

# Documento de consenso de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)

## Solicitud de incorporación de nuevas indicaciones de dexmedetomidina

**Dra. Pilar Argente Navarro** (Jefa de servicio de Anestesiología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia y Vicepresidenta de la Sección de Anestesia Ambulatoria de la SEDAR)

**Dra. Azucena Pajares** (Coordinadora del área cardiaca y Jefa de la sección de Anestesiología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia)

**Dr. Javier Hortal** (Jefe del servicio de Anestesiología del Hospital Gregorio Marañón, Madrid)

**Dr. Pedro Garrido** (Servicio de Anestesiología del Hospital de La Paz. Madrid)

**Dr. Oscar Valencia** (Servicio de Anestesiología del Hospital 12 de Octubre de Madrid)

**Dr. Antonio Martínez Simón** (Servicio de Anestesiología de la Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona)

**Dra. Lucía Valencia Sola** (Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin, Las Palmas. Vicepresidenta de la sección de Neurociencias de la SEDAR)

**Dr. Julián Álvarez Escudero** (Jefe Servicio de Anestesiología del CHUS, Decano de la Facultad de Medicina en la Universidad de Santiago de Compostela y Presidente de la SEDAR)

### 1.- INTRODUCCION

La dexmedetomidina es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico altamente selectivo, con propiedades analgésicas y sedativas. Reduce los requerimientos de opioides y los cambios hemodinámicos, a pesar de efectos secundarios tales como la hipotensión (hipertensión con dosis inicial en bolo, por efecto en  $\alpha(2B)$  adrenorreceptores periféricos) y la bradicardia.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 1999 su utilización en EEUU para la sedación de corta duración (24 h) en las Unidades de Cuidados Críticos (UCC), de pacientes en ventilación mecánica con intubación endotraqueal. En octubre de 2008, la FDA amplió su uso a la sedación de pacientes no intubados antes y/o durante procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos. A nivel europeo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su empleo en procedimientos en Agosto de 2018 y la AEMPS en Febrero 2019.

La dexmedetomidina es actualmente, en algunos centros europeos y españoles, un fármaco de uso limitado en determinados procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos que requieren sedación. Esto es debido a las grandes ventajas que aporta frente a otros fármacos de efectos similares como el propofol o el remifentanilo.

**Las indicaciones aprobadas oficialmente en España por la AEMPS para la dexmedetomidina son:**

1. 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)).

2. Para la sedación de pacientes adultos no intubados, antes de y/o durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieren una sedación, p.ej. para sedación de procedimiento / sedación consciente.

## 2.- INDICACIONES RESTRICTIVAS PARA LAS QUE LOS REPRESENTANTES DE LOS GRUPOS DE TRABAJO DE LA SEDAR SOLICITAN REEMBOLSO:

Dexmedetomidina ha demostrado tener una eficacia similar a midazolam y propofol para la sedación de pacientes adultos en procedimientos, pero cuenta con importantes ventajas sobre estos fármacos alternativos:

- Permite **reducir el riesgo de depresión respiratoria** en el paciente y evitar la intubación en la mayoría de los casos.
- Induce **menor disfunción cognitiva** (al actuar específicamente en tronco cerebral con menor impacto en funciones corticales), por lo que mantiene al paciente en un estado relajado, **consciente, comunicativo, cooperativo y fácil de despertar**. Además permite realizar evaluación neurológica en los sujetos con lesiones que hagan preciso monitorizar su estado.
- Cuenta con **efecto analgésico**, lo que da lugar a una reducción del uso de fármacos opiáceos, reduciendo así, no sólo el coste asociado a estos fármacos, sino también el riesgo de depresión respiratoria de los pacientes, el riesgo de aparición de síndrome de abstinencia y las reacciones adversas propias de estos fármacos.
- Proporciona **estabilidad hemodinámica** durante el procedimiento. Y sus efectos farmacodinámicos sobre el sistema vascular (hipotensión, hipertensión y bradicardia) son fácilmente reversibles con la medicación estándar o con la simple disminución de la dosis del fármaco.
- Cuenta con un excelente **perfil de seguridad** que lo hace apto para la mayoría de los pacientes (incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o respiratoria).

Dado el perfil único que ofrece este fármaco, y respaldado por la evidencia científica, se solicita la financiación por el Sistema público para el empleo muy selectivo de la dexmedetomidina en la sedación de pacientes que van a someterse a procedimientos específicos donde sus ventajas suponen una clara ventaja clínica:

- vía aérea difícil prevista, donde el paciente se va a intubar despierto.
- en neurocirugía funcional (estimulación cerebral profunda en cirugía de parkinson) y craneotomía en el paciente despierto.
- en procedimientos hemodinámicos: TAVI (Implantación de Válvula Aórtica Transcatéter)

## 3.- JUSTIFICACION DE LAS INDICACIONES SOLICITADAS

### 3.1.- INTUBACIÓN FIBROSCÓPICA EN EL PACIENTE DESPIERTO

En los pacientes con “VÍA AÉREA DIFÍCIL PREVISTA “que necesitan intubación traqueal para un procedimiento diagnóstico y/o terapéutico, el “Gold estándar “sigue siendo la intubación despierto con fibrobroncoscopio.

Para realizar con éxito esta técnica, los pacientes necesitan una sedación consciente para aumentar su confort, y conseguir una mejor tolerancia del procedimiento. La condición imprescindible que debemos intentar cumplir en estas sedaciones es el mantenimiento de la respiración espontánea de los pacientes con el fin de garantizar la seguridad y disminuir la morbimortalidad y la incidencia de complicaciones como la depresión respiratoria y la hipoxemia.

Los fármacos que habitualmente se utilizan son las benzodiacepinas, los mórficos y el propofol. Todos ellos, en monoterapia o en tratamiento combinado, pueden producir apnea, y por lo tanto, causar la pérdida de la respiración espontánea.

La dexmedetomidina produce una sedación consciente, además de los efectos ansiolíticos, analgésicos y antisialogicos, con mínima depresión respiratoria y escasos efectos adversos (hipotensión y bradicardia).

Por lo tanto, la dexmedetomidina debe ser el fármaco de elección para las sedaciones en los pacientes con vía aérea difícil prevista en que se vaya a realizar una intubación con el paciente despierto ("gold estándar"), ya que aumenta la seguridad de los pacientes, en especial en aquellos de mayor riesgo o vulnerables, como oncológicos con tumores maxilofaciales, en cuello o vía aérea, fracturas o alteraciones de vertebrales cervicales.

### **3.2.- PACIENTES NEUROQUIRÚRGICOS SOMETIDOS A CRANEOTOMÍA MEDIANTE TÉCNICAS DE SEDACIÓN CONSCIENTE.**

Existe un grupo de pacientes sometidos a tratamiento neuroquirúrgico que se pueden beneficiar de una exploración de las funciones neurológicas superiores durante la cirugía (como en la resección de tumores en zonas del habla o motoras) o de mapeos electrofisiológicos (como en exéresis de focos epileptógenos o implantación de estimulador cerebral profundo en cirugía por alteración de los movimientos).

Debido a la duración y a las condiciones del procedimiento, en algunos centros, aún se realiza bajo anestesia general, basándose en pruebas de imagen sin una exploración neurológica directa intra-operatorio. En algunos casos, se emplea el uso de estudios neurofisiológicos, como los potenciales evocados somato-sensoriales o motores intra-operatorios. La ventaja de realizar estos procedimientos bajo anestesia general, es que permite un mejor control de algunos eventos intra-operatorios (sangrado, crisis convulsiva, tos). No obstante, en muchas ocasiones la anestesia general interfiere con los estudios de neurofisiología que se tratan de realizar.

Sin embargo, no debemos olvidar que la anatomía funcional del cerebral presenta importantes variaciones inter-individuales, y difícilmente pueden ser identificadas sólo por pruebas de imagen. Desde hace mucho tiempo sabemos que la exploración funcional durante neurocirugía conlleva una importante reducción en las secuelas neurológicas (cirugía tumoral) y una mayor tasa de éxito (cirugía funcional por epilepsia o alteración de los movimientos). Los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones se benefician de períodos de sedación/anestesia alternados con otros de recuperación del nivel de consciencia durante la intervención, lo que no está exento de numerosos riesgos y complicaciones asociadas.

#### **Ventajas específicas de la Dexmedetomidina en neurocirugía:**

- No modifica la actividad electrofisiológica, lo que facilita el mapeo cerebral, frente a reducción de actividad de los agentes GABAérgicos (falsos negativos) o el aumento por halogenados (falsos positivos). Esto es particularmente útil en la resección de focos epileptógenos y en las implantaciones de estimulación cerebral profunda en paciente con alteraciones del movimiento.
- Tiene efectos neuroprotectores frente a la isquemia.
- El efecto ansiolítico/sedativo de la dexmedetomidina se debe a su efecto en tronco-encéfalo, y no a efecto cortical, por lo que no produce deterioro cognitivo, a diferencia del resto de sedantes GABA-miméticos y opioides. Ello nos permite garantizar una sedación consciente y cooperativa, sin afectar a la exploración neurológica de las funciones corticales y subcorticales) del paciente no afecta a la exploración neurológica de las funciones corticales y subcorticales.
- No tiene efecto depresor sobre los reflejos de vía aérea superior, y además no afecta a la fisiología respiratoria. De manera que nos garantiza la protección de la vía aérea superior y una adecuada oxigenación y eliminación de CO<sub>2</sub>. Algo de vital importancia en una intervención donde el acceso a la vía aérea está dificultado por la situación y posición del campo quirúrgico.
- Tiene un patrón hemodinámico caracterizado por disminución leve - moderada de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Esto facilita el control de posibles sangrados durante la intervención.
- Tiene efecto analgésico (sobre todo por acción a nivel espinal) que disminuye/anula los requerimientos de opioides para el control del dolor durante la intervención.

- No sólo no produce náuseas o vómitos (muy inconvenientes en este tipo de pacientes), sino que algunos estudios le asocian un efecto profiláctico ante estas complicaciones.

Todo ello hace de la dexmedetomidina un agente de características idóneas para este tipo de intervenciones, cuya utilización cuenta cada vez con mayor experiencia y aceptación.

### **3.3.- SEDACIÓN EN PROCEDIMIENTOS DE HEMODINÁMICA: TAVI (TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION).**

Los pacientes con valvulopatía aórtica que tienen indicación de implante de TAVI habitualmente son pacientes añosos con abundantes comorbilidades y de alto riesgo. En ellos, el mantenimiento íntegro de su situación fisiológica previa es fundamental para la recuperación precoz y completa. El uso de anestesia general en este procedimiento ha visto abandonado ante los buenos resultados publicados con el uso de sedación consciente suplementada con anestesia local.

Los fármacos que habitualmente se utilizan para realizar la sedación en este procedimiento son el propofol, las benzodiacepinas y los mórficos. Se utilizan en bolo o en perfusión intravenosa continúa para evitar la depresión respiratoria pero indudablemente puede inducir apnea y, por lo tanto, causar la pérdida de la respiración espontánea, precipitar la necesidad de intubación orotraqueal y necesitar el establecimiento de anestesia general.

En este sentido, la dexmedetomidina ha demostrado presentar un perfil farmacológico de seguridad que supera al resto de fármacos utilizados hasta este momento debido a su escasa repercusión respiratoria.

Por lo tanto, la dexmedetomidina debe ser el fármaco de elección para las sedaciones en el implante de TAVI vía endovascular ya que aumenta la seguridad del paciente durante el procedimiento, pudiendo disminuir el tiempo de recuperación e incluso el tiempo de estancia hospitalaria.

## **4.- CONCLUSIONES**

La dexmedetomidina utilizada como coadyuvante en las estrategias de sedación de procedimientos donde su perfil de beneficios es de especial relevancia supone una mejora en los resultados, y en especial en la **seguridad de los pacientes**, como ha quedado acreditado en la bibliografía revisada.

La corta duración la sedación permite que se pueda realizar con el contenido de 2 ml de la ampolla de dexmedetomidina, lo que, unido a la estricta selección de pacientes, va a suponer un mínimo impacto presupuestario para el sistema de salud.

Por todo ello, se solicita la financiación por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el empleo selectivo de la dexmedetomidina en la sedación de pacientes que van a someterse a los siguientes procedimientos.

- vía aérea difícil prevista, donde el paciente se va a intubar despierto con fibrobroncoscopio.
- en neurocirugía funcional y craneotomía en el paciente despierto,
- en Implantación de Válvula Aortica Transcatéter

## Bibliografía

### 3.1

AWAKE trial : **Bergese** SD et al. A Phase IIIb, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of dexmedetomidine for sedation during awake fiberoptic intubation. *Am J Ther.* **2010**;17:586-95.

**Chopra** P et al, Dexmedetomidine provides optimum conditions during awake fiberoptic intubation in simulated cervical spine injury patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* **2016**;3:54-8.

**Goneppanavar** U. et al. Intravenous Dexmedetomidine Provides Superior Patient Comfort and Tolerance Compared to Intravenous Midazolam in Patients Undergoing Flexible Bronchoscopy. *Pulm Med.* 2015:727530.

Li CW et al. Dexmedetomidine-midazolam versus Sufentanil-midazolam for awake fiberoptic nasotracheal intubation: A randomized double-blind study. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:3143-8.

**Zhou** LJ et al. (2016) Safety and efficacy of dexmedetomidine as a sedative agent for performing awake intubation: a meta-analysis. *Am J Ther.* 2016;23:e1788-e1800.

**He** XY et al. Dexmedetomidine for the management of awake fibreoptic intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 19;1:CD009798.

**Barends** CRM, et al. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS ONE* 2017; 12(1): e0169525.

### 3.2

**Shen** SL., Zheng J., Zhang J, et al. Comparison of Dexmedetomidine and Propofol for Conscious Sedation in Awake Craniotomy: A Prospective, Double-Blind, Randomized, and Controlled Clinical Trial. *Annals of Pharmacotherapy* 47(11) 1391–1399.

**Turgut** N., Turkmen A., Ali A et al. Remifentanil-propofol versus Dexmedetomidine-propofol . *Anesthesia for Supratentorial Craniotomy M E J Anesth* 2009; 20 (1):63-70.

Ke **Peng**, Shaoru Wu, Huayue Liu, Fuhai Ji. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for intracranial procedures: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J of Clinical Neuroscience* 2014.

**Wang** Wenjiea, Lu Houqinga, Sun Gengyunb Effects of dexmedetomidine on outcomes following craniocerebral operation – A meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 125 (2014) 194–197.

Mack PF et al. Dexmedetomidine and Neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16:20-25.

Nazaruddin WM, et al. Awake Craniotomy: A Case Series of Anaesthetic Management using a Combination of Scalp Block, Dexmedetomidine and Remifentanil in Hospital Universiti Sains Malaysia *Med J Malaysia Vol* 68 No 1 February 2013.

Chung YH et al. Anesthetic management of awake craniotomy with laryngeal mask airway and dexmedetomidine in risky patients. *Korean J Anesthesiol* 2012 December 63(6): 573-575.

Garavaglia MM, et al. Anesthetic Approach to High-Risk Patients and Prolonged Awake Craniotomy Using Dexmedetomidine and Scalp Block. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013.

### 3.3

**Khalil M**, Al-Agaty A, Asaad O, Mahmoud M, Omar AS, Abdelrazik A, et al. A comparative study between propofol and dexmedetomidine as sedative agents during performing transcatheter aortic valve implantation. *J Clin Anesth*. 2016;32:242–7.

**Park HS**, Kim KM, Joung KW, Choi IC, Sim JY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine in transfemoral percutaneous trans-catheter aortic valve implantation -Two cases report-. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(4):317–21.

**Candiotti KA**, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg*. 2010 Jan 1;110(1):47–56.

**O' Sullivan KE**, Bracken-Clarke D, Segurado R, Barry M, Sugrue D, Flood G, et al. Is local anesthesia the optimum strategy in retrograde transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Sep;62(6):489–97.