

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Dexmedetomidina in età pediatrica

Riassunto

Negli ultimi anni, nonostante la mancanza di approvazione per uso pediatrico, l'uso della dexmedetomidina (DEX) è diventato più diffuso nella pratica clinica pediatrica e nelle sperimentazioni di ricerca. I suoi effetti di risparmio di depressione respiratoria e la biodisponibilità per varie vie sono solo alcune delle caratteristiche apprezzate della DEX. Negli ultimi anni i potenziali effetti di protezione degli organi del DEX, con la possibilità di preservare la funzione neurocognitiva, lo hanno messo in prima linea nella ricerca clinica. Questa revisione si è concentrata sulla letteratura pediatrica, ma presenta studi pertinenti, a sostegno degli adulti e degli animali al fine di dettagliare il recente corpus crescente di letteratura sulla farmacologia, gli effetti sugli organi terminali, gli effetti di protezione degli organi, le vie di somministrazione alternative, gli effetti sinergici e applicazioni cliniche, con considerazioni per il futuro.

Parole chiave: pediatrico; anestesia; sedazione; farmacologia; neurotossicità; neuroprotezione; effetti collaterali

Introduzione

Nonostante la mancanza di autorizzazione all'uso pediatrico in tutto il mondo, l'esperienza e l'entusiasmo per la dexmedetomidina (DEX) per la popolazione pediatrica continua a crescere poiché regimi di trattamento più consolidati ne descrivono l'uso per la sedazione procedurale pediatrica, come aggiunta per attenuare l'agitazione al risveglio, come premedicazione per l'ansiolisi, in aggiunta all'anestesia (generale e regionale) e, più recentemente, alle cure palliative pediatriche.

Questo articolo ha lo scopo di fornire un aggiornamento dei contributi più recenti alla letteratura DEX e si concentrerà sul recente corpus crescente di letteratura pediatrica che esamina la farmacologia, gli effetti sugli organi terminali, gli effetti di protezione degli organi, le vie alternative di somministrazione, gli effetti sinergici, e applicazioni post-procedurali pediatriche. Sono state condotte ricerche limitate alle pubblicazioni in inglese. Le pubblicazioni riguardanti gli adulti e gli studi sugli animali sono state incluse quando ritenute pertinenti. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati, studi osservazionali, studi retrospettivi, meta-analisi, abstract e case report.

Poiché l'applicazione di DEX per gli adulti è iniziata molto prima della somministrazione nei bambini, questo documento ha anche attinto alla letteratura non pediatrica in modo così rilevante.

Aggiornamenti sulla farmacologia

C'è un corpo crescente di letteratura che esamina la farmacocinetica e la farmacodinamica della DEX per la popolazione infantile e pediatrica. Uno studio di aumento della dose su due gruppi di neonati a termine intubati (tra 1 giorno e 1 mese e tra 1 mese e 24 mesi) dopo un intervento di cardiocirurgia con la somministrazione di DEX per via endovenosa. È stato dimostrato che la clearance del DEX è significativamente ridotta alla nascita con successivo aumento della

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

clearance nel primo mese. Età, peso, durata del bypass cardiaco e presenza di uno shunt intracardiaco sono stati fattori che hanno contribuito alla clearance. Nello studio farmacocinetico di fase I del DEX nei neonati, la clearance e il volume di distribuzione erano 0,87–2,65 L/kg/h e 1,5 L/Kg, rispettivamente, per i bambini con età post mestruale di 33-61 settimane e peso corporeo di 2-6 Kg.

Un piccolo studio pilota su neonati a termine ha esaminato i modelli farmacocinetici in scala ottenuti applicando allometria e maturazione a dati già pubblicati. La clearance endovenosa del DEX usando questa metodica è stata più del 20% maggiore rispetto ai dati pubblicati precedentemente, con una clearance di 2,29 L/h nel neonato a termine e più alta in quelli nati prima del termine.

La sottostima della farmacocinetica del DEX utilizzando un modello NONMEM (modellazione non lineare a effetti misti) a due compartimenti è stata dimostrata in modo simile negli adulti. È possibile che siano necessari studi futuri per valutare altri modelli nella popolazione pediatrica. Questi studi potrebbero rispecchiare gli studi che sono stati condotti su pazienti adulti sani, somministrando infusioni target-controllate (TCI) di DEX a concentrazioni target di 1–8 ng/mL. Utilizzando questo metodo di somministrazione, la farmacocinetica del DEX ha seguito un modello allometrico a tre compartimenti negli adulti, con il peso come unica covariata. Forse un tale modello si adatterebbe meglio anche alla popolazione neonatale, infantile e pediatrica. La sfida della somministrazione di DEX con TCI in queste popolazioni ostacolerà una risposta rapida. La farmacologia e la farmacocinetica del DEX somministrato per vie diverse rimane un argomento di continua indagine nella popolazione pediatrica. Il DEX intranasale sembra seguire lo stesso modello a due compartimenti come fa la via endovenosa nei bambini.

Un piccolo studio su 18 bambini ha valutato la farmacocinetica di 1 e 2 µg/kg di somministrazione intranasale. Il tempo per raggiungere le concentrazioni sieriche minime necessarie per ottenere la sedazione (100 ng/mL) è stato rispettivamente di 20 min e 10 min, con il raddoppio del dosaggio. Le concentrazioni plasmatiche massime di entrambe le dosi sono state raggiunte dopo 47 minuti con l'84% di biodisponibilità, in modo simile agli studi precedentemente riportati negli adulti. Risultati simili sono stati riportati in uno studio che ha somministrato 2-3 µg/kg di DEX IN (intra nasale) a bambini sani (5 mesi-11 anni) come ansiolitico prima della risonanza magnetica ambulatoriale (MRI). L'effetto di sedazione massimo è stato di un tempo mediano di 45 minuti con una diminuzione mediana della frequenza cardiaca del 15% rispetto al basale. Un modello farmacocinetico-farmacodinamico nei bambini, per predire la pressione arteriosa media (MAP), la frequenza cardiaca (FC) e la clearance, è stato presentato per bambini messicani sani di età compresa tra 2 e 18 anni. Utilizzando un modello a due compartimenti e utilizzando un modello allometrico standardizzato per 70 kg, è stato dimostrato che una singola dose di 0,7 µg/kg di DEX segue una relazione concentrazione-tempo. È stata prevista una riduzione massima della pressione arteriosa media del 45% con una concentrazione inibitoria IC50 di 0,501 ng/mL e una riduzione massima della frequenza cardiaca del 28,9% con una IC50 di 0,552 ng/mL. La clearance era inferiore nella popolazione pediatrica. Questa prevedibilità delle concentrazioni sieriche del DEX per suscitare una particolare risposta emodinamica (riduzione della frequenza cardiaca e effetto bifasico sulla pressione arteriosa media) è coerente con la letteratura per adulti. In volontari adulti sani, tuttavia, i modelli NONMEM generati con TCI DEX hanno dimostrato che questi parametri potevano essere previsti dalla concentrazione

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

plasmatica. Gli studi futuri saranno importanti per determinare se questa relazione può essere prevista anche per la popolazione pediatrica.

Deve essere considerata la farmacocinetica del DEX nei bambini con funzionalità epatica compromessa. Uno studio monocentrico di 0,5 mg/kg di DEX seguito da un'infusione continua di 0,5 µg/kg/h di DEX in bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni ha dimostrato che la clearance del DEX non è influenzata dal peso corporeo in questa popolazione. Piuttosto, la clearance seguiva un modello NONMEM a due compartimenti ed era inversamente proporzionale al rapporto internazionale normalizzato (INR). In particolare, quando l'INR è aumentato a 3,2, la clearance DEX è diminuita del 50%. È importante riconoscere che nelle popolazioni con funzionalità epatica compromessa, specialmente quando si tratta di cambiamenti nell'INR, il medico deve considerare di modificare il dosaggio del DEX per tenere conto della ridotta clearance. La farmacocinetica del DEX nella popolazione infantile e pediatrica obesa non è stata studiata. Negli adulti obesi, tuttavia, un modello NONMEM a due compartimenti di DEX che utilizza il peso corporeo magro ha descritto la farmacocinetica del DEX in modo più accurato. Dovrebbe essere presa in considerazione l'applicazione del peso corporeo magro quando si somministra ai bambini obesi, in particolare i neonati che hanno una maggiore probabilità di una ridotta clearance della DEX.

Aggiornamenti sugli effetti degli organi

Respirazione e collasso delle vie aeree

In contrasto con gli agenti sedativi tradizionali, il DEX sembra fornire un profilo neurofarmacologico che sembra simulare i percorsi naturali del sonno rispetto ad altri agenti sedativi. Questo vantaggio, tuttavia, non dovrebbe minare l'importanza di mantenere il monitoraggio respiratorio durante la somministrazione del DEX.

DEX è unico in quanto i suoi effetti clinici sulle vie aeree imitano il sonno naturale. La letteratura recente ha confrontato le pressioni critiche di chiusura delle vie aeree durante il sonno naturale con quelle ottenute durante la sedazione DEX in bambini/adolescenti con sindrome di Down e apnea ostruttiva del sonno persistente (OSA). Questi bambini con OSA sono stati in grado di compensare l'ostruzione delle vie aeree durante il sonno indotto dal DEX e hanno dimostrato risposte delle vie aeree con DEX che erano parallele a quelle osservate durante il sonno naturale.

Questa capacità del DEX di mantenere la ventilazione spontanea e il tono delle vie aeree superiori lo rende una scelta interessante per l'endoscopia con il sonno indotta da farmaci (DISE). DEX è considerato il gold standard per l'esecuzione di valutazioni dinamiche delle vie aeree, in particolare perché simula le condizioni naturali e preserva la funzione respiratoria.

L'intubazione tracheale senza l'uso di miorilassanti è comunemente usata in anestesia pediatrica e offre alcuni importanti vantaggi. È stato dimostrato che il DEX migliora le condizioni di intubazione, aumenta la tolleranza alla presenza di tubi endotracheali, diminuisce i valori di concentrazione alveolare minima richiesti di sevoflurano necessari per ottenere un'estubazione regolare e diminuisce le risposte laringee all'irritazione laringea e tracheale. DEX ha anche dimostrato di offrire l'importante vantaggio di ottundere i riflessi delle vie aeree mantenendo

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

stabili profili emodinamici e respiratori nei bambini che ventilano spontaneamente durante la broncoscopia rigida.

Una recente applicazione del DEX è nel suo utilizzo per il test di funzionalità polmonare (PFT), uno strumento diagnostico e di valutazione comune per i pazienti con malattie delle vie respiratorie. La somministrazione di cloralio idrato, propofol e midazolam può influenzare i flussi espiratori dei bambini durante la sedazione per la PFT. La letteratura recente supporta la somministrazione di sedazione intranasale con DEX (2,64 µg/kg) per PFT nei bambini di età compresa tra 1 e 3 anni.

Infiammazione e sistema immunitario

Le evidenze continuano a rivelare che il DEX possiede proprietà antinfiammatorie negli adulti e nei roditori. È stato recentemente riportato che la somministrazione perioperatoria di DEX sopprime lo stress chirurgico e l'infiammazione e preserva l'immunità dei pazienti chirurgici. Come coadiuvante dell'anestesia, inibisce le concentrazioni di adrenalina, norepinefrina, cortisolo e glicemia e allevia lo stress perioperatorio negli adulti.

È stato anche dimostrato che il DEX inibisce la risposta infiammatoria, stabilizza l'integrità della barriera emato-midollare, migliora la vitalità neuronale e protegge il midollo spinale dal danno da ischemia-riperfusionem riducendo l'attivazione della microgliale. In modelli animali, la somministrazione perineurale di DEX ha attenuato l'infiammazione nel nervo sciatico riducendo i livelli di citochine infiammatorie. Gli studi futuri saranno importanti per determinare se gli effetti osservati negli adulti e negli animali si replicano nella popolazione pediatrica.

Sistema nervoso centrale

È stato dimostrato che il DEX nella popolazione pediatrica agisce sull'attività dell'elettroencefalogramma (EEG) in modo simile al sonno naturale, non REM (Rapid Eye Movement). Gli effetti specifici del DEX sulla corteccia non sono stati adeguatamente studiati nel bambino.

È importante, tuttavia, esaminare tali dati negli adulti al fine di guidare futuri studi pediatrici e applicazioni cliniche. Negli adulti, l'attività elettroencefalografica (EEG) è stata valutata durante il sonno indotto da DEX (1 µg/kg di DEX in bolo seguito da 0,7 µg/kg/h in infusione continua).

Il DEX è stato associato a un aumento delle oscillazioni delta lente su tutto il cuoio capelluto, aumento delle oscillazioni teta nelle regioni occipitali, e diminuzione delle oscillazioni beta su tutto il cuoio capelluto, tutti risultati simili durante il sonno naturale.

Un piccolo studio randomizzato controllato su adulti anziani (>65 anni) non intubati in terapia intensiva ha valutato le caratteristiche del sonno durante la somministrazione di 0,1 µg/kg/h di DEX per 15 h (iniziati alle 5 di pomeriggio).

Hanno rilevato un tempo di sonno totale prolungato, un aumento del tempo nella fase 2 del movimento oculare non rapido, un'augmentata efficacia del sonno e un miglioramento soggettivo della qualità del sonno.

Il sito target della sedazione indotta da DEX a livello corticale non è stato ben individuato nella popolazione pediatrica.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Negli adulti sani, tuttavia, è stata utilizzata la risonanza magnetica funzionale per valutare e confrontare la correlazione tra il sonno naturale non REM N3 con la sedazione indotta da propofol e DEX. La connettività funzionale talamica è stata ridotta sia nel sonno naturale sia in quello indotto da farmaci. Tuttavia, N3 e DEX presentano al confronto meno effetti nella corteccia cingolata prefrontale anteriore mediale nell'area mesopontinea rispetto al propofol.

Le reti corticali meglio conservate con DEX potrebbero spiegare il recupero più rapido alla reattività orientata dopo l'interruzione di DEX rispetto al propofol.

È stato dimostrato che il DEX in volontari adulti (1 µg/kg in bolo poi 0,7 µg/kg/h) riduce la forza media delle reti corticali senza alterare il grado di distribuzione, mentre continua a modulare la connettività funzionale all'interno e tra tutte le reti a riposo. La sedazione DEX, a differenza del propofol, ha dimostrato di preservare parzialmente l'elaborazione delle parole nei volontari adulti. Studi simili che valutano gli EEG nelle aree corticali specifiche non sono stati finora eseguiti specificamente nella popolazione pediatrica. Tuttavia, importanti studi sugli adulti possono fornire idee per future indagini pediatriche.

Sistema cardiovascolare

Una preoccupazione comune con questo nuovo agente sedativo è la bradicardia. Sebbene non vi siano controindicazioni assolute al DEX, occorre prestare attenzione nei pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa, blocco atrioventricolare recente di alto grado e deplezione di volume, nei bambini che ricevono digossina, beta-bloccanti adrenergici, calcio-antagonisti, o altri agenti che predispongono alla bradicardia o all'ipotensione. Un precedente case report cita bradicardia estrema in un bambino che aveva ricevuto DEX e digossina. Un recente caso clinico di due neonati nel postoperatorio (chirurgia cardiaca) riporta un arresto cardiaco durante la co-somministrazione di DEX e amiodarone. Un caso clinico in un adulto descrive uno scenario simile. Due ore dopo l'inizio del DEX in un paziente in trattamento con amiodarone per la tachicardia, si è verificato un arresto cardiaco. Una revisione degli ECG del paziente prima dell'evento ha evidenziato pericolose anomalie atrioventricolari con DEX.

La letteratura pediatrica riporta che gli anticolinergici dovrebbero essere evitati come trattamento per la bradicardia indotta da DEX in assenza di instabilità emodinamica. *Piccole dosi di glicopirrolato possono provocare ipertensione estrema quando somministrate a bambini sedati e che ricevono DEX.* Anche quando somministrato ai bambini come pretrattamento per evitare la bradicardia indotta da DEX, una revisione retrospettiva riporta risposte simili: la pressione sanguigna sistolica aumenta fino al 36% rispetto al gruppo che non ha ricevuto anticolinergici. La bradicardia indotta da DEX, ad oggi, non è stata segnalata come di rilevanza clinica o che richiede un trattamento farmacologico. Negli adulti, il calo della frequenza cardiaca durante la sedazione DEX imita la risposta della frequenza cardiaca osservata durante il sonno naturale e indotto da DEX negli adulti: il sonno naturale e indotto da DEX ha dimostrato variazioni della frequenza cardiaca che non erano statisticamente diverse. Ulteriori studi saranno importanti per determinare se, come negli adulti, la risposta della frequenza cardiaca al DEX nella popolazione pediatrica è simile a quella osservata durante il sonno naturale.

Negli adulti, uno studio recente ha esaminato l'inducibilità della tachicardia parossistica sopraventricolare (PSVT) durante gli studi di elettrofisiologia e l'ablazione quando DEX è stato utilizzato in aggiunta a fentanil e midazolam. Gli autori hanno concluso che la somministrazione

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

di DEX non era associata a una riduzione dell'inducibilità del PSVT. L'effetto positivo di DEX è stato riportato su due bambini con tachicardia sopraventricolare ricorrente che in precedenza necessitavano di cardioversione, che sono tornati spontaneamente al ritmo sinusale entro 20-40 minuti dopo la somministrazione intranasale di una dose di 4 µg/kg di DEX in momenti ripetuti.

Regolazione termica

DEX diminuisce la vasocostrizione e può avere un ruolo nell'alterare i brividi termoregolatori. La controversia sull'efficacia del DEX per la prevenzione dei brividi è tuttora in corso, con diversi risultati riportati in letteratura. Poiché ad oggi non ci sono studi pediatrici, la letteratura per adulti rivela risultati importanti. Una recente metanalisi comprendente 39 studi, con 2478 pazienti, ha mostrato che il DEX può prevenire l'incidenza di brividi postoperatori e ha una superiorità rispetto al placebo, ma non rispetto ad altri agenti anti-brividi. *I medici devono essere a conoscenza degli episodi febbrili che sono stati segnalati durante la somministrazione di DEX.* In recenti serie di casi per adulti, *nove pazienti in terapia intensiva cardiovascolare hanno manifestato ipertermia (> 38,5 °C) durante la somministrazione di DEX* con dosi comprese tra 0,8-1,3 µg/kg/ora. L'ipertermia è stata risolta 3 ore (1-8) ore dopo l'interruzione del DEX. Si raccomanda di vigilare sul monitoraggio della temperatura nei pazienti adulti e pediatrici che ricevono DEX, fino a quando non sarà ulteriormente esaminata la relazione tra DEX e ipertermia.

Aggiornamenti sugli effetti sulla protezione degli organi

Effetti neuroprotettivi

La neurotossicità degli anestetici sul sistema nervoso immaturo è diventata e rimane una preoccupazione comune nella comunità medica. Negli ultimi anni, l'effetto neuroprotettivo del DEX è stato sempre più studiato. Esistono prove sostanziali in vivo e in vitro che DEX ha proprietà neuroprotettive. I dati in pediatria sono limitati ed è necessario esaminare l'esistenza di associazioni tra l'esposizione anestetica precoce al DEX e la funzione neurocognitiva a lungo termine nella popolazione pediatrica. I dati sugli adulti, così come gli studi su animali, sono promettenti. Gli studi hanno dimostrato che il DEX può alleviare il danno cerebrale indotto dagli anestetici negli animali riducendo l'apoptosi in diverse regioni cerebrali corticali e sottocorticali. Un recente studio sugli animali che ha esaminato l'effetto del DEX sul declino cognitivo ha mostrato che il DEX ha invertito il declino cognitivo e l'infiammazione indotti dal pattern molecolare associato al danno attraverso le vie vagomimetiche e umorali. La letteratura recente ha anche dimostrato che il DEX protegge il midollo spinale dalla neurotossicità indotta dalla lidocaina attraverso l'attivazione del recettore adrenergico α_2 , che successivamente ha stimolato la proteinchinasi C e inibito il rilascio di glutammato.

È stato dimostrato che la lesione cerebrale traumatica (TBI) coinvolge lesioni, tra cui l'ischemia microvascolare, disregolazione autonoma ed eccitotossicità neuronale. Attualmente, non è disponibile alcuna terapia farmacologica approvata dalla FDA che riduca la morte cellulare a seguito di trauma cranico. Nel modello animale traumatico, il DEX non solo ha prevenuto la perdita di tessuto e la morte cellulare, ma ha anche ridotto il danno assonale e la degenerazione sinaptica causata da trauma cranico, con conseguente miglioramento della funzione motoria. L'ischemia cerebrale è associata ad un aumento delle concentrazioni di catecolamine cerebrali

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

circolanti ed extracellulari. Il trattamento con agenti in grado di ridurre il rilascio di noradrenalina nel cervello (ad es. alfa₂-agonisti) può fornire protezione contro l'effetto dannoso dell'ischemia cerebrale. Inoltre, è stato dimostrato che il DEX preserva la funzione neurologica aumentando la fosforilazione della proteinchinasi B e cAMP (adenosina monofosfato ciclico). In un modello murino di emorragia intracerebrale, DEX ha migliorato i deficit neurologici e le lesioni cerebrali inibendo lo stress ossidativo derivato dalla disfunzione mitocondriale. Vari modelli animali di ischemia/riperfusionazione con danno ischemico completo e incompleto, nonché transitorio e permanente hanno dimostrato gli effetti neuroprotettivi del DEX.

Una delle direzioni più interessanti della ricerca DEX riguarda il suo potenziale di neuroprotezione, in particolare nei bambini. Ad oggi, solo il DEX e lo xenon sono stati proposti come neuroprotettivi negli studi sugli animali. In particolare, poiché vi è un crescente interesse e preoccupazione pubblica per il possibile effetto di anestetici e sedativi sullo sviluppo del cervello neonatale, il DEX come agente potenzialmente neuroprotettivo dovrebbe essere ulteriormente valutato.

Effetti renoprotettivi

L'infusione intraoperatoria di DEX ha un possibile effetto protettivo sul danno renale acuto associato alla chirurgia cardiaca. Dati simili sono stati riportati in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco in bambini (6 mesi-6 anni) che hanno ricevuto contrasto iodato per via endovenosa per angiografia cardiaca. L'uso di DEX come adiuvante di agenti sedativi ha ridotto l'aumento dell'endotelina plasmatica, della renina e dei marker di danno renale acuto in questi bambini. L'evidenza attuale dimostra che il meccanismo renoprotettivo sottostante si ottiene promuovendo il flusso sanguigno renale attraverso l'inibizione della vasocostrizione e promuovendo un effetto diuretico attraverso la diminuzione della renina e dell'arginina vasopressina e aumentando la filtrazione glomerulare, riducendo i radicali liberi dell'ossigeno, diminuendo la risposta infiammatoria sistemica e riducendo la morte delle cellule renali.

Effetti cardioprotettivi

Il potenziale effetto cardioprotettivo del DEX è stato riportato in esperimenti su animali. Nuove evidenze hanno mostrato che l'effetto cardioprotettivo del DEX è mediato attraverso la via antinfiammatoria colinergica. Bloccando il sistema nervoso simpatico, il DEX attenua le risposte emodinamiche allo stress perioperatorio, controlla adeguatamente la frequenza cardiaca e ottimizza il flusso sanguigno nelle arterie coronarie. Una recente metanalisi ha mostrato che il DEX è un efficace farmaco cardioprotettivo negli adulti e nei bambini sottoposti a cardiocirurgia. La ketamina ha anche dimostrato di avere proprietà antinfiammatorie. Uno studio osservazionale retrospettivo che ha esaminato l'influenza dell'anestesia a base di ketamina-DEX sul rilascio di biomarcatori cardiaci è stato confrontato con quello dell'anestesia a base di sevoflurano/sufentanil e ha concluso che la combinazione DEX-ketamina può attenuare il danno da ischemia-riperfusionazione miocardica durante la cardiocirurgia.

Aggiornamenti sulle vie alternative di somministrazione

La somministrazione di DEX è stata descritta per via intramuscolare, orale, buccale e, più recentemente, per via sottocutanea. La via intranasale (IN) è la via extravascolare di

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

somministrazione del DEX più utilizzata nei bambini. Esiste un numero crescente di comunicazioni pubblicati che descrivono l'uso di questa via per la sedazione e la premedicazione nella popolazione pediatrica: una recente metanalisi di studi randomizzati e controllati che hanno confrontato il DEX IN con altri IN o premedicazioni orali ha rivelato che DEX IN non era irritante alla somministrazione e ha fornito una sedazione più soddisfacente al momento della separazione dei genitori. Ha anche ridotto la necessità di analgesici di salvataggio e nausea e vomito postoperatori.

Recenti studi hanno mostrato che 2-4 µg/kg di DEX IN nella popolazione pediatrica hanno prodotto una sedazione efficace nel 70-100%. Rispetto agli agenti tradizionali usati per la sedazione pediatrica (cioè, midazolam, propofol, cloradio idrato), il DEX IN (da 1 a 3 µg/kg) si è dimostrato efficace nel fornire un'adeguata sedazione procedurale senza eventi avversi significativi. Sebbene sia stato dimostrato che il DEX fornisce una sedazione efficace per procedure non invasive, vi è un numero crescente di studi recenti che descrivono l'uso di DEX in aggiunta agli agenti sedativi attualmente disponibili.

La biodisponibilità di DEX per via orale è molto scarsa (16%) e la somministrazione per tale via non è giustificata.

Il DEX buccale con o senza midazolam è stato recentemente esaminato in bambini che necessitano di sedazione per studi di risonanza magnetica. Delle 220 sedazioni, 179 (81,4%) pazienti hanno avuto una sedazione soddisfacente (tasso di fallimento di quasi il 20%) con DEX buccale con o senza midazolam orale. La via di somministrazione buccale può essere difficile nella popolazione pediatrica. Forse studi futuri dimostreranno modi efficaci per garantire il dosaggio evitando il consumo orale.

Aggiornamenti degli effetti sinergici

Anestesia regionale

Approvato solo per la somministrazione endovenosa, l'utilizzo di DEX per il blocco regionale è un utilizzo off-label che è stato raramente descritto nella letteratura pediatrica. Esplorarne l'uso nella popolazione adulta, con alcune estrapolazioni e confronti con la letteratura pediatrica pubblicata, tuttavia, può essere utile quando si considera il DEX per la pratica regionale pediatrica. Per l'analgesia degli arti inferiori, uno studio randomizzato controllato (RCT) ha esaminato l'effetto di 1 µg/kg di DEX aggiunto allo 0,3% di ropivacaina somministrata per via caudale per l'emorroidectomia negli adulti. DEX ha avuto un inizio più rapido e una maggiore durata del blocco sensoriale e dell'analgesia. Non sono stati osservati cambiamenti emodinamici clinicamente significativi. Una metanalisi di 10 studi randomizzati che ha valutato il DEX in combinazione con la bupivacaina per l'anestesia caudale nella popolazione pediatrica ha riportato risultati simili con un'analgesia post-operatoria più lunga e la necessità di pochi analgesici di salvataggio. Uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco su bambini sani ASA 1 e 2 (1,5-18 anni) ha confrontato lo 0,197% di ropivacaina isobarica con 0,3 µg/kg di DEX aggiunto per la riparazione dell'ernia inguinale. Il gruppo DEX aveva meno necessità analgesiche post-operatorie e mostrava una minore incidenza di delirio al risveglio. Allo stesso modo, è stato dimostrato che il DEX riduce il fabbisogno di narcotici post-operatori, aumenta il tempo della prima richiesta di narcotici post-operatori, accelera l'insorgenza del blocco e

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

prolunga la durata del blocco se utilizzato con lo 0,5% di bupivacaina per i blocchi del nervo femorale negli adulti. L'aggiunta di 75 µg di DEX ha avuto i migliori risultati, sebbene con un rischio maggiore di ipotensione. Il dosaggio di DEX è importante, poiché gli studi che hanno confrontato lo 0,5% di ropivacaina con e senza 100 µg di DEX negli adulti per il blocco del nervo safeno hanno dimostrato solo un aumento di 2 ore nella durata del blocco sensoriale con DEX rispetto al controllo. Una metanalisi del DEX come adiuvante per i blocchi del plesso brachiale negli adulti ha valutato 32 studi e ha suggerito che DEX prolunga e accelera il blocco sensoriale e motorio. Prolunga l'analgesia, aumenta la soddisfazione del paziente e diminuisce il consumo post-operatorio di oppiacei per via orale. È stato riscontrato che una dose di 50-60 µg negli adulti riduce il rischio di bradicardia e ipotensione fornendo al contempo i benefici di analgesia e blocco prolungati. Uno studio randomizzato in doppio cieco per adulti ha valutato dosaggi diversi (1-2 µg/kg) di DEX in combinazione con ropivacaina allo 0,5% e confrontati con i controlli per i blocchi del plesso brachiale interscalenico negli adulti. La durata dell'analgesia e dei blocchi sensoriali e motori era più lunga nei gruppi DEX, con la durata più lunga dell'analgesia nel gruppo che riceveva il dosaggio più alto, sebbene vi fosse una maggiore incidenza di ipotensione in questo gruppo. Un µg/kg aggiunto a un blocco del plesso brachiale sopraclaveare con lo 0,75% di ropivacaina e il 2% di lidocaina negli adulti ha dimostrato una maggiore durata del blocco motorio e sensoriale e una ridotta richiesta di oppiacei per 24 ore dopo l'intervento. In particolare, poiché ci sono continui sforzi e studi volti a ridurre al minimo l'esposizione all'anestetico nei neonati e nei bambini piccoli, il potenziale ruolo di DEX come prezioso adiuvante per prolungare un anestetico regionale e ridurre i requisiti anestetici e analgesici è molto promettente.

Anestesia

Il DEX è stato somministrato per varie vie come adiuvante dell'anestesia e della sedazione pediatrica. Il suo ruolo sinergizzante, in particolare quando somministrato con anestetici per via endovenosa, non è stato ancora determinato nella popolazione pediatrica. Nella popolazione adulta, tuttavia, il DEX ha dimostrato di essere sinergico con il propofol; il DEX somministrato endovena in aggiunta al propofol all'induzione dell'anestesia somministrata tramite un sistema a circuito chiuso ha ridotto del 15% il propofol necessario per l'induzione. L'ipotensione e la bradicardia sono state osservate con maggiore frequenza in coloro che hanno ricevuto DEX (1 µg/kg in bolo poi 0,5 µg/kg/h.). Risultati simili sono stati mostrati con DEX somministrato per altre vie. Negli adulti, DEX IN a dosi di 1 e 2 µg/kg riduce il fabbisogno di propofol e remifentanil quando somministrati tramite TCI a un livello del BIS (indice bispettrale) di 45-55 e NIBP entro il 20% del valore basale. Due µg/kg di DEX IN hanno avuto un effetto migliore sulla riduzione del fabbisogno di anestesia e 1 µg/kg per via endovenosa ha avuto migliori effetti di risparmio dell'anestesia rispetto alla stessa dose IN. Risultati simili sono stati trovati nella popolazione pediatrica. Una revisione retrospettiva dei bambini (1 mese-20 anni) che hanno ricevuto 0,5 µg/kg di DEX prima del propofol per la risonanza magnetica ha riportato che la dose complessiva di propofol e l'incidenza di ipotensione erano inferiori nel gruppo DEX rispetto a quelli che hanno ricevuto solo propofol.

Nei bambini, è stato dimostrato che la premedicazione con DEX IV riduce la concentrazione alveolare minima (MAC) di sevoflurano richiesta per un'estubazione regolare (MAC-EX) dopo tonsillectomia. I bambini sani (3-7 anni) che hanno ricevuto 1 o 2 µg/kg di DEX prima

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

dell'induzione dell'anestesia hanno avuto una diminuzione dose-dipendente di MAC-EX rispetto ai controlli con soluzioni saline (0,51, 0,83 e 1,40%, rispettivamente). L'EC₉₅ (concentrazione efficace) di sevoflurano ha anche mostrato una diminuzione dose-dipendente in coloro che hanno ricevuto 2, 1 e 0 µg/kg di DEX (0,83, 1,07 e 1,73%, rispettivamente).

Richieste post-procedurali

Migliorare il recupero post-anestesia

Il DEX ha dimostrato di offrire vantaggi per lo svezzamento dei pazienti pediatrici dopo broncoscopia rigida. I bambini in condizioni critiche che non potevano essere estubati a seguito di broncoscopia rigida sono stati mantenuti in trattamento con DEX (1 µg/kg in bolo seguito da 0,8 µg/kg/h in infusione continua) o con remifentanil (6-10 µg/kg/h) e propofol (1-3 mg/kg/h) in infusione. Il gruppo DEX ha ottenuto la ventilazione spontanea prima e ha avuto un tasso più elevato di successo dell'estubazione al primo tentativo (96,7 vs 77,8%).

Sebbene non sia stato descritto nella popolazione pediatrica, il DEX intratracheale (1 µg/kg) è stato utilizzato con successo per ridurre la tosse all'estubazione nella popolazione adulta (18-60 anni). Sia la via intratracheale che quella EV per 1 µg/kg di DEX si sono dimostrate ugualmente efficaci e superiori ai controlli che hanno ricevuto soluzione fisiologica EV.

Il DEX ha dimostrato di essere efficace nel ridurre l'incidenza del delirium post-anestesia (DE) nelle popolazioni pediatriche ad alto rischio. Uno studio prospettico, monocentrico, in doppio cieco, randomizzato su bambini sani (ASA 1,2) (3-14 anni di età) sottoposti a tonsillectomia ha dimostrato che 1 µg/kg IV di DEX ha ridotto l'incidenza di DE di circa il 30% fino a 30 min dopo l'intervento, senza influenzare il tempo di estubazione. Il dosaggio richiesto per ridurre l'incidenza di DE può variare in base all'anestetico per inalazione scelto. La dose efficace del 95% (ED₉₅) di DEX per prevenire il DE dopo una tonsillectomia con desflurano è risultata essere 0,38 µg/kg. Un ampio studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato su bambini (4-10 anni) sottoposti a tonsillectomia ha dimostrato che la somministrazione endovenosa rapida di 0,5 µg/kg di DEX 5 minuti prima dell'interruzione dell'intervento ha ridotto l'incidenza di DE senza effetti emodinamici clinicamente significativi. Rispetto al gruppo di controllo che ha ricevuto soluzione salina, il gruppo DEX ha avuto una diminuzione del fabbisogno di oppiacei nel periodo di cura post-anestesia. Il DEX per via orale non ha una biodisponibilità ottimale. Tuttavia, a dosi di 1 µg/kg, il DEX orale ha dimostrato di essere una premedicazione efficace per ottenere una sedazione efficace per la separazione dei genitori e l'accettazione della maschera per la riabilitazione dentale in bambini sani (2-6 anni). La mancata dimostrazione di una differenza nella DE può essere dovuta alla bassa biodisponibilità e all'incapacità di raggiungere livelli sierici plasmatici adeguati ad avere un effetto dimostrabile.

L'effetto del DEX sull'agitazione e il delirio indotti dalla ketamina nella popolazione pediatrica non è stato finora studiato. Nella popolazione adulta sana, 0,5 µg/kg di DEX aggiunti a 2 mg/kg di ketamina EV hanno ridotto l'incidenza del delirio, ridotta la variabilità emodinamica e diminuzione del dolore post-procedura.

Uno studio prospettico, in doppio cieco, a gruppi paralleli ha valutato in modo simile l'effetto di DEX sull'incidenza di DE dopo chirurgia elettiva diurna in bambini sani (ASA 1,2) (3-7 anni). 1 µg/kg di DEX è stato somministrato per via nasale e confrontato con 4 mg/kg di clonidina IN,

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

entrambi somministrati 45 minuti prima dell'induzione dell'anestesia. Il DEX è stato superiore nel ridurre l'incidenza e la gravità della DE e ha avuto un effetto maggiore sulla riduzione del fabbisogno post-operatorio di fentanil.

Il DEX può avere altri effetti benefici sul risveglio. Questi effetti non sono stati studiati specificamente nei bambini. Tuttavia, in uno studio randomizzato in doppio cieco su pazienti adulti ad alto rischio di nausea e vomito post-operatori, 0,5 µg/kg DEX IV somministrato 30 minuti prima del completamento dell'intervento chirurgico e seguito da DEX in un paziente con PCA con fentanil-ketorolac IV ha ridotto l'incidenza e la gravità della nausea per le prime 3 ore dopo l'intervento e ha ridotto l'incidenza della nausea moderata e grave fino a 48 ore. Devono ancora essere condotti studi diretti che esaminino il potenziale ruolo profilattico antiemetico del DEX nella popolazione pediatrica.

Terapia intensiva neonatale

La letteratura sull'uso del DEX nelle unità di terapia intensiva neonatale (NICU) è limitata. Uno studio multicentrico di farmacocinetica su neonati pretermine e a termine intubati con una dose di carico fino a 0,2 µg/kg e 0,2 µg/kg/h ha riportato condizioni di sedazione riuscite fino al 90% senza eventi avversi gravi segnalati durante le 6-24 ore successive. A causa dell'emivita di eliminazione e della clearance più lunghe nel prematuro, gli autori hanno raccomandato di ridurre il dosaggio di DEX in questa popolazione.

Allo stesso modo, quando si confrontano le raccomandazioni sul dosaggio fino a 2 anni di età, gli studi di farmacocinetica raccomandano di ridurre il dosaggio di DEX nei neonati. I regimi posologici raccomandati includevano una dose di carico di 0,2–0,3 µg/kg e infusioni continue di 0,2–0,3 µg/kg/ora titolate fino a una mediana di 0,4 µg/kg/ora per 45–219 ore. Dosi di 0,4–0,8 µg/kg/h per un massimo di 82 ore sono state descritte per i neonati (in media 0,7 mesi), con il 56% che ha riportato cambiamenti emodinamici a dosi più elevate, che non hanno richiesto la sospensione della terapia.

Fino al 66% di quei neonati che hanno ricevuto infusioni di DEX, le infusioni di oppioidi hanno potuto essere ridotte entro 24 h dall'inizio di DEX. Una riduzione del fabbisogno di oppiacei e benzodiazepine è stata analogamente descritta in un piccolo gruppo di 14 neonati (in media 51 settimane dopo la gestazione). Dopo la tracheotomia, il gruppo che ha ricevuto infusioni di DEX ha dimostrato una significativa riduzione della necessità di infusioni di oppiacei e benzodiazepine rispettivamente da una media di 24 giorni a meno di 7 giorni e da una media di 21 giorni a 8,9 giorni.

La letteratura suggerisce che i neonati possono mostrare sintomi di astinenza. Una revisione retrospettiva di 38 bambini che hanno ricevuto una media di 11,1 giorni di infusione di DEX a dosi superiori a 0,5 µg/kg/h ha riportato che il 71% ha mostrato segni di astinenza. La clonidina è stata utilizzata in un terzo degli svezzati.

Unità di terapia intensiva pediatrica

Nonostante la scarsità di studi di grandi dimensioni che esaminano l'utilizzo di DEX nell'ambito dell'unità di terapia intensiva pediatrica (PICU), il suo uso si è diffuso in tutto il mondo. Uno studio multinazionale europeo del 2017 (16 ospedali, quattro paesi dell'UE) ha riportato che fino al 6%

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

dei bambini nella PICU riceve DEX. È stato dimostrato che il DEX ha particolari benefici quando viene utilizzato come sedativo primario per i bambini PICU meno critici, consentendo il rapido raggiungimento di livelli di sedazione mirati e mantenendo comunque la capacità di valutazioni cliniche. È stato anche dimostrato che accelera lo svezzamento dal ventilatore. Il DEX ha anche dimostrato di essere efficace per i bambini (età mediana 16 mesi) che necessitano di sedazione per la ventilazione non invasiva (NIV), nel tentativo di fornire un'adeguata sedazione a quelli con patologie polmonari sottostanti ed evitare l'intubazione endotracheale. In uno studio, il 90% dei bambini è stato sedato con successo e in grado di tollerare la NIV. Sono necessari studi futuri per determinare se il DEX può svolgere un ruolo fondamentale nei bambini che necessitano di NIV, facilitando la sincronizzazione del ventilatore, migliorando il reclutamento polmonare ed evitando la necessità di un supporto ventilatorio invasivo.

In ambito PICU, il DEX ha dimostrato di essere efficace come trattamento profilattico per la tachicardia ectopica giunzionale (JET) nella chirurgia post-cardiaca. Una metanalisi di sette studi randomizzati controllati che rappresentano 1616 pazienti ha riportato una riduzione significativa del JET, della degenza in terapia intensiva e della durata della ventilazione meccanica in coloro che hanno ricevuto DEX. Occorre prestare attenzione nell'uso a lungo termine delle infusioni di DEX, poiché esiste un case report che descrive la tachicardia sopraventricolare durante lo svezzamento DEX di un bambino di 4 anni senza malattie cardiache preesistenti.

Cure palliative

C'è stato interesse nell'uso di DEX per fornire sedazione, ansiolisi e analgesia per i pazienti pediatrici con sintomi gravi verso la fine della vita, promuovendo al contempo la sedazione attivabile e interattiva rispetto ai pazienti sedati con sedativi tradizionali. L'infusione endovenosa continua di DEX nel contesto dell'assistenza di fine vita è stata segnalata in una serie di nove pazienti pediatrici (6 mesi-17 anni), nessuno dei quali ha mostrato una sequela emodinamica significativa. Le infusioni fino a un massimo di 12 giorni sono state associate a una diminuzione statisticamente significativa dei punteggi del dolore e a una tendenza al ribasso dell'uso di oppioidi. Recentemente, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha approvato una decisione storica, approvando il DEX per via IN e via endovenosa per le cure palliative dei bambini al di fuori del contesto di terapia intensiva (in ospedale o a casa) e che non rispondono alla terapia convenzionale.

Il DEX IN a dosi di 2-3 µg/kg è stato efficace per sedare un bambino con epidermolisi bollosa e uno con distonia refrattaria, senza eventi avversi significativi o tachifilassi se usato a casa per un massimo di tre mesi.

Nonostante gli studi limitati sul DEX nell'ambito delle cure palliative pediatriche, la recente iniziativa italiana e le relazioni ottimistiche sono incoraggianti e meritano ulteriori studi, in particolare per le cure di fine vita e i disturbi del sonno intrattabili.

Limiti della letteratura e orientamenti futuri

Una limitazione significativa nell'interpretazione della letteratura del DEX nella popolazione pediatrica è la presenza di numerosi studi osservazionali retrospettivi. Sebbene il numero di pazienti sia elevato, la natura retrospettiva e i metodi di raccolta dei dati soggettivi mettono in

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

discussione la validità dei risultati. Il vantaggio di DEX in alcune popolazioni pediatriche merita uno studio futuro. Dovrebbero essere esaminate le vie di somministrazione preferite, specifiche per le diverse procedure e impostazioni. Ad esempio, nella popolazione autistica, il DEX (intranasale, intramuscolare, endovenoso) ha dimostrato successo per la sedazione per procedure radiologiche e neurologiche ABR (risposta uditiva del tronco cerebrale), EEG, nonché per l'ansiolisi e come coadiuvante per procedure di emergenza minori.

Negli ultimi anni, il potenziale effetto di protezione degli organi del DEX è diventato un'importante direzione degli sforzi di ricerca. Attualmente il problema clinico e di ricerca più importante nel campo dell'anestesia pediatrica è la neurotossicità anestetica. Esistono prove sostanziali in vivo e in vitro che il DEX ha proprietà neuroprotettive. L'esame dell'esistenza di associazioni tra l'esposizione precoce all'anestetico e il DEX e la funzione neurocognitiva a lungo termine nell'uomo è assolutamente necessario per confermare i suoi effetti benefici neuroprotettivi.