



CASOS CLÍNICOS

Hipertermia asociada a dexmedetomidina.

Soto Garrucho E, Moreno Rey MD, Echevarría Moreno M.

Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Resumen

La dexmedetomidina es un fármaco α_2 agonista utilizado como ansiolítico y sedante en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Unidades de Reanimación (REA). Sus efectos adversos más frecuentes son bradicardia e hipotensión, pero dado el creciente uso de este fármaco se ha descubierto la hipertermia refractaria a terapia antipirética. Su diagnóstico es de exclusión tras descartar otras posibles etiologías de hipertermia tales como infecciones, fármacos...etc. Con este caso clínico, se quiere promover el estudio de la prevalencia, factores de riesgo y factores desencadenantes de este efecto adverso.

Introducción



La dexmedetomidina es un fármaco α_2 agonista utilizado como ansiolítico y sedante en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Unidades de Reanimación (REA). Sus efectos adversos más frecuentes son bradicardia e hipotensión, pero dado el creciente uso de este fármaco se ha descubierto la hipertermia refractaria a terapia antipirética. Su diagnóstico es de exclusión tras descartar otras posibles etiologías de hipertermia tales como infecciones, fármacos...etc. Con este caso clínico, se quiere promover el estudio de la prevalencia, factores de riesgo y factores desencadenantes de este efecto adverso.

La dexmedetomidina es un fármaco que se emplea fundamentalmente con fines sedantes en UCI y Unidades de Reanimación. Su principal indicación según la AEMPS es **la sedación de pacientes adultos en la UCI que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond, RASS) (1).**

Farmacológicamente, es un agonista selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos con efecto simpaticolítico, hipnótico, analgésico, ansiolítico y sedante. La FDA lo aprobó para sedaciones de corta duración en UCI (< 24 horas). Sin embargo, actualmente varios estudios establecen su seguridad en sedaciones de larga duración, en el destete de ventilación mecánica y en el tratamiento del delirium relacionando su uso con una reducción de la estancia en UCI.

Dentro de sus efectos adversos, los más habituales son hipotensión y bradicardia. En enero de 2019 la AEMPS definió la capacidad de la dexmedetomidina de inducir hipertermia resistente a los métodos

tradicionales de enfriamiento, indicando interrumpir la terapia en caso de aparición de fiebre sostenida de origen desconocido y en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna.

Previa aprobación por parte del Comité Ético y obtención del consentimiento del paciente,

presentamos el caso de un paciente intervenido de forma urgente de una perforación yeyunal y que bajo sedación con dexmedetomidina en el postoperatorio presentó síndrome febril persistente sin foco aparente.

Caso clínico

Paciente varón de 63 años sometido a intervención quirúrgica urgente por peritonitis fecaloidea en relación a perforación yeyunal por cuerpo extraño. Entre sus antecedentes destacan: fumador de 10 cigarrillos/día, psoriasis, síndrome de Down con alteración conductual e hiperuricemia. Sin alergias a medicamentos. No cardiopatía asociada ni otras patologías destacables. Entre sus antecedentes quirúrgicos destacan: prótesis de rodilla derecha bajo anestesia locorregional sin incidencias. En tratamiento domiciliario con omeprazol, pomada de calcipotriol/beclometasona y alopurinol.

Se realiza anestesia general balanceada y se lleva a cabo inducción de secuencia rápida con fentanilo 150 mcg, propofol 100 mg y rocuronio 70 mg. Se procede a intubación orotraqueal objetivando en la maniobra de laringoscopia directa grado 1 de la escala *Cormack and Lehane*. Se realiza mantenimiento anestésico con sevoflurano a una concentración alveolar mínima de 0.6 (CAM 0.6) y perfusión continua de remifentanilo (dosis entre 0.05-0.15 mcg/kg/min). Se canaliza vía arterial radial izquierda y catéter venoso central yugular derecho, ambos mediante

maniobra de Seldinger, para monitorización de tensión arterial invasiva (TAI) y administración de drogas vasoactivas (noradrenalina hasta 0.15 mcg/kg/min) ante hipotensión refractaria. Recibe tratamiento antibiótico empírico con cefazolina 2g y metronidazol 500 mg, ambos vía intravenosa.

Se realiza laparotomía exploradora con hallazgo de peritonitis fecaloidea generalizada, abscesos entre asas y perforación lineal en íleon secundaria a resto alimenticio. El paciente permanece hemodinámicamente inestable por lo que se decide traslado a UCI sedoanalgesiado y en conexión a ventilación mecánica invasiva (VMI).

Se realizó traslado a Unidad de Recuperación Posanestésica (URPA) el 4º día de postoperatorio ante buena evolución. El paciente estaba hemodinámicamente estable con noradrenalina en descenso (0.1 mcg/kg/min). Respiratoriamente, eupneico en reposo con gafas nasales a 2 lpm manteniendo saturación periférica de oxígeno (SpO₂) > 95%. Afebril durante todo el periodo postoperatorio previo y en tratamiento con meropenem (500 mg cada 8 horas) y fluconazol (200 mg cada 24 horas) por aislamiento de *Klebsiella BLEE* en líquido peritoneal a los 3 días. En URPA se inicia infusión continua de dexmedetomidina (0.7 mcg/kg/h) para tratamiento de agitación y delirium, presentando a las 4 horas temperatura central medida en tímpano de 38.9°C. Se extraen hemocultivos durante el pico febril y es valorado por Cirugía General realizándose TC de abdomen que descarta complicaciones postoperatorias.

Se administra paracetamol 1g cada 8 horas y se añade linezolid al tratamiento antibiótico (600 mg cada 12 horas). El paciente continúa febril, estable

hemodinámicamente con noradrenalina a dosis mínimas y bajo sedación con dexmedetomidina (poco colaborador de acuerdo a su situación basal). Es valorado de nuevo por servicio de Cirugía General que descarta complicaciones postoperatorias que requieran intervención por su parte. Se realiza gasometría arterial (pH 7.47, presión de dióxido de carbono, 42 mmHg), analítica con hemograma (leucocitos en rango con fórmula normal) y bioquímica con PCR 198 (en analítica previa su valor era 230).

El 3º día de ingreso en URPA se suspende dexmedetomidina a las 7:00h tras presentar varios picos febriles (>38°C) que no ceden con tratamiento antipirético y medidas de enfriamiento. Se monitoriza temperatura timpánica horaria con descenso progresivo de la misma desde la retirada de la perfusión. Desde el punto de vista hemodinámico, se mantiene estable con posibilidad de suspensión de soporte vasoactivo. Respiratoriamente con SaO₂ 96-98% sin disnea ni tiraje y frecuencia respiratoria 16 rpm. Se realiza analítica de control (hemograma, bioquímica y coagulación) en la que se objetiva descenso de PCR 131 y leucocitos en rango con fórmula normal. Los resultados de los hemocultivos extraídos durante los picos febriles de los días anteriores son negativos.

Al 4º día de ingreso en URPA se mantiene afebril, hemodinámicamente estable sin soporte vasoactivo y estable respiratoriamente sin oxigenoterapia complementaria con SpO₂ en torno a 96%. Se realiza gasometría arterial y analítica de control que no presentan alteraciones. Se decide alta a planta de hospitalización.

Discusión

Desde el punto de vista fisiopatológico, noradrenalina, serotonina y dopamina

son los neurotransmisores que regulan la temperatura corporal hipotalámica. Los α_2 agonistas (dexmedetomidina y clonidina) regulan la liberación y función de estas monoaminas alterando de esta forma la regulación de la temperatura corporal.

Ante esta hipertermia sin respuesta a antipiréticos, existe una probable relación con la administración de dexmedetomidina. El fármaco en sí mismo, no incrementa la mortalidad, pero el aumento de temperatura conlleva mala evolución clínica con aumento de la morbilidad y mortalidad. Nuestro paciente presentó un incremento de la temperatura 4 días después del control del foco infeccioso y tratamiento antibiótico dirigido, coincidiendo con el inicio de la perfusión de dexmedetomidina y constatándose hemocultivos negativos durante este intervalo.

La fiebre en el paciente crítico postquirúrgico puede tener varias etiologías, lo que implica un diagnóstico diferencial amplio. Las infecciones deben descartarse principalmente para evitar sepsis, fallo multiorgánico y la muerte. Sin embargo, el inicio de cualquier tratamiento antibiótico empírico y otras intervenciones para el tratamiento de la hipertermia pueden ser potencialmente dañinas si no están justificadas.

Durante el ingreso, nuestro paciente estuvo bajo tratamiento antibiótico de amplio espectro y posteriormente dirigido con control precoz del foco infeccioso y con radiografía de tórax sin alteraciones así como resultado negativo en las muestras microbiológicas, haciendo poco probable una infección como causa del cuadro febril. Cambios injustificados de terapia y el uso de antibióticos de amplio espectro implican la aparición de efectos adversos y el desarrollo de resistencias bacterianas.

Los fármacos pueden producir hipertermia por varios mecanismos: 1) efectos farmacológicos sobre la termorregulación; 2) reacción relacionada con la administración; 3) acción farmacológica o 4) hipersensibilidad/reacción inmunológica, que son las más frecuentes (2).

Nuestro caso coincide con el patrón de hipertermia descrito en varios estudios, entre ellos *Krüger et Al* (3), durante la administración de dexmedetomidina: comienzo de la hipertermia tras inicio de dexmedetomidina (rango 3-24 horas), persistencia de la hipertermia durante su administración (temperatura > 38°C), y resolución tras la suspensión del tratamiento (rango 2-12 horas) (3).

Actualmente se desconocen los factores de riesgo de la hipertermia asociada a dexmedetomidina. Se requieren más estudios para determinar si el patrón es similar a otras hipertermias iatrogénicas como el caso del síndrome neuroléptico maligno (cuyos desencadenantes son: deshidratación, malnutrición, estrés, agitación, uso concomitante de anticolinérgicos o antidepresivos) o la hipertermia maligna. Ambos comparten hipertermia, rigidez y elevación de creatinquinasa (CK), por lo que deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial. En el presente caso, la ausencia de rigidez e hipercapnia en la gasometría arterial, la analítica anodina y la inexistencia de factores desencadenantes de estas patologías hacen que se descarte su diagnóstico.

En el estudio de cohortes de *Grayson et Al*. postulan la obesidad como factor de riesgo (nuestro paciente IMC > 30) ya que genera un estado de inflamación sistémica de bajo grado y aumento de la actividad simpática. Este estado proinflamatorio junto con otros desencadenantes o alteraciones orgánicas pueden aumentar el riesgo de

complicaciones en relación a la hipertermia (4).

Conclusión

Dado el creciente uso de dexmedetomidina, se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de hipertermia refractaria a tratamiento con remisión tras la retirada del fármaco. Como los factores de riesgo y el mecanismo subyacente se desconocen, se requieren más estudios e investigación sobre dicho efecto adverso (5).

Bibliografía

1. [Internet]. 2020 Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82586/FT_82586.html
2. Patel RA, fiebre de Gallagher JCDrug. Farmacoterapia. 2010; 30: 57–69. ([HTML](#))
3. Kruger BD, Kurmann J, Corti N, Spahn DR, Bettex D, Rudiger A. Dexmedetomidine-associated hyperthermia: A series of 9 cases and a review of the literature. *Anesth Analg*. 2017;125(6):1898–906. ([HTML](#))
4. Grayson KED, Tobin AE, Lim DTK, Reid DE, Ghani M. Dexmedetomidine-Associated Hyperthermia: A Retrospective Cohort Study of Intensive Care Unit Admissions between 2009 and 2016. *Anaesth Intensive Care*. 2017;45(6):727–36. ([HTML](#))
5. Faust AC, Sutton SE. Dexmedetomidine-associated fever in the intensive care unit. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(6):234–7. ([PDF](#))

Correspondencia al autor

Esmeralda Soto Garrucho
esme-92@hotmail.com
Residente de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

María Dulce Moreno Rey
dulcemore@gmail.com
Adjunta del Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Aceptado para el blog en octubre de 2021



