

ALGORITMO y PROTOCOLO SARTD-CHGUV USO DEXMEDETOMIDINA

Dr. Jose De Andres

Jefe de Servicio

Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor

Las benzodiacepinas (midazolam y loracepam) y el Propofol son actualmente los sedantes más frecuentemente utilizados. Dichos sedantes modulan la respuesta inhibitoria de los receptores GABA_A produciendo hipnosis, ansiolisis y amnesia de forma dosis-dependiente además de ser anticomiciales y deprimir el centro respiratorio.

A pesar de la indiscutible utilidad de los sedantes y analgésicos en el manejo del paciente quirúrgico y crítico, su uso no está exento de complicaciones y efectos adversos. Por esta razón, la implementación de estrategias que maximicen la eficacia de los sedantes y analgésicos minimizando la aparición de sus efectos adversos se ha convertido en una prioridad para las Sociedades Científicas y Comités de expertos de sedación y analgesia del paciente quirúrgico y crítico (i, ii).

El termino sedación difícil fue introducido por Chamorro ⁽ⁱⁱⁱ⁾ y adoptado por el grupo de trabajo de sedación y analgesia de la SEMICYUC para definir todas aquellas situaciones de fracaso terapéutico (incapacidad de conseguir el nivel de sedación deseado con la máxima de dosis) , tolerancia (necesidad de dosis crecientes para obtener el mismo nivel de sedación) o privación (presencia de síntomas que ocurren tras la interrupción brusca o disminución de la dosis) de los sedantes mas frecuentemente utilizados en el paciente crítico.

El desarrollo de fracaso terapéutico de los sedantes habituales se debe a múltiples causas que combinan características del paciente tales como la edad, el perfil genético-metabólico o el uso crónico de alcohol u otros psicotropos con las características fisiopatológicas de la condición crítica en la que se encuentra y su tratamiento tales como alteraciones en el volumen de distribución, la disfunción renal y/o hepática y la administración de otros agentes que alteran el metabolismo, acción y eliminación de los sedantes utilizados.

Según diferentes autores el fracaso terapéutico del midazolam puede ocurrir hasta en un 25-33% ^(iv, v) de los pacientes críticos mientras que el del propofol oscila entre un 3 y un 34% ^(vi, vii). Dicha variabilidad puede deberse a la falta de un consenso claro en la literatura sobre las máximas dosis seguras de estos agentes.

En 2008 el grupo de sedación y analgesia de la SEMICYUC definió 0.25mg/kg/h y 4.5 mg/kg/h como las dosis máximas seguras recomendadas de Midazolam y Propofol en el paciente crítico.

Como resultado del fracaso terapéutico de los sedantes utilizados en el paciente crítico se pueden producir respuestas hemodinámicas, endocrinas y metabólicas que afectan negativamente a su evolución y pronóstico ^(viii). Así, los pacientes insuficientemente sedados pueden sufrir desorientación, agitación, ansiedad y alteraciones en el ciclo sueño-vigilia aumentando el riesgo de auto-retirada de tubos y catéteres y convirtiendo su manejo en poco seguro y difícil

PAPEL DE LA INCORPORACION DE LA DEXMETOMIDINA EN EL ALGORITMO DE DECISION DE LA SEDACION

Los alfa2-agonistas disminuyen los niveles pre-sinápticos de calcio en el centro vasomotor del tronco encefálico e inhiben la liberación de norepinefrina produciendo así una reducción neta del tono simpático. Además ejercen acción sedante a través del *locus ceruleans* y tienen efecto analgésico moderado potenciando la acción de los opiáceos. Los alfa2 agonistas poseen cierta acción ansiolítica y no deprimen el centro respiratorio. Estas características los convierten en agentes óptimos para el control de la privación en pacientes alcohólicos y toxicómanos ^(ix). Igualmente, su mecanismo de acción, diferente al de los sedantes GABAérgicos habitualmente utilizados en UCI hace de los alfa2-agonistas alternativas interesantes para la sedación y analgesia en el paciente crítico. De hecho se ha descrito su utilización en pacientes ventilados mecánicamente permitiendo la reducción de hasta un 50% de otros sedantes como el midazolam o el propofol. Sin embargo hasta ahora, la falta de agentes selectivos alfa2 y la ausencia de disponibilidad por vía parenteral ha limitado la utilización de estos agentes en las áreas quirúrgicas y UCCs españolas.

La dexmedetomidina es el único agente alfa2 de presentación parenteral que posee una afinidad para los receptores alfa², 8 veces mayor que sus antecesores lo que optimiza su perfil de seguridad en el contexto del paciente crítico ^(x). Aunque inicialmente fue aprobada para su utilización en sedaciones cortas en la UCI, estudios recientes han descrito la eficacia y seguridad de la dexmedetomidina en la sedoanalgesia de pacientes ventilados mecánicamente durante más de 24h ^(xi, xii, xiii).

Diversos autores han demostrado la eficacia de la dexmedetomidina en la sedoanalgesia del paciente crítico consiguiendo sedaciones eficaces con menores dosis de los sedantes y analgésicos habitualmente utilizados ^(xiv, xv, xvi, xvii).

Esta descrito el potente efecto sinérgico de la dexmedetomidina con otros sedantes y opioides permitiendo reducciones del 50 al 70% en las dosis de propofol, midazolam y opiáceos. La dexmedetomidina también ha demostrado su eficacia para el control de la agitación en pacientes en proceso de weaning de la ventilación mecánica en la que la utilización previa de medidas convencionales (benzodiazepinas, Propofol y opiáceos) habían fracasado (^{xviii}, ^{xix}).

INDICACION Y PRECAUCIONES

La dexmedetomidina no produce sedación profunda y a menudo los pacientes son fácilmente despertables. Por lo tanto no debería administrarse en aquellos pacientes quirúrgicos o críticos en los que se pretende alcanzar niveles de sedación profunda, ni como tratamiento de crisis comiciales o hipertensión endocraneal.

La utilización de dexmedetomidina como sedación combinada en pacientes de que presentan fracaso terapéutico a los sedantes habituales sigue las mismas reglas y precauciones que su uso en cualquier otro paciente crítico.

Su utilización está sujeta a las características farmacodinámicas del agente y la situación fisiopatológica y clínica del paciente:

La dexmedetomidina no debe administrarse en pacientes con inestabilidad hemodinámica refractaria definida como

- TAS < 90 mmHg o TAM < 60mmHg a pesar de soporte vasopresor importante (Vasopresina > 2u/h; NA > 0.2mcg/kg/min, DB> 10mcg/kg/min)
- Bradicardia < 50 lpm no inducida por betabloqueantes.
- Pacientes con bloqueo AV de alto grado sin marcapasos

- **Pacientes post-quirúrgicos con necesidades previstas de ventilación mecánica de pocas horas.** En este concepto podemos incluir post-operados de cirugía cardiaca no complicada (fast-track cardiac-surgery), o cirugías de larga duración. La administración de DEX producirá ansiolisis y sedación hasta que el paciente pueda estar en condiciones clínicas de ser extubado, es decir hasta que se obtenga la estabilidad hemodinámica, la ausencia de sangrado post-quirúrgico, la ausencia de efecto residual paralizante de los

-

bloqueantes neuromusculares usados previamente y un nivel de conciencia que permita su colaboración. La Dexmetomidina tiene efectos analgésicos pero en la mayoría de los pacientes habrá necesidad de reforzar la analgesia post-operatoria, con opiáceos u otros fármacos dependiendo de la intensidad de dolor referida por el paciente.

- **Pacientes post-quirúrgicos con necesidades previstas de ventilación mecánica más de 12 horas.**

En este supuesto se pueden incluir pacientes post-operados de cirugías complejas como esofagectomía, cirugía maxilo-facial compleja, algunas craneotomías, trasplante pulmonar u otras cirugías complicadas por hemorragias importantes o por problemas hemodinámicos etc. Todas estas situaciones obligan a un periodo de observación prolongado y así poder descartar la aparición de complicaciones, como edema de partes blandas, edema cerebral, edema pulmonar por reperfusión o complicaciones pulmonares derivadas de la politransfusión o shock. En estos casos, es importante asegurar la analgesia y diferenciar al paciente que puede ser mantenido en un nivel de sedación ligero del que necesita sedación profunda. En el primer caso, la Dexmedetomidina asociada a opiáceos es una buena alternativa. En los casos que se necesita sedación profunda la Dexmetomidina no está indicada ya que como se ha mencionado previamente con la administración aislada de este fármaco habitualmente no se consiguen niveles de sedación profunda. Cuando la situación de riesgo ha finalizado la Dexmetomidina tiene gran utilidad como estrategia secuencial, sustitutiva del sedante empleado, para iniciar la desconexión de la ventilación mecánica. En este apartado se pueden incluir los pacientes con riesgo de edema cerebral, o los intervenidos de una cirugía maxilo-facial compleja, en el que una autoextubación podría conducir a una situación de alto riesgo por dificultad de abordaje de la vía aérea.

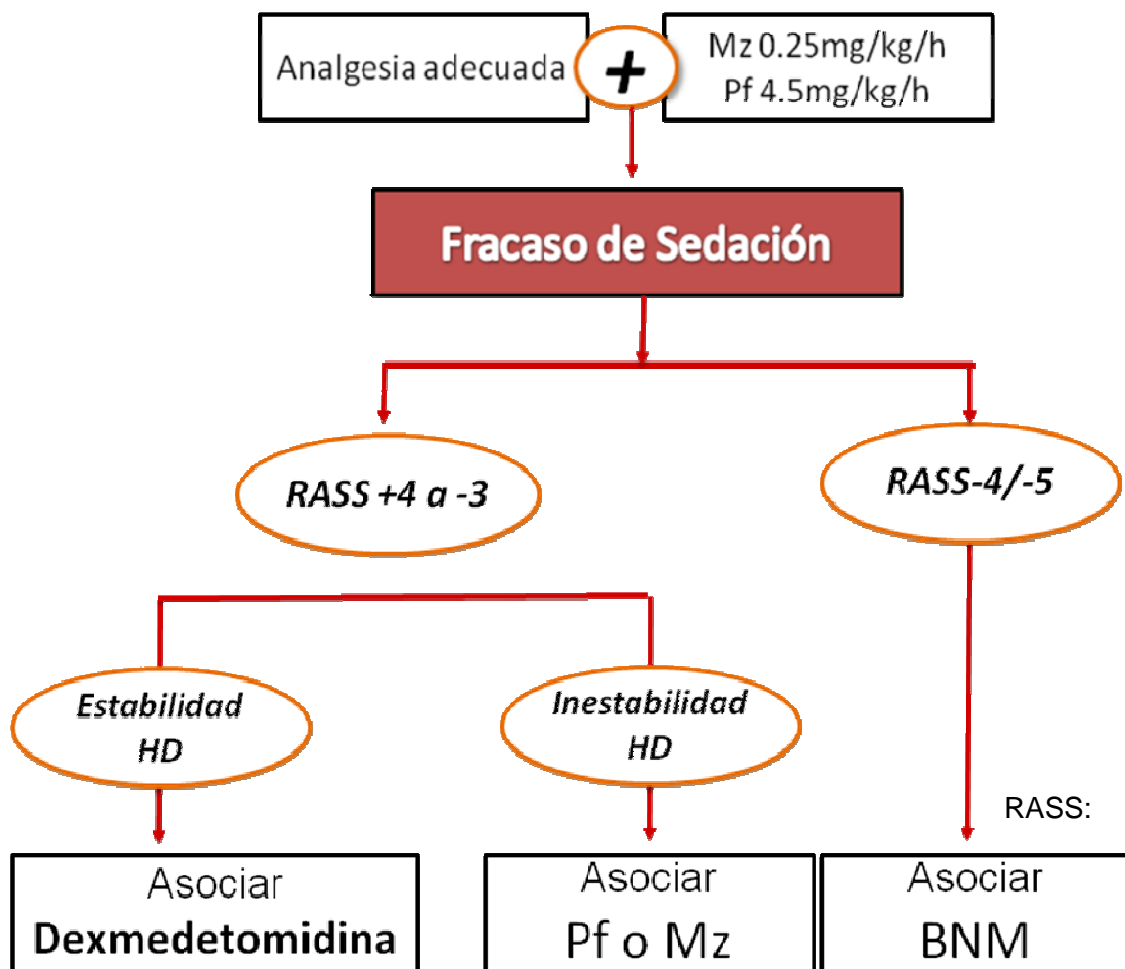
- **Pacientes con necesidad de ventilación mecánica de corta duración por patología médica o traumatológica.**

La administración de Dexmetomidina permite mantener al paciente sin ansiedad y en un nivel de profundidad de sedación RASS 0/-3, que permite la comunicación con el paciente para asegurar sus necesidades y ajustar los analgésicos de acuerdo a la intensidad del dolor referido. La mayoría de los pacientes politraumatizados probablemente necesitaran analgésicos pautados de forma intravenosa continua o neuroaxial para mantener el grado de confortabilidad deseado.

Así pues la dexmedetomidina tiene un lugar en el algoritmo del manejo del paciente quirúrgico y crítico que con las indicaciones previamente enumeradas , o que presenta

fracaso terapéutico de los sedantes habitualmente utilizados, siendo la alternativa más adecuada en aquellos pacientes que requieren sedación no profunda y que no presentan inestabilidad hemodinámica refractaria.

Algoritmo de manejo del paciente con sedación



Ritchmond Agitation-Sedation Scale; HD: hemodinámica; Pf: Propofol; Mz: Midazolam; BNM: Bloqueo neuromuscular

-
- i Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. (2002) Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 30: 119–141. 41.
- ii Sandiumenge A (coordinador) y grupo de trabajo de sedación, analgesia y bloqueo muscular de la SEMICYUC.(2008) Recomendaciones de sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*; 32; supl 1: 1-108
- iii C. Chamorro, M.A. Romera y Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Control strategies for difficult sedation. *Med Intensiva* 2008; 32(1) 1-130
- iv Chamorro C, Romera MA, Márquez J, et al Therapeutic failure with midazolam in the sedation of critical patients. A definition proposal. *Intensive Care Med.* 2004;30 Suppl1:S177
- v Woods JC, Mion LC, Connor JT, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med.* 2004;30:1066-1072.
- vi Chamorro C, Romera MA, Márquez J, et al. Therapeutic failure with propofol in the sedation of critical patients. A definition proposal. *Intensive Care Med.* 2004;30 Suppl1:S203.
- vii Sandiumenge Camps A, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vázquez D, et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med.* 2000;28:3612-3619.
- viii Ramsay MA. Intensive care: problems of over and under sedation. *Best Practice Anaesthesiol.* 2000; 14: 419-32
- ix Tryba M. Alpha2-adrenoceptor agonists in intensive care medicine: prevention and treatment of withdrawal. *Baillieres Clin Anaesthesiol.* 2000; 14: 459-70
- x Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 245-52
- xi Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, et al. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 2004; 20: 2188-96
- xii Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2644-53
- xiii Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation in critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 489-99
- xiv Szumita PM, Baroletti SA, Anger KE, et al. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluation the role of dexmedetomidine. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:37-44
- xv Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-17
- xvi Venn M, Hell J, Grounds M. Respiratory effects of dexmedetomidine in surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000; 4: 302-4
- xvii Martin E, Ramsay G, Mantz J et al. The role of the alpha2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in post-surgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003. 18: 29-41



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



xviii Shehabi Y, Nakae H, Hammond N, et al. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 82-90

xix Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, et al. Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous attempts following prolonged mechanical ventilation: a pilot study. *Respi Care* 2006; 51: 492-496