



Uso de la dexmedetomidina (DXM) en implantación de resincronizador cardiaco: ¿es realmente seguro?

The Use of Dexmedetomidine (DXM) for Implanting a Cardiac Resynchronization Device: Is it Really Safe?

Luis Fernando Botero Posada*, Juan Miguel Arias Jiménez**, Juan Pablo Vasseur Arboleda**

Recibido: septiembre 15 de 2010. Enviado para modificaciones: abril 11 de 2011. Aceptado: mayo 18 de 2011.

RESUMEN

La dexmedetomidina (DXM) es un agonista selectivo de los receptores alfa 2 preganglionares, que actúa tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Desde su incursión en la práctica médica, ha sido utilizada satisfactoriamente en un amplio espectro de procedimientos anestésicos, que van desde sedación hasta intervenciones bajo anestesia general. Dentro de sus principales ventajas se encuentran la estabilidad hemodinámica y la mínima depresión respiratoria. Este artículo describe una terapia de resincronización cardiaca exitosa a través de la implantación de un marcapasos biventricular en un paciente hemodinámicamente inestable, bajo sedación con DXM y midazolam a bajas dosis.

Palabras clave: Dexmedetomidina, relojes biológicos, amiodarona, medidas de seguridad. (Fuente: DeCS, BIREME).

SUMMARY

Dexmedetomidine (DXM) is a selective 2-adrenoreceptor agonist acting over both the central and peripheral nervous system. Since it became available for medical application, DXM has been satisfactorily used for a broad spectrum of anesthetic procedures, ranging from sedation to interventions under general anesthesia. Its key advantages include its hemodynamic stability and minimal respiratory depression. This article provides a description of a successful cardiac resynchronization therapy implanting a biventricular pacemaker in a hemodynamically unstable patient under DXM and low-dose midazolam sedation.

Key Words: Dexmedetomidine, biological clocks, amiodarone, safety measures. (Source: MeSH, NLM).

* Neuroanestesiólogo, Clínica Las Américas-Instituto Neurológico de Antioquia, Departamento Anestesiología, Clínica Las Américas. Correspondencia: Carrera 80 Diagonal 75B No. 2A-80, Medellín, Colombia. Correo electrónico: boterop@une.net.co

** Médico, Residente, Anestesiología III año. Universidad CES. Medellín, Colombia. Correo electrónico: ariasjimenez@gmail.com, jpvasa@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La dexmedetomidina (DXM) es un agonista de los receptores alfa 2 con una selectividad 8 veces mayor que la de la clonidina. Actúa en el sistema nervioso central brindando analgesia, sedación y ansiólisis de la mano de mínimas alteraciones respiratorias y hemodinámicas. Específicamente, el efecto alcanzado por la DXM se debe a su acción a la altura de los receptores alfa 2A post-sinápticos, los cuales aumentan la permeabilidad al ion potasio a través de proteínas G, lo que, en última instancia, conlleva una hiperpolarización celular (1-3).

Por ser lipofílica, la DXM posee un tiempo alfa medio de 6 minutos y un tiempo de eliminación beta de 2 horas, lo cual la hace bastante atractiva para procedimientos cortos, que, incluso, sean de carácter ambulatorio. Dentro de sus principales efectos sistémicos se describen la hipertensión arterial (transitoria), la hipotensión y la bradicardia; otros, menos severos, como las náuseas y la xerostomía, pueden limitar su utilización (3,4).

Desde su aprobación por la FDA en 1999, la DXM ha venido siendo utilizada en un amplio espectro de procedimientos que requieren desde sedación superficial hasta cirugías mayores que exigen una gran profundidad anestésica (3,4). A continuación se describirá un caso exitoso de terapia de resincronización cardíaca a través de la implantación de un dispositivo cardíaco bajo sedación, en un paciente con gran limitación de su clase funcional.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 71 años, caucásico, con antecedente de cardiomiopatía dilatada de origen isquémico, quien consultó por un cuadro clínico de disnea, dolor torácico opresivo y hemoptisis. Fue ingresado con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva descompensada. Se registra el antecedente de infarto agudo de miocardio en tres ocasiones; la última vez, hacía 3 años, cuando recibió manejo por cardiología intervencionista. Clase funcional NYHA 3; ex fumador.

Ante la pobre respuesta al manejo médico inicial con inhibidores de la ECA y diuréticos, es programado por el servicio de electrofisiología para implantación de marcapasos biventricular, con el

INTRODUCTION

Dexmedetomidine (DXM) is an alpha-2 receptor agonist with selectivity eight times higher than clonidine. It acts on the central nervous system by providing analgesia, sedation and anxiolysis, together with minimal respiratory and hemodynamic changes. Specifically, the effect obtained with DXM is due to its action over the α -2 post-synaptic receptors that increase the permeability to potassium ion through G proteins, which ultimately leads to cell hyperpolarization (1-3).

Being lipophilic, DXM has an average 6-minute alpha time and a beta clearance time of 2 hours, making it extremely attractive for short procedures that may even be practiced as outpatient procedures. Some of its key systemic effects include high blood pressure (transient), hypotension and bradycardia; other less severe impacts are nausea and xerostomy that may hinder its use (3,4).

Following the FDA's approval of DXM in 1999, the drug has been used in a broad range of procedures requiring superficial sedation to profound anesthesia for major surgical procedures (3,4). The following is a successful case description of a cardiac resynchronization procedure implanting a cardiac device using sedation, in a patient with considerable limitation of his functional class.

CASE REPORT

This is a 71-year old Caucasian male patient with a history of ischemic dilated cardiomyopathy, who presented with clinical dyspnea, oppressive chest pain, and hemoptysis. The patient was admitted with a diagnosis of decompensated congestive heart failure. The patient had a history of three episodes of acute myocardial infarction, the last one 3 years ago, when he was managed with interventionist cardiology. NYHA functional class 3 and used to be a smoker.

In the light of the poor response to the initial medical management with ACE inhibitors and diuretics, the electrophysiology depart-

fin de realizar terapia de resincronización cardíaca. En el examen físico se lo encuentra con dificultad respiratoria moderada, y logorreico, y manifiesta no tolerar el decúbito, por disnea. Cifras de presión arterial sistólica entre 80 y 90 mm Hg. Sin predictores de vía aérea difícil. Ingurgitación yugular marcada, con ruidos cardíacos arritmicos sin soplos. Auscultación pulmonar, con disminución de murmullo vesicular bilateralmente. No hay edemas periféricos; venía recibiendo infusión de amiodarona, por episodios no sostenidos de taquicardia ventricular, con pulso en monitoreo Holter. El electrocardiograma revela bloqueo completo de la rama izquierda y ecocardiografía con fracción de eyección del 15 %, e insuficiencia mitral grado III/IV.

Dadas las condiciones del paciente, se decide iniciar sedación con DXM, a dosis de 1 mcg/kg durante 20 minutos, para, posteriormente, continuar infusión entre 0,5 a 0,7 mcg/kg/hr, titulando según el bienestar del paciente y la estabilidad hemodinámica.

La monitoria de signos vitales incluyó cardioscopia de 5 derivaciones, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y valoración clínica constante. Se suministró oxígeno por cánula nasal a 3 litros/minuto. Al iniciar el procedimiento se aplica midazolam 0,5 mg intravenosos, como complemento. Bajo anestesia local con lidocaína al 2 % con epinefrina, se inicia, entonces, la implantación del dispositivo cardíaco.

El paciente mantuvo cifras de presión arterial media cercanas a las basales. Al cabo de 15 minutos se requirió disminuir la infusión de DXM por hipotensión sostenida; se adicionaron, entonces, 2 mg de etilefrina intravenosos. En el momento de realizarse la prueba del dispositivo, a través de una fibrilación ventricular inducida, se aplicó una dosis adicional de midazolam 0,5 mg intravenosos. El paciente fue desfibrilado, retornando a ritmo de perfusión sinusal y complejo QRS dentro de límites normales.

Al finalizar, se suspende infusión de DXM, y, debido a que el paciente está hipotenso, se decide suspender, además, la infusión de amiodarona. Se traslada al paciente a recuperación, y luego, a la Unidad de Cuidados Especiales, para vigi-

ment scheduled the patient for the implantation of a biventricular pacemaker and cardiac resynchronization therapy. The findings of the physical exam showed moderate respiratory distress and logorrhea; the patient says he can't tolerate decubitus because of dyspnea. The systolic blood pressure ranges between 80 and 90 mm Hg. There are no predictors of difficult airway, marked jugular ingurgitation with arrhythmic cardiac bruit and no murmur; the pulmonary auscultation indicated a decreased bilateral vesicular murmur. There was no peripheral edema and the patient had been receiving amiodarone infusion for transient episodes of ventricular tachycardia with pulse in the Holter monitor. The EKG revealed complete left branch block and a 15 % ejection fraction in the echocardiography in addition to grade III/IV mitral insufficiency.

In view of the patient's condition, the decision was made to start DXM sedation at a dose of 1 mcg/kg for 20 minutes, and then continue the infusion around 0.5 to 0.7 mcg/kg/hr, titrating according to the patient's status and hemodynamic stability.

Monitoring of vital signs included a 5-lead cardioscopy, non-invasive blood pressure, pulse oxymetry and constant medical evaluation. Oxygen was supplied through a nasal tube at a rate of 3 liters/minute. As a complement, midazolam was administered at a rate of 0.5 mg IV. Then the device was implanted under local anesthesia with 2 % lidocaine.

The patient maintained mean blood pressure levels close to the baseline. However, 15 minutes later the DMX infusion had to be tapered down because of sustained hypotension. Then 2 mg of IV ethylephrine were added. When the device was tested via induced ventricular fibrillation, an additional dose of 0,5 mg of IV midazolam was added. The patient was defibrillated and returned to normal ranges of sinus perfusion rate and QRS complex.

At the end, both the DXM and amiodarone infusions were stopped because the patient was hypotensive. The patient was then transferred to

lancia monitorizada. El paciente se encuentra tranquilo y estable; declara no recordar el momento de la desfibrilación. No requirió soporte inotrópico ni vasopresor hasta el día siguiente, cuando fue dado de alta.

DISCUSIÓN

La DXM es un agonista alfa-2A altamente selectivo, cuya acción se enmarca, principalmente, en el sistema nervioso central, lo cual se traduce en ansiolisis, analgesia y sedación, acompañados de un perfil hemodinámico muy estable. Ha sido utilizada en múltiples procedimientos; se la acepta en la actualidad como una herramienta muy útil no solo para el anestesiólogo, sino, igualmente, para quien esté en condiciones de suministrar sedación (1,2).

Tradicionalmente se ha descrito su mecanismo de acción por medio de proteínas G, que aumentan la permeabilidad del ion potasio en la célula, y ocasionan así una hiperpolarización. Sin embargo, también se han descrito otros efectos, como la activación de los canales de calcio y un aumento del intercambio Na/H⁺, que, en últimas, disminuyen el flujo de neurotransmisores como la norepinefrina y la serotonina hacia la corteza cerebral. Alrededor del 94 % de la dexmedetomidina se une a proteínas séricas, y su metabolismo y su excreción son por vía hepática y renal, respectivamente (3,4). Pese a tener un perfil hemodinámico estable, la DXM genera, una vez iniciada su infusión, bradicardia e hipotensión arterial sostenidas, lo que en ciertas instancias restringe su uso.

La hipertensión arterial inicial, se explica por estímulo transitorio de receptores alfa 1; especialmente, con suministro de bolos. Tal vez, la principal ventaja de este medicamento es la ausencia de depresión respiratoria, la cual, en muchas instancias, entorpece la sedación con los fármacos tradicionales. Pese a que se describe una disminución del volumen minuto, esta no es clínicamente significativa, y ello da vía libre a su uso en los casos donde no se requiera manipulación de la vía aérea, o se necesite un estado de vigilia permanente. Su acción antinociceptiva se debe al estímulo de receptores Alfa-2A en la médula espinal o en el *locus ceruleus*.

the recovery room and then to the Special Care Unit for monitored surveillance. The patient is calmed and stable and claims not to remember the defibrillation episode. No inotropic support or vasopressor was required until the next day when the patient was discharged.

DISCUSSION

DXM is a highly selective alpha-2A agonist that mainly affects the central nervous system leading to anxiolysis, analgesia and sedation, accompanied by a very stable hemodynamic profile. DMX has been used in multiple procedures and is currently accepted as a useful tool, not just for the anesthesiologist, but also for anyone able to provide sedation (1,2).

Traditionally, its mechanism of action has been described via G proteins that increase the potassium ion permeability in the cell, giving rise to hyperpolarization. Other effects have also been described, including calcium channels activation and increased Na/H⁺ exchange that eventually reduce the flow of neurotransmitters such as norepinephrine and serotonin into the brain cortex. Approximately 94 % of dexmedetomidine binds to serum proteins and its metabolism and excretion are through the liver and kidney, respectively (3,4). Despite having a stable hemodynamic profile, once the DMX infusion starts, it causes sustained bradycardia and hypotension that occasionally limits its use.

The initial high blood pressure may be due to the transient stimulus of alpha-1 receptors, particularly when administering boluses. Probably the key advantage of this drug is the absence of respiratory depression that very often hinders sedation with the traditional agents. Though a drop in the tidal volume has been described, it is not clinically significant so it can be used liberally when no airway manipulation or constant awareness are needed. Its antinociceptive action is due to the stimulus of the Alpha-2A receptors in the spinal cord or in the *locus ceruleus*.

In addition to the above effects, there are other less frequent ones and probably not extensive-

Además de los efectos ya mencionados, existen otros más raros, y, probablemente, no tan estudiados, como: inhibición de la secreción de hormonas (insulina, ADH), disminución de la secreción gástrica, reducción de la presión intraocular, y, más recientemente, neuroprotección (5,6). Como dato adicional, así mismo se ha encontrado que puede producirse una disminución de la resistencia vascular pulmonar, y así contribuirse a un mejor intercambio gaseoso y un menor trabajo ventricular derecho (6).

Dentro del ámbito de la anestesiología está claro que los agonistas alfa 2 disminuyen los requerimientos anestésicos y analgésicos intraoperatorios (7-9). En cirugías cardiovasculares mayores el uso de DXM disminuyó significativamente las concentraciones de gas anestésico utilizado y los requerimientos analgésicos en el postoperatorio (10,11). Existe, por otra parte, controversia acerca de su interacción con los relajantes neuromusculares, ya que, al parecer, aumenta la concentración sérica de estos, con mayor retardo del retorno a la normalidad de la conducción neuromuscular (7).

Es conveniente, entonces, tener precaución con su uso y titular su dosificación en pacientes hipovolémicos, inestables hemodinámicamente, con compromiso de su función renal, y, en especial, hepática; también, en pacientes ancianos o en aquellos casos en los cuales se esté bajo efectos de otras medicaciones que puedan disminuir las cifras de presión arterial (amiodarona, bloqueadores de los canales de calcio, IECAS, vasodilatadores directos) (12).

La implantación de dispositivos cardíacos es un procedimiento de alto riesgo, pues se somete al paciente a la aparición de arritmias letales como la fibrilación ventricular, bien sea de manera inducida o inadvertida. Al parecer, la DXM es un medicamento seguro, que puede utilizarse como monoterapia o en conjunto con otros agentes para alcanzar sedación en este tipo de casos.

Existen en la literatura reportes de casos de paro cardíaco, apnea e, incluso, muerte, relacionados con la DXM (8,9,11). No está claro si en realidad existe una relación directa de causalidad con estos eventos adversos, lo cual pone en evidencia que se requieren más estudios, capaces de

ly studied; i.e., hormone secretion inhibition (insulin, ADH), decreased gastric secretion, lowering of intraocular pressure and more recently, neuroprotection (5, 6). It has also been found that there may be a reduction in the pulmonary vascular resistance and hence an improved gas exchange and less right ventricular work (6).

In the field of anesthesiology, it is clear that alpha-2 agonists lower the intraoperative anesthesia and analgesia requirements (7-9). In major cardiovascular surgeries, using DXM significantly lowered the concentration of the anesthetic gas used and the postoperative use of painkillers. (10,11). There is however some debate with regards to the interaction of DXM and neuromuscular relaxants because apparently DXM increases their serum concentration and further delays the normalization of neuromuscular conduction (7).

It is then advisable to exercise care with the use of DXM and titrate the dose in hypovolemic, hemodynamically unstable patients with impaired renal function and specially with liver impairment. Care should also be used in elderly patients or in patients receiving other medications that may lower their blood pressure levels (amiodarone, calcium channel blockers, ACE inhibitors, direct vasodilators) (12).

Implanting a cardiac device is a high-risk procedure because the patient is subject to the occurrence of lethal arrhythmias such as ventricular fibrillation, whether induced or inadvertent. DXM is apparently a safe drug that can be used as monotherapy or combined with other agents to obtain the sedation needed in these cases.

There are case reports in the literature describing cardiac arrest, apnea and even death associated to DXM (8,9,11). It is unclear whether there is a direct causal relationship to these adverse events, stressing the need to undertake additional studies that will provide guidance to doctors regarding the adoption of safety measures when using the agent. However, the available literature indicates that the pharma-

orientar al personal médico acerca de más precisas medidas de seguridad que tomar cuando se lo utilice; sin embargo, la literatura disponible hasta el momento permite afirmar que el conocimiento óptimo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento brinda un perfil de seguridad bastante bueno para considerar su utilización; adicionalmente, sus propiedades facilitan realizar procedimientos cortos y asegura pocos cambios hemodinámicos que pongan en riesgo la vida del paciente.

Precisamente, la bradicardia y la hipotensión, que podrían aparecer una vez iniciada la infusión, serían elementos para tener en cuenta para no usarla en este tipo de pacientes. En tal caso no se presentan arritmias ni colapso cardiovascular, pero sí hipotensión; es decir, como era predecible al ser usada de manera concomitante con la amioradone (12). Aun así, no se presentaron eventos críticos adicionales como resultado de la interacción de estos dos medicamentos, y la hipotensión fue de fácil manejo.

Este caso muestra que la utilidad de la DMX se podría extender a situaciones límite, en las cuales se brinda sedación y analgesia de la mano con la estabilidad para procedimientos de alto riesgo; más aún, cuando se tienen en cuenta los efectos que se producen en la vasculatura pulmonar, el intercambio gaseoso y el ventrículo derecho (6).

cokinetic and the pharmacodynamic characteristics of the drug provide a very reliable safety profile to consider its use. Moreover, DXM facilitate short procedures and ensures few hemodynamic changes that could place the life of the patient at risk.

The bradycardia and hypotension that may arise once the infusion begins are factors to be kept in mind to avoid the use of DXM in patients with these conditions. In these cases, there are no arrhythmias or cardiovascular collapse, but there is hypotension, as expected with the concomitant use of amioradone (12). However, no additional critical events occurred as a result of the interaction of the two drugs and hypotension was easy to manage.

This case illustrates how useful DXM could be for borderline applications using sedation and analgesia, in addition to the stability provided in high-risk procedures. This is even more valid considering the effects on the pulmonary vasculature, gas exchange and the right ventricle (6).

REFERENCES

1. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:457-61.
2. Bekker AY, Basile J, Gold M, et al. Dexmedetomidine for Awake Carotid Endarterectomy: efficacy, hemodynamic profile, and side effects. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16:126-35.
3. Bhana N, Goa K, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs.* 2000;59:263-8.
4. Mato M, Pérez A, Otero J, et al. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002;49:407-20.
5. Rozet I. Anesthesia for functional neurosurgery: the role of dexmedetomidine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:537-43.
6. Wagner DS, Brummett CM. Dexmedetomidine: as safe as safe can be. *Seminars in Anesthesia Perioperative Medicine and Pain.* 2006;25:77-83.
7. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anesth.* 2006;53:646-52.
8. Talke PO, Caldwell JE, Richardson CA, et al. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg.* 1999;88:633-9.
9. Martin E, Ramsay G, Mantz J, et al: The role of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2003;18:29-41.
10. Aantaa R, Jalonen J. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:361-72.
11. Ho AM, Chen S, Karmakar MK. Central apnoea after balanced general anaesthesia that included dexmedetomidine. *Br J Anaesth.* 2005;95:773-5.
12. Ingersoll-Weng E, Manecke G, Thistlethwaite P. Dexmedetomidine and cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2004;100:738-9.
13. Shah AN, Koneru J, Nicoara A, et al. Dexmedetomidine related cardiac arrest in a patient with permanent pacemaker; a cautionary tale. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:1158-60.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Ninguna.