



Agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, similar a la clonidina, con mucha mayor afinidad que ésta por dichos receptores. Efecto sedante mediado por la inhibición del locus coeruleus, (núcleo noradrenérgico predominante), situado en el tronco cerebral. Consigue una sedación efectiva con facilidad para despertar, similar al sueño fisiológico (fase no REM). Ha demostrado además algunos efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos al estimular los receptores alfa2 adrenérgicos del asta dorsal de la médula espinal. Relativamente libre de efectos depresores respiratorios. Efecto simpaticolítico al disminuir la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. A dosis elevadas o de carga actúa sobre los receptores alfa-1, produciendo vasoconstricción periférica, hipertensión y bradicardia. Con ritmos de perfusión más bajas, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.

USO CLÍNICO

Uso hospitalario exclusivo.

Pacientes adultos:

- Sedación en pacientes adultos en UCI ya intubados y sedados. Capacidad para mantener la sedación a un nivel que permite despertar en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un nivel de 0 a -3 en la escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS): **A**.
- Sedación pre e intraoperatoria en procedimientos quirúrgicos en pacientes no intubados (**E: off-label**).
- Premedicación previo a inducción anestésica con tiopental. (**E: off-label**).
- Analgésico tras ligadura tubárica por laparoscopia. Anestésico adyuvante en cirugía oftálmica (**E: off-label**).
- Tratamiento de la tiritona (**E: off-label**).
- Premedicación para disminuir el delirio y respuesta cardioestimulante de la Ketamina (**E: off-label**).

label).

Pacientes pediátricos (Off label por edad): El tratamiento en niños de 1 mes-17 años, predominantemente post-operatorios y en la UCI, durante un máximo de 24 h, ha demostrado un perfil de seguridad similar al de los adultos. No se dispone de datos para el tratamiento de > 24 horas.

Neonatos (E: off-label por edad):

-Según un estudio clínico multicéntrico en fase II/III, la dexmedetomidina es un fármaco seguro y eficaz en la sedación y analgesia de los recién nacidos entre 28 y 44 semanas de edad gestacional, sin presentar efectos adversos hemodinámicos significativos. Se ha relacionado con una menor necesidad de dosis de fentanilo. Se ha descrito un menor aclaramiento plasmático y una mayor vida media en los recién nacidos pretérmino menores de 28 semanas.

-Se ha descrito su uso como antiarrítmico en el tratamiento de la taquicardia supraventricular aunque se disponen de pocos datos al respecto (**E: off-label por edad e indicación**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

No se recomienda el uso de bolos, por asociarse con un aumento de reacciones adversas. Tras cada ajuste de dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrido una hora. Se puede administrar otros sedantes (propofol o *midazolam*) si es necesario hasta que se establezcan los efectos clínicos de Dexmedetomidina. Si no se alcanza un nivel adecuado de sedación con dosis máxima, cambiar a un agente sedante alternativo.

Adultos

Se puede administrar dosis de carga en 10 minutos (0,5-1 mcg/kg) o perfusión inicial a 0,7 microgramos/kg/hora y ajustar gradualmente dentro del rango de 0,2-1 microgramos/kg/hora. Considerar velocidad de perfusión inferior para pacientes críticos.

Como adyuvante a la anestesia se han administrado dosis I.M de 0.5-1.5 mcg/kg/dosis, 60 minutos previo a anestesia.

Población Pediátrica (datos limitados): Perfusión de mantenimiento 0,2-0,7 mcg/kg/hora. Los menores de un año suelen requerir dosis mayores (ritmo medio de infusión 0.4 mcg/kg/hora_vs 0.29 mcg/kg/hora en niños >1 año). Se han descrito dosis de hasta 1 mcg/kg/hora. La dosis de carga es de 0,5-1 mcg/kg en 10 minutos.

Neonatos: En neonatos se han propuesto dosis menores a las utilizadas en niños mayores, entre 0.05mcg/kg/h y 0.2mg/kg/h.

No se recomienda su uso durante más de 24 horas. No existe experiencia en el uso durante más de 14 días. El uso durante períodos más prolongados deberá ser reevaluado regularmente.

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: se metaboliza en el hígado y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se puede considerar una dosis de mantenimiento reducida aunque no existen guías específicas disponibles

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos.
- Hipotensión no controlada.
- Enfermedad cerebrovascular grave.
- Uso fuera de la Unidad de cuidados intensivos.

PRECAUCIONES

Debe administrarse únicamente como perfusión diluida intravenosa empleando un dispositivo para perfusión controlada. Consultar las instrucciones de dilución del medicamento en la ficha técnica antes de la administración.

Dexmedetomidina está indicada para su empleo en el ámbito de cuidados intensivos y no se recomienda su uso en otros entornos. Todos los pacientes se deben someter a una monitorización cardiorrespiratoria continua durante su perfusión.

No debe ser utilizado como agente de inducción para la intubación o para proporcionar sedación durante el uso de relajantes musculares. No causa sedación profunda y los pacientes pueden ser despertados fácilmente. Por tanto, no es adecuado en pacientes que requieren sedación profunda continua o con inestabilidad cardiovascular grave. Se ha observado que algunos pacientes se pueden despertar y estar alerta cuando son estimulados. Esto por sí solo no debe ser considerado como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.

Se han descrito episodios de bradicardia y paro sinusal transitorio en casos de uso en bolo iv. o en pacientes con tono vagal aumentado (deportistas). Puede requerirse el uso de atropina. Asociado a hipertensión y vasoconstricción periférica durante la dosis de carga, que puede precisar disminuir la dosis.

Dado que no se debe administrar en bolo, los usuarios deben estar preparados para utilizar un sedante alternativo para el control agudo de la agitación o durante los procedimientos, especialmente durante las primeras horas de tratamiento.

Precaución al administrar a pacientes con bradicardia preexistente. Normalmente la bradicardia no requiere tratamiento, pero generalmente responde a medicamentos anticolinérgicos o a la reducción de la dosis. Los efectos hipotensores pueden ser de mayor importancia en aquellos pacientes con hipotensión preexistente (especialmente si no responden a vasopresores), hipovolemia, hipotensión crónica o reserva funcional reducida, tales como los pacientes con disfunción ventricular severa y los pacientes de edad avanzada, y se justifica un cuidado especial en estos casos. Normalmente la hipotensión no requiere tratamiento específico, pero, cuando sea necesario, los usuarios deben estar preparados para intervenir con reducción de la dosis, fluidos y / o vasoconstrictores.

Los pacientes con actividad autonómica periférica alterada (p.ej. debido a una lesión de la médula espinal) pueden presentar cambios hemodinámicos más pronunciados tras iniciar el tratamiento. En general no ha sido necesario el tratamiento de la hipertensión pero puede ser recomendable disminuir la tasa de perfusión continua. La vasoconstricción local a una concentración mayor puede ser más significativa en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular grave, los cuales deben ser estrechamente monitorizados. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en un paciente que desarrolle signos de isquemia miocárdica o cerebral. Se debe tener cuidado cuando se combina con otras sustancias con acción sedante o cardiovascular ya que pueden producirse efectos aditivos.

No parece suprimir la actividad convulsiva y no se debe utilizar como tratamiento único en el status epiléptico. La experiencia en trastornos neurológicos graves, tales como lesiones cerebrales y tras la neurocirugía, es limitada y se debe utilizar con precaución en dichos casos, especialmente si se requiere sedación profunda. Puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal y esto se debe tener en cuenta al seleccionar la terapia.

Los agonistas alfa-2 se han asociado raramente con reacciones de abstinencia cuando se suprimen bruscamente tras un uso prolongado. Esta posibilidad se debe considerar si el paciente desarrolla agitación e hipertensión poco después de interrumpir su administración.

Se desconoce si la dexmedetomidina es segura para su uso en individuos sensibles a hipertermia maligna y por lo tanto no se recomienda su uso. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de fiebre sostenida de origen desconocido.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Hipotensión (28%), hipertensión (16%) y bradicardia (13%). Fibrilación auricular, taquicardia, hipovolemia.

SNC: dolor, fiebre, agitación, mareo, cefalea, trastornos del habla.

Endocrinológicos: hipocalcemia, hiperglucemia, acidosis, hiperpotasemia.

Gastrointestinales. Náuseas (11%), dolor abdominal, diarrea, vómitos, hipertransaminasemia.

Hematológicos. Leucocitosis, anemia, hemorragia.

Alteración de la visión, fotopsia.

Disminución de la diuresis.

Respiratorios: hipoxia, edema pulmonar, derrame pleural, acidosis respiratoria, apnea, broncoespasmo, disnea, hipercapnia.

Otros: sed, sudoración.

En recién nacidos se han descrito episodios de bradicardia y e hipotensión aunque parecen dependientes de la dosis. Con dosis menores (entre 0.05 mcg/kg/h a 0.2 mcg/kg/h) se puede producir descenso de la tensión arterial entre 12-15%, sin efectos respiratorios significativos. Existe un caso descrito de crisis epilépticas relacionadas con la administración de dexmedetomidina, reversibles tras la retirada del fármaco.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

-Fármacos que disminuyen el efecto de la dexmedetomidina: antidepresivos (tricíclicos, antagonistas alfa.2 e inhibidores de la recaptación de la serotonina)

-Fármacos que aumentan efecto de dexmedetomidina: beta-bloqueantes, IMAO, inhibidores del CYP2A6

-La dexmedetomidina puede aumentar el efecto de los agentes hipotensores, y disminuir el del I 123.

-La administración concomitante de dexmedetomidina con anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides es probable que conduzca a un aumento de los efectos. Estudios específicos han confirmado estos efectos con isoflurano, propofol alfentanilo, y *midazolam*.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes: Cloruro de sodio, Agua para preparaciones inyectables.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Tras la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento previo a su uso son responsabilidad del usuario y no deberán ser normalmente superiores a 24 horas entre 2° y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La dexmedetomidina puede adherirse a la goma natural, usar componentes con goma sintética en los sistemas de infusión.

Se puede diluir en glucosa al 5%, solución Ringer, manitol o solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% para lograr la concentración requerida de **4 microgramos/ml** antes de la administración.

Presentaciones comerciales. Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

-**Fichas técnicas del** Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 26 Junio 2012]. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-**Micromedex Healthcare® Series** [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en:

<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

-Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. **Pediatric and Neonatal Dosage Handbook**. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

-**UpToDate (Pediatric drug information)**. [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [fecha de acceso 1 Junio 2014]. Disponible en:

www.uptodate.com

-A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, Wisemandle WA, Gramlich L. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):276-82.

-Dexmedetomidine: Therapeutic Use for the Termination of Reentrant Supraventricular Tachycardia

-Constantinos Chrysostomou MD^{1,*}, Victor O. Morell MD², Peter Wearden MD, PhD², Joan Sanchez-de-Toledo MD⁴, Edmund H. Jooste MD⁵ and Lee Beerman MD³. Congenital Heart Disease. Volume 8, Issue 1, pages 48-56.

Fecha de actualización: Enero 2016.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).