



REVISIÓN

Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el paciente crítico

M.A. Romera Ortega, C. Chamorro Jambrina*, I. Lipperheide Vallhonrat e I. Fernández Simón

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 30 de enero de 2013; aceptado el 12 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Sedación;
Dexmedetomidina;
Alfa2-agonistas;
Ventilación
mecánica;
Paciente crítico

KEYWORDS

Sedation;
Dexmedetomidine;
Alpha2-agonist;
Mechanical
ventilation;
Critically ill patient

Resumen Recientemente, la dexmedetomidina se ha comercializado en España y en otros países europeos. La experiencia publicada permite dar unas recomendaciones y situar este fármaco en las actuales tendencias de sedoanalgesia del paciente crítico adulto. La dexmedetomidina tiene efectos sedantes y analgésicos, sin causar depresión respiratoria, e induce un nivel de sedación donde el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar en los cuidados de enfermería. Por tanto, es muy útil en enfermos ventilados que pueden ser mantenidos con estos niveles de sedación, evitando los efectos deletéreos de la sobredosificación o la infradosificación. Por su acción sobre los α_2 -receptores, es eficaz en la prevención y en el control de los cuadros de tolerancia y/o abstinencia a otros sedantes y psicotrópicos. Comparada con otros sedantes, la dexmedetomidina se ha asociado con una menor incidencia de delirio. Además, puede ser útil en la sedación durante la ventilación no invasiva. © 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Indications of dexmedetomidine in the current sedoanalgesia tendencies in critical patients

Abstract Recently, dexmedetomidine has been marketed in Spain and other European countries. The published experience regarding its use has placed dexmedetomidine on current trends in sedo-analgesic strategies in the adult critically ill patient. Dexmedetomidine has sedative and analgesic properties, without respiratory depressant effects, inducing a degree of depth of sedation in which the patient can open its eyes to verbal stimulation, obey simple commands and cooperate in nursing care. It is therefore a very useful drug in patients who can be maintained on mechanical ventilation with these levels of sedation avoiding the deleterious effects of over or infrasedation. Because of its effects on α_2 -receptors, it's very useful for the control and prevention of tolerance and withdrawal to other sedatives and psychotropic drugs. The use of dexmedetomidine has been associated with lower incidence of delirium when compared with other sedatives. Moreover, it's a potentially useful drug for sedation of patients in non-invasive ventilation.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carlos.chamorroj@salud.madrid.org, cchamorro.hpth@salud.madrid (C. Chamorro Jambrina).

Introducción

La sedoanalgesia es un componente clave del tratamiento de muchos pacientes críticos, especialmente en los que requieren ventilación mecánica (VM), siendo útil para mejorar su bienestar, reducir la ansiedad y facilitar determinados procedimientos¹. Sin embargo, el uso inadecuado de los sedantes conlleva un riesgo de producir efectos adversos potencialmente graves^{2,3}. Por un lado, una sedoanalgesia insuficiente puede conducir a agitación grave que precipite isquemia miocárdica, mala adaptación al ventilador, auto-extubación o auto-retirada de catéteres, asociándose a un aumento de estancia en el servicio de medicina intensiva (SMI), un incremento en los costes, una mayor morbilidad e incluso mortalidad. Por otro lado, una sedación excesiva aumenta la duración de la VM y de la estancia en el SMI, incrementa el riesgo de complicaciones como la neumonía asociada a la VM o alteraciones neuromusculares, provoca la mayor realización de pruebas diagnósticas neurológicas con el consiguiente riesgo y coste, una mayor incidencia de alteraciones cognitivas⁴ e incluso mortalidad⁵. Además, la administración de dosis más altas de sedantes también supone un riesgo inherente de producir efectos adversos y tóxicos (hemodinámicos, gastrointestinales, infecciosos, metabólicos, cuadros de abstinencia, etc.)³.

Las discrepancias entre estudios, en relación con el rango óptimo de sedación recomendado, las variaciones en el método de evaluar la sedación o las diferencias en la frecuencia de evaluación hacen que la incidencia de sedación inapropiada sea difícil de precisar. No obstante, la incidencia de sedación subóptima publicada oscila entre el 1 y el 75% de los pacientes estudiados, siendo la sobrededación más frecuente que la infrasedación, con una frecuencia estimada entre el 33 y el 57% de las evaluaciones realizadas⁶. En el SMI, un objetivo de sedación deseable es conseguir que el paciente esté tranquilo, confortable, que despierte fácilmente, sea cooperador y comunicativo, capaz de interactuar con el personal sanitario o familiares, y mantenga el ciclo normal vigilia-sueño. No obstante, algunos enfermos, por su situación clínica, pueden requerir niveles de sedación más profundos (p. ej., por hipertensión intracralear o síndrome de distrés respiratorio agudo)^{7,8}.

Para prevenir los efectos deletéreos de la infrasedación o la sobrededación, la administración de sedantes y analgésicos debería hacerse mediante un protocolo de actuación, precisando un objetivo claro de sedoanalgesia, según la situación del paciente, definido al inicio del tratamiento y revisado de forma periódica. En este punto, es muy importante la colaboración del personal de enfermería, ya que factores sociales, personales y profesionales a menudo influyen en la interpretación individual de las necesidades del paciente⁹. Hay que tener en cuenta que las necesidades del enfermo varían según las circunstancias clínicas, y los objetivos terapéuticos pueden cambiar con el tiempo¹⁰.

Los sedantes se deben ajustar a las necesidades individuales del paciente, administrando la dosis mínima necesaria para conseguir el objetivo. En el intento de optimizar la sedoanalgesia, al seleccionar el fármaco adecuado es importante considerar las características específicas de cada agente, como su farmacocinética o los posibles efectos adversos. Además, debe tenerse en cuenta que en el paciente crítico se producen una serie de alteraciones en la

farmacocinética y farmacodinamia, derivadas del aumento del volumen de distribución, disminución o aumento de las proteínas a las que se unen, posible alteración de receptores, fallo orgánico, etc., que modifican los efectos de los fármacos sedantes y analgésicos.

Teóricamente, el fármaco ideal debería tener un rápido inicio de acción, un perfil farmacocinético y farmacodinámico predecible y permitir, una vez suspendido, una rápida recuperación de las facultades físicas y cognitivas del paciente. Actualmente, los sedantes más frecuentemente administrados en los SMI son las benzodiazepinas y el propofol¹. Las características de las benzodiazepinas, como el inicio y la duración de acción, la distribución, la potencia y la presencia o ausencia de metabolitos activos, son variables. Se aconseja precaución cuando estos agentes se administran mediante infusión continua, debido a la posible acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos, lo que puede causar una inadvertida sobrededación, el desarrollo de fenómenos de tolerancia en cuestión de horas o días, y cuadros de abstinencia tras el uso prolongado^{3,8}. El propofol es el sedante preferido cuando se desea un rápido despertar o en pacientes neurológicos, ya que puede permitir realizar evaluaciones neurológicas intermitentes. Sin embargo, su uso a largo plazo o en dosis elevadas también puede asociarse a efectos adversos (hipertrigliceridemia, síndrome de infusión del propofol)³.

Los fármacos α_2 -agonistas, como la clonidina y la dexmedetomidina (DEX), poseen efectos sedantes y analgésicos, y en algunas circunstancias son una alternativa a los sedantes mencionados hasta ahora (benzodiazepinas, propofol). Diversos autores han demostrado la eficacia de ambos agentes en el paciente crítico, obteniendo niveles de sedoanalgesia adecuados que permiten reducir dosis de otros sedantes y analgésicos e incluso acortar tiempos de VM¹¹⁻¹⁴. La DEX, desde el año 1999, está disponible en Estados Unidos y en otros países americanos para la sedación de pacientes ventilados, y es uno de los fármacos más recomendados en sus guías^{15,16}. Sin embargo, hasta el 2011 no ha sido aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA), primer paso para su comercialización en España. La experiencia acumulada con su empleo nos permite hacer una serie de sugerencias sobre su nicho actual en la sedoanalgesia del paciente crítico.

Características farmacológicas de la dexmedetomidina

La DEX es un agonista selectivo de los receptores α_2 -adrenérgicos, tanto a nivel periférico como en el cerebro y la médula espinal, con una selectividad aproximadamente 7-8 veces mayor que la clonidina y una afinidad $\alpha_2:\alpha_1$ de 1.600:1^{14,17,18}. Produce un efecto sedante y ansiolítico mediante la estimulación presináptica de los receptores α_2 -adrenérgicos a nivel del *locus coeruleus* y también tiene un efecto analgésico. Además, su acción a otros niveles, como los receptores de imidazolina, se ha relacionado con los efectos neuroprotectores observados a nivel experimental.

Tras su administración intravenosa (i.v.), el inicio de acción de la DEX se produce en unos 15-30 min y las concentraciones pico se alcanzan aproximadamente una hora después del inicio de la infusión i.v. continua. Es un agente

altamente lipofílico y se distribuye rápidamente por los tejidos siendo la vida media de distribución de unos 6 min y la vida media de eliminación de unas 2-3 h. Se une altamente a proteínas, siendo la fracción libre del 6%, y su volumen de distribución es relativamente grande (1,33-2,1 l/kg). Se metaboliza a nivel hepático por biotransformación en el sistema enzimático P450, principalmente por el CYP 2A6, y posterior conjugación con glucurónido. Los metabolitos inactivos se eliminan principalmente por la orina y el 5-13% por las heces^{14,17,18}.

Respecto a la dosificación del fármaco, inicialmente se administraba una dosis de carga i.v. de hasta 1 µg/kg en unos 10 min. Durante la administración de la dosis de carga de DEX puede aparecer hipotensión pero también, como respuesta al inicial efecto vasoconstrictor periférico del fármaco a dosis altas, puede resultar hipertensión transitoria, que normalmente se resuelve sin intervención. También se han descrito episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal tras la administración en bolo o infusión rápida. Actualmente, en la sedoanalgesia de pacientes críticos y para limitar estos posibles efectos adversos no se aconseja el uso de dosis de carga. En pacientes intubados se recomienda empezar con una infusión de aproximadamente 0,7 µg/kg/h i.v. para luego ir ajustando en función del nivel de sedoanalgesia deseado y la respuesta del paciente. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora. El rango de dosis recomendado oscila entre 0,2-1,5 µg/kg/h i.v.^{14,17}.

La calidad de la sedación inducida por DEX difiere de la producida por otros sedantes, como las benzodiazepinas o el propofol, que actúan sobre el receptor GABA. La administración de DEX produce un nivel de sedación en el que el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar en los cuidados de enfermería o realización de algunos procedimientos pero, al cesar el estímulo, el enfermo vuelve a dormirse y retorna al nivel de sedación previo. La sedación inducida por DEX se asocia a un patrón respiratorio y cambios EEG en consonancia con el sueño natural.

La administración i.v. de DEX es generalmente bien tolerada cuando se utiliza para sedación de pacientes con VM^{14,17,19-28} y también durante la realización de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos en pacientes no intubados^{17,29,30}. La hipotensión y la bradicardia son los efectos adversos más frecuentes, aunque generalmente se resuelven sin intervención. Cuando esta es necesaria, se aconseja disminuir o detener la infusión de DEX, elevar las extremidades inferiores, aumentar el aporte de volumen y, si es preciso, utilizar vasopresores. El uso de agentes anti-colinérgicos también debe ser considerado en pacientes con bradicardia extrema. Sin embargo, al minimizar la respuesta simpática, el empleo juicioso de la DEX podría tener un particular beneficio en algunos pacientes; por ejemplo, los ingresados con VM y alto riesgo de complicaciones cardíacas postoperatorias^{20,21,31}.

Aunque la DEX puede inhibir el vaciado gástrico y el tiempo de tránsito gastrointestinal³², de momento no se han descrito complicaciones asociadas en pacientes críticos. Los efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral son dispares entre diferentes estudios³³. En ensayos animales se ha observado una disminución del flujo sanguíneo cerebral; sin embargo, un estudio en voluntarios sanos mostró una reducción

dependiente de la dosis tanto del flujo sanguíneo cerebral como del consumo metabólico cerebral manteniendo el acoplamiento entre ambos³⁴. La DEX no tiene efecto sobre la función adrenal³⁵ ni causa depresión respiratoria²².

En animales se ha observado cierto grado de tolerancia a los efectos hipnóticos de la DEX tras su administración prolongada, aunque este hecho no parece tener relevancia clínica¹⁸; no obstante, es posible que, al aumentar su uso, este tipo de situaciones aparezca con mayor frecuencia. Teóricamente, un posible problema con el uso prolongado de DEX podría ser la aparición de síntomas de abstinencia con hipertensión o agitación de rebote. Aunque se ha descrito algún caso aislado de abstinencia^{25,36}, la incidencia es menor que con clonidina, y en la mayoría de los estudios no se ha observado este fenómeno a pesar de la retirada brusca del fármaco en la mayor parte de estos^{18,19,23,28}. No obstante, para prevenirlo, se ha sugerido una reducción gradual de la dosis.

Aunque el coste del fármaco es superior al de otros sedantes, diferentes análisis farmacoeconómicos realizados en pacientes con VM que recibieron sedación durante más de 24 h mostraron que la DEX se asociaba significativamente con menores costes que el midazolam. Esto se debió principalmente a una reducción de los costes relacionados con una menor estancia, una reducción del tiempo de VM y una disminución en la incidencia y la duración del delirio^{37,38}.

Indicaciones de la dexmedetomidina en el paciente crítico

A partir de la información disponible en la actualidad, las posibles indicaciones de uso de la DEX, como estrategia de sedoanalgesia, estarían relacionadas con:

Sedación de corta duración (< 72 h)

La DEX, por sus mencionadas características farmacocinéticas y farmacodinámicas (semivida más corta que otros α_2 -agonistas como la clonidina, no metabolitos activos ni poder acumulativo, efectos ansiolíticos, sedantes y analgésicos sin provocar depresión respiratoria ni efectos de rebote al suspender su administración), puede ser útil para la sedación de corta duración. Sería una alternativa a fármacos como el propofol y el remifentanilo⁷. En los estudios realizados, en general, se ha observado un tiempo de extubación similar pero con un menor requerimiento de opiáceos o sedantes de rescate^{17,20,21,39}. La DEX también disminuye los escalofríos en el postoperatorio.

Pacientes posquirúrgicos con necesidades previstas de ventilación mecánica de pocas horas

Aquí incluiríamos enfermos postoperados de cirugía cardíaca no complicada o cirugías de larga duración. El efecto sedante y ansiolítico de la DEX permitiría mantener al paciente confortable hasta que la situación clínica sea estable (hemodinámica, respiratoria, ausencia de sangrado posquirúrgico, ausencia de efecto residual de los bloqueantes neuromusculares usados previamente, nivel de consciencia adecuado) y pueda ser extubado. Aunque la DEX tiene efectos analgésicos, algunos enfermos necesitaran un refuerzo en analgesia postoperatoria, con opiáceos u otros

fármacos, dependiendo de la intensidad del dolor referida por el propio paciente.

Pacientes posquirúrgicos con necesidades previstas de ventilación mecánica más de 12 h

Incluye pacientes en el postoperatorio de cirugías complejas (p. ej., cirugía maxilofacial compleja, trasplante pulmonar u otras cirugías complicadas por hemorragias importantes, problemas respiratorios, etc.) que obligan a un periodo de observación más prolongado hasta descartar la aparición de complicaciones como el edema de partes blandas, edema pulmonar por reperfusión, complicaciones pulmonares derivadas de la politransfusión, etc. En estas situaciones es importante diferenciar al enfermo que puede mantenerse con un nivel de sedación ligero del que necesita una sedación profunda (RASS < -3). En el primer escenario, la DEX, normalmente asociada a un opiáceo para garantizar una analgesia adecuada, es una buena alternativa, pero no sucede lo mismo en el segundo. No obstante, en este último caso, cuando la situación de riesgo ha finalizado, la DEX podría ser útil como estrategia de sedación secuencial en la desconexión de la VM, especialmente si el sedante previo es una benzodiazepina.

Pacientes con necesidad de ventilación mecánica de corta duración por patología médica o traumatológica

La DEX consigue mantener al paciente sin ansiedad y un nivel de sedación RASS entre 0 y -3, que permite la comunicación con el enfermo para asegurar sus necesidades y ajustar los analgésicos de acuerdo con la intensidad del dolor referido. Como ya se ha mencionado, gran parte de los pacientes, especialmente politraumatizados, van a necesitar también otros analgésicos, vía i.v. continua o neuroaxial, para mantener el grado de confortabilidad deseado.

Sedación de larga duración

Pacientes con necesidad de sedación prevista de más de 3 días pero que, por su patología, no requieren un nivel de sedoanalgesia profunda (RASS por debajo de -3)

Varios estudios realizados en pacientes críticos, principalmente de causa médica en lugar de quirúrgica, han mostrado la utilidad de la DEX como estrategia de sedoanalgesia más prolongada. En el estudio MENDS los enfermos recibieron tratamiento con DEX durante una mediana de 5 días y, comparado con el grupo sedado con lorazepam, presentaron un mayor número de días libres de delirio o coma, menor prevalencia de coma (RASS -4 o -5) y más tiempo en el rango de sedación deseado, valorado por la escala RASS, aunque no se observaron diferencias en la duración de VM, estancia en el SMI ni mortalidad²⁴. En un análisis posterior de este ensayo se objetivó que, en el subgrupo de pacientes sépticos, los beneficios de la DEX eran superiores, con más días libres de delirio o coma, también sin VM, y una menor mortalidad⁴⁰. El estudio SEDCOM mostró que, comparado con el midazolam, la DEX se asociaba con menor frecuencia de delirio y un tiempo medio de extubación más corto. No se observaron diferencias en la mortalidad a los 30 días. La mediana de tratamiento con DEX fue de 3,5 días²⁵. El análisis farmacoeconómico resultó favorable a la DEX³⁷. En otro ensayo doble ciego y distribución aleatoria, comparando DEX con

sedación estándar (midazolam o propofol más opiáceo), el tiempo medio dentro del objetivo de sedación (RASS) y el tiempo de estancia en el SMI fue similar en los 2 grupos pero la duración de la VM fue menor en los enfermos sedados con DEX²⁶. Recientemente se han publicado los estudios MIDEX (*Dexmedetomidine versus midazolam for continuous sedation in the intensive care unit*) y PRODEX (*Dexmedetomidine versus propofol for continuous sedation in the intensive care unit*), cuyo objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de DEX frente a midazolam y propofol, respectivamente, para la sedación de pacientes ventilados en el SMI²⁸. Ambos son estudios multicéntricos, prospectivos, con distribución aleatoria y doble ciego, un objetivo de sedación fijado en un RASS de 0 a -3 y un tiempo de sedación ≥ 24 h con un máximo de 14 días. En ambos ensayos la mayoría de los pacientes ingresaron por razones médicas (55-70%). La DEX demostró no ser inferior a los otros 2 sedantes, y los tiempos hasta conseguir el objetivo de sedación fueron similares en todos los grupos. Sin embargo, la DEX redujo la duración de la VM en comparación con el midazolam (mediana 123 h frente a 164 h; $p=0,03$) y la mediana de tiempo necesario hasta la extubación del enfermo comparado tanto con midazolam ($p=0,01$) como con propofol ($p=0,04$). La duración media de la estancia en los SMI, desde la aleatorización hasta el alta, fue menor en los pacientes tratados con DEX, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística en ninguno de los estudios. En comparación, tanto con midazolam como propofol, los pacientes sedados con DEX eran despertados más fácilmente, más cooperativos y más capaces de comunicar si tenían o no dolor. No se observaron diferencias en cuanto a mortalidad.

La DEX es una alternativa a considerar en estos pacientes ya que puede facilitar la valoración del enfermo (p. ej., evaluación de la función neurológica) sin parar la infusión, mejorar la capacidad del paciente para comunicar sus necesidades, cooperar con procedimientos diagnósticos o participar en el proceso de cuidados y reducir los tiempos de VM. Además, aunque todavía hacen falta más estudios, los datos actuales sugieren que, comparado con otros sedantes, puede disminuir la incidencia de delirio (ver el apartado «Prevención del delirio en el paciente crítico»).

Sedación secuencial

La estrategia de sedoanalgesia empleada no debería limitar el inicio de la desconexión del ventilador. En pacientes intubados, una práctica útil consiste en el cambio de sedación con benzodiazepina —en nuestro medio normalmente midazolam— a propofol o remifentanilo cuando la situación del enfermo ha mejorado. La DEX puede ser otra opción como estrategia para facilitar la retirada de la VM en este contexto.

En una encuesta realizada en Alemania, el 56% de los SMI empleaban clonidina en sedaciones de más de 72 h y casi el 63% durante la desconexión de la VM¹². En sedación prolongada, las guías de sedoanalgesia de dicho país recomiendan el uso de fármacos como clonidina en el proceso de retirada de la sedación¹³. En nuestro país la clonidina está disponible por vía oral, y solo en algunos centros se dispone de una formulación galénica para uso parenteral. Este hecho supone una limitación importante para el uso de este fármaco en pacientes críticos, ya que muchos

presentan disfunción gastrointestinal y, por tanto, problemas de absorción por esta vía de administración. La DEX supone una alternativa. En una estrategia de sedación secuencial, esta opción permitiría mantener un nivel de sedación más ligero, evitando la acumulación de sedación, sin depresión respiratoria, y a la vez podría evitar posibles cuadros de abstinencia. En un estudio sobre 20 pacientes ingresados en un SMI, el uso de DEX permitió la retirada o reducción en la dosis de otros sedantes y analgésicos (midazolam, propofol, morfina, fentanilo) y bajó la incidencia de sobredosificación del 13 al 3%. Dieciséis de los 20 pacientes no requirieron sedación adicional o esta fue mínima²³.

Pacientes que desarrollan tolerancia a los sedantes o fracaso terapéutico de la sedación

Se considera sedación difícil a la situación en la que el paciente, en VM, necesita dosis de sedantes mayores de lo habitual para conseguir el nivel de sedoanalgesia deseado o cuando aparecen problemas derivados del descenso en la dosis de los sedantes que se están administrando. Incluiríamos, por tanto, los fenómenos de fracaso terapéutico precoz, tolerancia y abstinencia⁸. A menudo estas situaciones obligan al incremento en las dosis de los sedantes y analgésicos habituales o a la utilización de combinaciones de fármacos para intentar mantener un nivel adecuado de sedación. Además, en este contexto se pueden producir respuestas hemodinámicas, endocrinas y metabólicas que afectan negativamente a la evolución del enfermo, con un incremento en la morbimortalidad. El resultado final es un mayor riesgo de toxicidad, un aumento del gasto farmacéutico más un incremento de costes relacionados con la prolongación del tiempo de ventilación y de estancia.

Como se ha mencionado, el mecanismo de acción y los efectos fisiológicos de los fármacos α_2 -adrenérgicos difieren de otros sedantes tradicionales como las benzodiazepinas o el propofol. No actúan sobre el receptor GABA sino sobre receptores α_2 -adrenérgicos. Su empleo permite disminuir la dosis de otros sedantes y analgésicos, optimizar el nivel de sedoanalgesia y minimizar el riesgo de toxicidad^{11,13,41}. La DEX tiene una mayor afinidad por el receptor α_2 y una vida media más corta que la clonidina, lo que le confiere cierta ventaja. Aunque hasta la fecha el número de estudios es limitado, la DEX puede ser un fármaco de gran utilidad en la prevención y el tratamiento del fracaso terapéutico de los sedantes habituales; puede permitir una reducción en la dosis de otros sedantes y opiáceos y facilitar la retirada de la VM en estos pacientes⁴²⁻⁴⁴.

Control de agitación y cuadros de abstinencia asociados a tóxicos (opiáceos, alcohol, cocaína)

Los fármacos α_2 -agonistas, por sus efectos analgésicos, sedantes y efectividad para controlar la hiperactividad simpática asociada con estos cuadros, son agentes útiles en el manejo de este tipo de pacientes^{11,41}. Aunque todavía limitada, en la literatura hay una evidencia creciente que apoya el uso de la DEX en el tratamiento y la prevención de los síndromes de abstinencia en población pediátrica y en pacientes adultos, tanto en enfermos intubados como sin VM⁴⁵⁻⁴⁷. Este fármaco permitiría el control de los síntomas relacionados con la descarga simpática asociada a estos

síndromes, conseguir un mejor grado de sedoanalgesia, sin incremento del riesgo de producir depresión respiratoria, y una reducción en la dosis de benzodiazepinas u otros sedantes que pueda requerir el enfermo consiguiendo, en algunos casos, evitar la intubación del paciente. Un inconveniente, al no recomendarse su administración en bolo, es la limitación en enfermos que requieren una sedación muy rápida; por ejemplo, en pacientes agresivos o agitados que tratan de autoextubarse. En estas circunstancias, es necesario recurrir a fármacos como midazolam o propofol para controlar el momento agudo mientras la DEX hace efecto.

Delirio

Aunque, en pacientes críticos, la incidencia descrita de delirio oscila entre el 11 y el 80%, la media probablemente está entre el 30 y el 70%, lo que da una idea de la trascendencia del problema⁴⁸. En los últimos años, múltiples estudios han mostrado que, en estos enfermos, el desarrollo de un delirio incrementa la morbilidad, los costes e incluso la mortalidad. Por este motivo, parece razonable establecer programas de prevención del delirio en los SMI. Entre los factores de riesgo modificables más importantes está el empleo adecuado de sedantes y analgésicos. En el estudio de Pandharipande et al.⁴⁹ el uso de lorazepam era un factor de riesgo independiente asociado a un incremento del delirio; además, el riesgo era mayor al aumentar la dosis. Los mismos autores, en otro trabajo, encontraron resultados similares con el empleo de midazolam⁵⁰. Ouimet et al.⁵¹ mostraron que la administración de sedantes, a dosis suficientes para inducir un coma, incluso durante un breve período de tiempo, se asociaba a un aumento en el riesgo de delirio.

Aunque la patogénesis del delirio no se conoce bien, parece que el receptor GABA juega un papel en la liberación de mediadores implicados en el delirio. El mecanismo de acción de la DEX es independiente del receptor GABA y podría ser un fármaco útil en el manejo de estos pacientes.

Prevención del delirio en el paciente crítico

La información actual sugiere que, comparado con otros sedantes, la sedación con DEX puede disminuir la incidencia de delirio^{25,40,52} o su duración⁵³ y, en pacientes en VM, facilitar la extubación. Además, un estudio reciente ha mostrado que la duración del delirio es el factor que guarda mayor asociación con la mortalidad⁵⁴.

A partir de estos datos, aunque todavía no es posible establecer una recomendación firme, en pacientes que necesitan sedoanalgesia podría considerarse el empleo de DEX como estrategia para prevenir el delirio, especialmente en enfermos con factores de riesgo para desarrollarlo, como por ejemplo edad avanzada, patología neurológica o psiquiátrica previa, uso de medicamentos psicoactivos o adicción a drogas (alcohol, opiáceos, etc.).

Tratamiento del delirio en el paciente crítico

Aunque actualmente en las guías de sedoanalgesia publicadas por diferentes sociedades médicas los neurolepticos son el tratamiento más recomendado^{13,15,16,55}, la evidencia científica es escasa. En los últimos años han aparecido algunas publicaciones, con un número limitado de pacientes, que muestran la utilidad de la DEX en estas circunstancias,

especialmente para el control de la agitación y para facilitar la retirada de la VM^{43,44}. No obstante, hasta la fecha solo hay un pequeño estudio con distribución aleatorizada comparando haloperidol versus DEX con resultados favorables a este último fármaco, asociándose a un menor tiempo de extubación y estancia en la UCI⁵⁶. Las recientes guías sobre el manejo del dolor, de la agitación y del delirio sugieren el uso de DEX para reducir la duración del delirio en pacientes críticos adultos¹⁶.

Ventilación no invasiva

Con frecuencia los pacientes críticos con insuficiencia respiratoria tratados con ventilación no invasiva (VNI) necesitan algún grado de sedoanalgesia para facilitar su adaptación a ella. Sin embargo, existe el riesgo de depresión respiratoria o una posible obstrucción de la vía aérea superior, inducida por los sedantes, lo que puede contribuir al fallo de la VNI. La DEX, por sus efectos sedantes, respiratorios y hemodinámicos, puede ser un fármaco ideal para emplear en este tipo de pacientes. Estudios en voluntarios sanos en los que se comparaban DEX y remifentanilo —fármaco empleado con frecuencia para facilitar la adaptación a la VNI— han mostrado las ventajas del primero en cuanto a efectos respiratorios⁵⁷. Aunque hasta la fecha los estudios son limitados, los resultados son satisfactorios y los enfermos muestran un nivel de sedoanalgesia adecuado, un manejo correcto de secreciones bronquiales y, además, son capaces de colaborar en el tratamiento^{58,59}.

Contraindicaciones y precauciones en el uso de dexmedetomidina

La DEX está contraindicada en los pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica, bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradicardia <50 latidos/min, enfermedad cerebrovascular grave o hipersensibilidad al fármaco. No debe administrarse, como único sedante, en aquellos pacientes en los que se pretende alcanzar niveles de sedación profunda (RASS inferior a -3), ni tampoco debe utilizarse para proporcionar sedación durante el uso de bloqueantes neuromusculares. Durante su administración se debe valorar periódicamente el nivel de analgesia y sedación para evaluar si es necesaria la administración simultánea de otros fármacos sedantes y analgésicos para conseguir el grado de sedoanalgesia deseado. Aunque no es una contraindicación absoluta, no es recomendable su uso en pacientes con otros trastornos neurológicos graves, especialmente en la fase aguda, por la posible reducción del flujo sanguíneo cerebral. En la mayoría de los ensayos clínicos este tipo de pacientes fueron excluidos, y en la actualidad la experiencia es muy limitada^{27,33,60}. Tampoco como tratamiento de la hipertensión intracraneal ni en pacientes con disfunción autonómica (p. ej., debido a lesión medular), ya que los efectos hemodinámicos de la DEX pueden ser más pronunciados.

Conflicto de intereses

El Dr. Carlos Chamorro ha recibido honorarios de Orion-Pharma como consultor y de Glaxo-Smith-Klane por

conferencias. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguía C, Soto L, et al., International Mechanical Ventilation Study Group. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2005;128:496–506.
2. Ramsay MA. Intensive care: Problems of over-and under sedation. *Best Practice Anaesthesiol*. 2000;14:419–32.
3. Devlin JW, Mallow-Corbett S, Riker RR. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38 Suppl 6:S231–43.
4. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg*. 2010;111:451–63.
5. Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2008;36:3171–7.
6. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh TS. The incidence of suboptimal sedation in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2009;13:R204.
7. Borrallo JM, Béjar A, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Sedación de corta duración. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:12–8.
8. Chamorro C, Romera MA, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Estrategias de control de la sedación difícil. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:31–7.
9. Weinert CR, Chlan L, Gross C. Sedating critically ill patients: Factors affecting nurses' delivery of sedative therapy. *Am J Crit Care*. 2001;10:156–67.
10. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:45–52.
11. Chamorro C, Romera MA, Martínez-Melgar JL. Sedación y analgesia de pacientes críticos en ventilación mecánica. ¿Tienen utilidad los alfa2 agonistas? *Med Intensiva*. 1999;23:59–61.
12. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: Results of a national survey. *Crit Care*. 2005;9:R117–23.
13. Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care — short version. *Ger Med Sci*. 2010;8. Doc 02.
14. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine. A review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011;71:1481–501.
15. Celis-Rodríguez E, Besso J, Birchenall C, de la Cal MA, Carrillo R, Castorena G, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2007;31:428–71.
16. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263–306.
17. Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother*. 2009;43:2064–74.
18. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. 2009;25:451–69.

19. Guinter JR, Kristeller JL. Prolonged infusions of dexmedetomidine in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:1246-53.
20. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping STJ. The role of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2003;18:29-41.
21. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery; dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2003;17:576-84.
22. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care.* 2000;4:302-8.
23. Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med.* 2004;30:2188-96.
24. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients. The MENDS randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:2644-53.
25. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. A randomized trial. *JAMA.* 2009;301:489-99.
26. Ruokonen E, Parviainen I, Jacob SM, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd ST, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009;35:282-90.
27. Mirski MA, Lewin 3rd JJ, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med.* 2010;36:1505-13.
28. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307:1151-60.
29. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: A prospective, randomized double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg.* 2010;110:47-56.
30. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, Wang Y, Nick TG, Sadhasivam S. A comparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. *Anesth Analg.* 2009;109:745-53.
31. Wijesundera DN, Bender JS, Beattie WS. Alpha2-adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD004126.
32. Iiro T, Vilo S, Aantaa R, Wendelin-Saarenhovi M, Neuvonen PJ, Scheinin M, et al. Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and oro-caecal transit in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 2011;106:522-7.
33. Farag E, Argalious M, Sessler DI, Kurz A, Ebrahim ZY, Schubert A. Use of α_2 -agonists in neuroanesthesia: An overview. *Ochsner J.* 2011;11:57-69.
34. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, Cheng CR, Atwater BI, Minokadeh A, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *Anesthesiology.* 2008;108:225-32.
35. Venn RM, Bryant A, Hall GM, Grounds RM. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2001;86:650-6.
36. Millar JL, Allen C, Johnson PN. Neurologic withdrawal symptoms following abrupt discontinuation of a prolonged dexmedetomidine infusion in a child. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010;15:38-42.
37. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38:497-503.
38. Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:103-10.
39. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth.* 2001;87:684-90.
40. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: An a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14:R38.
41. Tryba M. Alpha2-adrenoceptor agonist in intensive care medicine: Prevention and treatment of withdrawal. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 2000;14:459-70.
42. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, Tang JF. Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: A pilot study. *Respir Care.* 2006;51:492-6.
43. Arpino PA, Kalafatas K, Thompson BT. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:25-30.
44. Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, Bass F, Nicholson L, Chen J. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38:82-90.
45. Maccioli GA. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology.* 2003;98:575-7.
46. Rayner SG, Weinert CR, Peng H, Jepsen S, Broccard AF. Study Institution. Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2012;2:12.
47. Darrouj J, Puri N, Prince E, Lomonaco A, Spevetz A, Gerber DR. Dexmedetomidine infusion as adjunctive therapy to benzodiazepines for acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1703-5.
48. Romera MA, Silva JA, Balandín B. Delirio en el paciente crítico: implicaciones y manejo. En: Chamorro Jambriña C, editor. *Analgesia, sedación y bloqueo neuromuscular del paciente crítico. Aspectos prácticos.* Medicina Crítica Práctica. Madrid: Edika-Med; 2009. p. 45-63.
49. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104:21-6.
50. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris Jr JA, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65:34-41.
51. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33:66-73.
52. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2009;50:206-17.
53. Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, Hammond N, Bass F, Campbell M, et al. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: A randomized controlled trial (DEXmedetomidine

- COmpared to morphine-DEXCO study). *Anesthesiology*. 2009;111:1075–84.
54. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med*. 2010;38:2311–8.
 55. Palencia E, Romera MA, Silva JA, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Delirio en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:77–91.
 56. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: A randomized open-label trial. *Crit Care*. 2009;13:R75.
 57. Hsu Y, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moreti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I. Crossover comparison of respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101:1066–76.
 58. Akada S, Takeda S, Yohida Y, Nakazako K, Mori M, Hongo T, et al. The efficacy of dexmedetomidine in patients with non-invasive ventilation: A preliminary study. *Anesth Analg*. 2008;107:167–70.
 59. Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, Yildiz H, Demirkiran H, Ekerbicer H. Sedation during non-invasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2010;71:141–53.
 60. Grof TM, Bledsoe KA. Evaluating the use of dexmedetomidine in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*. 2010;12:356–61.