



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Dexmedetomidina 200mcg inyectable
<b>Indicación específica</b>	- Insuficiencia aguda respiratoria en cuidados intensivos - Síndrome de distres respiratorio agudo - Delirio (agitación psicomotriz) en UCI - Insuficiencia respiratoria aguda en ventilación mecánica no invasiva
<b>Número de casos anuales:</b>	En la solicitud presentada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas indica 360 casos anuales

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Dexmedetomidina
<b>Formulación propuesta para inclusión:</b>	Dexmedetomidina 200mcg inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	1 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Midazolam 5mg/mL inyectable, Propofol 1% inyectable

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

#### **Indicación/Condición Clínica**

- Insuficiencia aguda respiratoria en cuidados Intensivos
- Síndrome de distres respiratorio agudo.
- Delirio (agitación psicomotriz) en UCI
- Insuficiencia respiratoria aguda en ventilación mecánica no invasiva

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) la sedación y la analgesia son parte integral en el manejo de los pacientes críticos. El objetivo de ambas intervenciones es proporcionar al paciente un nivel óptimo de comodidad, reduciendo la ansiedad y la desorientación, facilitando el sueño y controlando adecuadamente el dolor. Los pacientes críticos en UCI tienen riesgo de presentar ansiedad, agitación, combatividad, delirio y síndrome de abstinencia por privación (opiáceos, alcohol, nicotina, etc.).

### **IV. Tratamiento**

#### **Dosificación**

El clorhidrato de dexmedetomidina debe ser individualizado y titulado según el efecto clínico deseado. En pacientes adultos se recomienda iniciar el tratamiento con una



dosis inicial o de carga de 1.0 mcg/kg durante 10 minutos, seguida de una infusión de mantenimiento de 0.2 a 0.7 mcg/kg/h<sup>1</sup>.

### Referencias en Guías Clínicas

- El National Guideline Clearinghouse, en su guía de práctica clínica para el tratamiento del dolor, agitación y delirio, en pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos, indica:

Las estrategias de sedación utilizando sedantes no benzodiazepínicos (Propofol o Dexmedetomidina) pueden ser preferibles a la sedación con benzodiazepinas (Midazolam o Lorazepam) para mejorar los resultados clínicos en los pacientes de la UCI en adultos con asistencia respiratoria mecánica.

En pacientes adultos de UCI con asistencia respiratoria mecánica en riesgo de delirio en desarrollo, Dexmedetomidina en infusión administrada para la sedación puede estar asociada con una menor prevalencia de delirio en comparación con las infusiones de benzodiazepinas.

El grupo elaborador de la guía no proporciona ninguna recomendación para el uso de la Dexmedetomidina para prevenir el delirio en pacientes adultos de UCI, ya que no hay pruebas concluyentes sobre su eficacia en estos pacientes.

Sugieren que en pacientes adultos de UCI con delirio no relacionado con la abstinencia de alcohol o benzodiazepinas, las infusiones IV continuas de Dexmedetomidina en lugar de infusiones de benzodiazepinas pueden administrarse para reducir la duración del delirio.

- Dexmedetomidina no se encuentra incluido en las guías de práctica clínica de NICE, NZGG, SIGN y GUIASALUD.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Uptodate. Indica que la Dexmedetomidina es un agonista adrenérgico alfa-2 relativamente selectivo como ansiolítico, sedante y algunos efectos analgésicos. No tiene efectos nocivos sobre el centro respiratorio. De acuerdo a la FDA Dexmedetomidina está indicado para la sedación inicial de los pacientes con ventilación mecánica durante un máximo de 24 horas, indicando que la razón del límite de las 24 horas es porque el uso prolongado puede aumentar el riesgo de síndrome de abstinencia (por ejemplo la hipertensión), aunque estos efectos no se han encontrado consistentemente en estudios<sup>2</sup>.

Además indica que los medicamentos sedantes analgésicos que se utilizan comúnmente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son las benzodiazepinas (Diazepam, Lorazepam, Midazolam), analgésicos opioides (Fentanilo, Hidromorfona, Morfina, Remifentanilo), Propofol, Dexmedetomidina, Ketamina y antipsicóticos (Haloperidol, Quetiapina, Ziprasidona). Los agentes como Acetaminofén, medicamentos no esteroideos antiinflamatorios (Ketorolaco) y antiépilépticos pueden ser utilizados como terapia coadyuvante en pacientes apropiados. Estos agentes difieren en su cantidad de ansiolisis, analgesia, amnesia e hipnosis<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Truven Health Analytics. DEXMEDETOMIDINA. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: JUNIO 2014]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

<sup>2</sup> J Tietze, et al. Sedative-analgesic medications in critically ill patients: Properties, dosage regimens, and adverse effects. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>3</sup> B Fuchs, et al. Sedative-analgesic medications in critically ill patients: Selection, initiation, maintenance, and withdrawal. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2013]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

**Efectos de las drogas sedantes**

Droga	Ansiolisis	Hipnosis	Amnesia	Analgesia
Las benzodiazepinas	+	+	+	-
La dexmedetomidina	+	-	-	+
Haloperidol	+	+*	+*	-
Los analgésicos opioides	-	-	-	+
Propofol	+•	+	+*	-

\* Efecto mínimo.

• Sólo en dosis bajas.



Regímenes de dosis sedantes para controlar el dolor, agitación y delirio en la Unidad de Cuidados Intensivos<sup>4</sup>:

Droga	Dosis de carga	Rango de dosis de mantenimiento	Inicio (minutos)	Duración de la dosis intermitente (minutos)	Características
Fentanilo	1 a 2 mcg/kg (25 a 100 ug)	0,35 a 0,5 mcg/kg cada 0,5 a 1 hora intermitente (de 25 a 35ug) y/o Infusión de 0,7 a 10mcg/kg/hora (50 a 700 mcg/hora)	<1-2	30-60	<p><b>Ventajas:</b> Potente analgésico-sedante con inicio inmediato y menos hipotensión que otras opciones analgésicos opiáceos debido a la relativa falta de liberación de histamina. Metaboliza en el hígado por el citocromo P450 3A4 en metabolitos inactivos.</p> <p><b>Desventajas:</b> Fármaco original altamente lipofílico se acumula con la administración repetida o prolongada. Puede producir rigidez de la pared torácica con dosis más altas.</p> <p><b>Rol:</b> Buena opción para la analgesia para la mayoría de los pacientes críticos.</p>
Propofol	Rango inicial de 5 mcg/kg/ <b>minuto</b>	5 a 50 mcg/kg/ <b>minuto</b> Valorar cada 5 a 10 minutos en incrementos de 5 a 10 mcg/kg/ <b>minuto</b> Algunos pacientes requieren hasta 70 mcg/kg/minuto, que puede aumentar el riesgo	<1-2	3-10	<p><b>Ventajas:</b> Potente sedante-hipnótico asociado con un inicio inmediato y rápido despertar al suspender el medicamento cuando se administra para uso a corto plazo. Metabolismo inalterado en insuficiencia hepática o renal y sujetos a pocas interacciones farmacológicas significativas. La infusión es fácilmente valorable a la profundidad deseada de minimizar los riesgos de exceso de sedación. El Propofol disminuye eficazmente la presión intracraneal, reduce el metabolismo cerebral, controla convulsiones intratables y puede reducir los temblores en la fase de recuperación de la hipotermia inducida después de la resucitación de un paro cardíaco.</p> <p><b>Desventajas:</b> Los efectos adversos incluyen la hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, disminución de la contractilidad miocárdica, aumento de los triglicéridos,</p>

<sup>4</sup> B Fuchs, et al. Sedative dosing regimens for managing pain, agitation, and delirium in the intensive care unit. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Droga	Dosis de carga	Rango de dosis de mantenimiento	Inicio (minutos)	Duración de la dosis intermitente (minutos)	Características
		de síndrome de infusión de Propofol			<p>dolor en el lugar de la inyección periférica, y raramente, síndrome de infusión de Propofol. Presentaciones de productos específicos pueden incluir alérgenos potenciales (huevo, soja, cacahuete, otros). No hay efectos analgésicos.</p> <p><b>Rol:</b> Propofol es una buena opción junto con analgesia adecuada para la sedación a corto plazo de los pacientes en los que un despertar rápido es ventajoso. También una buena opción para disminuir la presión intracraneal elevada o para la sedación a corto plazo en una población de cuidados críticos en general que pueda estar listo en breve para ensayos de destete.</p>
Midazolam	0,01 a 0,05 mg/kg (0,5 a 4 mg)	0,02 a 0,1 mg/kg/infusión horas (2 a 8 mg/hora)	2-5	30	<p><b>Ventajas:</b> Un agente amnésico y ansiolítico potente con un inicio de acción inmediata y una corta duración de efecto cuando se administran a corto plazo (&lt;48 horas). Es la única benzodiazepina intravenosa que no se entrega en propilenglicol.</p> <p><b>Desventajas:</b> Es metabolizada en el hígado por el CYP3A4 a los metabolitos activos que pueden acumular y causar sedación prolongada si es usado a largo plazo. La vida media puede prolongarse en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia hepática o renal. Existe el riesgo de delirio. Además, interactúa con otros medicamentos usados en la UCI (por ejemplo, algunos antirretrovirales, antifúngicos azoles).</p> <p><b>Rol:</b> Una buena opción para ansiolisis a corto plazo y el tratamiento de la agitación aguda. Necesita de un ajuste de la dosis y la titulación gradual necesaria para los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.</p>
Dexmedetomidina	1 mg/kg durante 10 minutos si hemodinámicamente estable Por lo general, no	0,2 a 0,7 mg/kg/hora Iniciar a 0,2 mg/kg/hora y se valora cada 30	5-10 (dosis de carga opcional) 15 (sin dosis de carga)	60-120	<p><b>Ventajas:</b> Sedante eficaz con ansiolisis y analgesia moderada, sin embargo, no tiene un efecto clínicamente significativo en el sistema respiratorio. El carácter y la profundidad de la sedación pueden permitir a los pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica ser despertados fácilmente. Puede ser utilizado en pacientes de UCI con ventilación mecánica y no continua, según sea necesario después de la</p>



Droga	Dosis de carga	Rango de dosis de mantenimiento	Inicio (minutos)	Duración de la dosis intermitente (minutos)	Características
	se da	minutos Algunos pacientes requieren dosis de hasta 1,5 mg/kg/hora			<p>extubación. Reducir los temblores en la fase de recuperación de la hipotermia inducida después de la resucitación de un paro cardíaco. Puede ser menos propenso a causar delirio que otras opciones sedantes.</p> <p><b>Desventajas:</b> Hipotensión y bradicardia o hipertensión que no se resuelven rápidamente al suspender bruscamente siendo potencialmente significativas. Metabolizado por glucuronidación hepática y CYP2A6. Reducción de la dosis recomendada con insuficiencia renal y/o hepática. La administración rápida de dosis de carga puede estar asociada con inestabilidad cardiovascular, taquicardia, bradicardia, o bloqueo cardíaco. No inducir sedación profunda necesaria para el bloqueo neuromuscular.</p> <p><b>Rol:</b> Una buena opción para la sedación a corto y largo plazo en los pacientes críticamente enfermos sin condiciones cardíacas relevantes. Puede ser útil para la sedación de los pacientes con o en alto riesgo de desarrollar delirio, aunque esto no ha sido bien establecido.</p>



- Dynamed<sup>5</sup> hace una revisión de la literatura científica en la que indica:
1. La Dexmedetomidina está asociada con menos delirio en postoperatorio y con menor duración del delirio en comparación con la Morfina (Nivel de evidencia 2), esta afirmación está basado en un ensayo aleatorizado con significación en el resultado clínico.
    - El estudio es realizado en 306 pacientes mayores de 60 años con cirugía cardíaca, asignados al azar a Dexmedetomidina con 0.1–0.7 mcg/kg/hora hasta el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos o hasta 48 horas de ventilación mecánica vs. Morfina 10-70 mcg/kg/hora.
    - Ambos grupos del estudio recibieron Propofol para lograr la actividad motora de la escala de evaluación 2-4.
    - El 98% de los pacientes completaron el seguimiento de 12 días.
    - En la comparación de la Dexmedetomidina vs Morfina, se observó:
      - Delirio en un 8.6% vs 15% (RR 0.571, IC95%: 0.256-1.099, p=0.088)
      - Duración del delirio 2 días vs 5 días (IC95%: 1.09 a 6.67, p=0.0317)
      - Se presentó bradicardia asintomática en 16.45% vs 6.12% (p=0.006; NND 9)
      - Hipotensión asistólica en 23% vs 38.1% (p=0.006; NNT 7)
    - La Dexmedetomidina fue asociada con:
      - Extubación temprana (RR 1.27 IC95%: 01.01 a 01.06, p=0.04)
      - La menor dosis de la Norepinefrina en las primeras 24 horas (0.026 mcg/kg/min frente a 40 mcg/kg/min, p=<0.001)
  2. La Dexmedetomidina puede acortar la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por medio día (Nivel de evidencia 2), esta afirmación se basa en una revisión sistemática limitada por heterogeneidad estadística:
    - Es una revisión sistemática y metanálisis<sup>6</sup> de 24 ensayos aleatorios que evalúan la Dexmedetomidina versus placebo o sedante alternativo (Propofol o benzodiazepinas) en 2419 pacientes en estado crítico.
    - En comparación con sedantes alternativos hubo una asociación significativa con la Dexmedetomidina.
      - Corta estancia con la UCI (diferencia de medidas ponderadas -0.48 días, IC95%: -0.18 a -0.78 días).
      - Aumento del riesgo de bradicardia (RR 7.3, IC 95%: 1.73-30.81)
      - No hubo diferencia significativa en la duración de la ventilación mecánica, en el riesgo de hipotensión que requiere intervención, delirio, auto-extubación, infarto de miocardio, hiperglucemia, fibrilación auricular y la mortalidad.
  3. La sedación con Dexmedetomidina puede reducir el requerimiento para la intubación endotraqueal y la duración de la ventilación mecánica en comparación con Midazolam en adultos con insuficiencia respiratoria con presión positiva no invasiva (Nivel de evidencia 2).
    - Basado en un pequeño ensayo aleatorizado<sup>7</sup>.
    - El estudio se realizó en 62 pacientes adultos de la Unidad de Cuidados Intensivos con fallo en la ventilación no invasiva con presión positiva, edema agudo de pulmón e hipoxia, los pacientes fueron asignados al azar a la sedación con Dexmedetomidina IV 0.2-0.7 mcg/kg/hora vs Midazolam IV 0.05-0.1 mg/kg/hora.

<sup>5</sup> DEXMEDETOMIDINA. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>6</sup> Jen A. Kwok M. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patient: a meta-analysis. *Intensive Care Med* (2010) 36:926–939

<sup>7</sup> Z. Huang. Dexmedetomidine versus Midazolam for the Sedation of Patients with Non-invasive Ventilation Failure. *Intern Med* 51: 2299-2305, 2012



- Todos los fallos de la ventilación mecánica no invasiva se debieron a la negativa del paciente a continuar con el tratamiento debido a la incomodidad, claustrofobia o agitación.
- Comparación de Dexmedetomidina vs Midazolam
  - Intubación endotraqueal en el 21.2% vs 44.8% ( $p=0.043$ , NNT 5)
  - Tiempo para la intubación endotraqueal de 27.6 horas frente a 17.8 horas ( $p=0.024$ ).
  - La duración de la ventilación no invasiva en pacientes que no requieren intubación fue de 57.5 días frente a 93.4 días ( $p=0.01$ ).
  - La longitud media de la estancia en la UCI 4.9 días frente a 8.5 días ( $p=0.042$ ).
  - Mortalidad en la UCI 6.1% frente a 10.3%.
- La Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva elaboró la Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para el "manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo"<sup>8</sup>, esta guía fue desarrollada por un grupo de 21 intensivistas procedentes de 9 países de la Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

El objetivo de la guía es proporcionar recomendaciones para el uso de la sedación y el manejo del dolor en pacientes adultos que ingresan a las UCI, con o sin intubación traqueal (IT) y asistencia ventilatoria, y/o con algunas patologías o condiciones específicas.

La guía indica que el uso de ventiladores mecánicos no invasivos en UCI, está indicado principalmente en casos de insuficiencia respiratoria aguda, con el objeto de mejorar la oxigenación arterial, aumentar la ventilación alveolar, disminuir el trabajo respiratorio y evitar la intubación traqueal, la ventilación mecánica, reduce la mortalidad y la necesidad de intubación en pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria cuando se utiliza tanto en UCI como en hospitalización. En la UCI la ventilación mecánica no invasiva reduce también los días de estancia. La tolerancia del paciente es importante para asegurar la eficacia de la ventilación mecánica no invasiva. Esta modalidad de ventilación reduce la comorbilidad de los enfermos, generando ansiedad, angustia y dificultad para la sincronización entre el paciente y el ventilador.

Indica además que los esquemas terapéuticos elegidos son variables, pero no deben utilizarse fármacos que provoquen depresión respiratoria. Entre los medicamentos de los que se dispone actualmente para la sedación, el único que no produce depresión respiratoria es la Dexmedetomidina. Midazolam o Remifentanilo a bajas dosis y bajo estricta monitorización médica pueden ser utilizados.

En un ensayo clínico de 41 enfermos con ventilación mecánica no invasiva, ambos fármacos son eficaces en alcanzar el grado de la escala RASS deseado y mantuvieron la misma frecuencia respiratoria y parámetros de intercambio gaseoso. En el grupo de Dexmedetomidina 2 enfermos precisaron ajuste de dosis y en el grupo de Midazolam 3. Hung et al. también compararon el efecto de la Dexmedetomidina con Midazolam en 62 enfermos con edema pulmonar cardiogénico que rechazaron la ventilación mecánica no invasiva. El grupo tratado con Dexmedetomidina requirió menos intubación traqueal (21% vs 45%), (RR 0.47 [IC95% 0.22-1.02]), ( $p=0.06$ ),

<sup>8</sup> E.Celis-Rodríguez et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el "manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. MEDIN-588; 2013



menor estancia en UCI (4.9 vs 8.5 días), ( $p=0.04$ ); y mortalidad en UCI similar (6% vs 10%)

- La Comisión de Regulación en Salud de Colombia (CRES)<sup>9</sup>, realiza un informe técnico enmarcado en el procedimiento de evaluación de nuevas tecnologías, en el informe se hace una revisión de la evidencia relacionada con la efectividad, seguridad y costo-efectividad de Dexmedetomidina clorhidrato como sedante en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuyo objetivo fue aportar un concepto técnico-científico desde la evidencia que sirva de soporte a la CRES en el análisis y toma de decisiones para el Plan Obligatorio de Salud.

En la revisión de la literatura encontraron 5 meta-análisis, que en total representaban 11338 personas y 104 estudios agrupados. Los estudios presentaban 2 grandes perspectivas: una fue el análisis de la Dexmedetomidina como analgésico y sedante comparado con tratamientos usuales (benzodiazepinas, propofol y morfina, entre otros), para evaluar el delirium, disminución de la estancia en UCI, en ventilación mecánica y estancia hospitalaria. La segunda perspectiva evaluó a los agonistas alfa2 adrenérgicos en conjunto, en relación con su efecto cardioprotector. Las dos perspectivas se presentaron en el escenario de pacientes críticos que necesitaban ventilación mecánica o eran sometidos a cirugías.

Concluyen indicando que los autores de las meta-análisis incluidos en la evaluación coinciden en señalar la escases de estudios multicéntricos y en la gran heterogeneidad de los resultados con diversos enfoques, comparadores y efectividad poco reproducibles entre los estudios. Por lo tanto, los autores indican que no se cuenta aún con resultados concluyentes en cuanto al impacto real y en qué tipo de poblaciones el medicamento encontraría mayor beneficio, lo que implica que al menos su efectividad sería similar a la de sus comparadores.

Desde el punto de vista de seguridad existen reportes de mayor protección frente a eventos cardíacos severos, aunque presenta riesgos en hipotensión y bradicardia, los cuales pueden presentarse según la dosis administrada. Desde el punto de vista económico el CRES indica que se requiere realizar una evaluación económica para determinar su costo-efectividad para Colombia.

- La Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Vall d'Hebron<sup>10</sup> en España realiza una evaluación del medicamento para su introducción a su Guía Farmacoterapéutica, la indicación evaluada es la sedación de pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos que requieren un nivel de sedación no más profundo que despertar en respuesta a la estimulación verbal.

En su evaluación concluyen indicando que la Dexmedetomidina es un fármaco sedante que ha demostrado, respecto a Midazolam y Propofol, no inferioridad en la variable principal propuesta en los ensayos clínicos pivotaes (proporción de tiempo en el objetivo de sedación) y superioridad en las variables tiempo con ventilación mecánica y tiempo hasta extubación cuando se compara con Midazolam o Propofol. Cabe destacar que en los dos ensayos pivotaes, los pacientes con Dexmedetomidina presentaron más discontinuidad por falta de eficacia y más necesidad de rescate respecto a Propofol.

<sup>9</sup> Comisión de Regulación en Salud CRES. Efectividad, Seguridad y análisis económico de dexmedetomidina clorhidrato como sedante en pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Colombia 2011

<sup>10</sup> Hospital Vall d'Hebron. Dexmedetomidina. 2013. GENESIS. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es>



La Comisión finaliza el informe indicando que Dexmedetomidina se presenta como una alternativa más para ser utilizado como sedante ligero en las unidades de reanimación, considerando el gasto económico directo que supone respecto a los fármacos alternativos. Para su introducción en la Guía Farmacoterapéutica debería especificar su uso en un protocolo y las características de los pacientes candidatos a recibir el fármaco.

- Jakob et al realizaron un doble ensayo clínico aleatorizado<sup>11</sup>, multicéntrico, realizado entre el 2007 y 2010. MIDEX (500 pacientes) que comparó Dexmedetomidina con Midazolam en 44 centros europeos y PRODEX (498 pacientes) que hizo lo mismo con Propofol en 31 centros europeos y 2 de Rusia. Se incluyeron pacientes adultos con ventilación mecánica con necesidad de sedación ligera a moderada durante más de 24 horas. Ambos ensayos tuvieron diseños idénticos y en ambas se realizaron paradas diarias de la sedación y pruebas de sedación espontánea durante ellas. Los objetivos primarios fueron la no inferioridad de la Dexmedetomidina en la proporción de tiempo en el nivel de sedación prescrito, medido mediante la escala de Richmond, y la superioridad de Dexmedetomidina en la duración de la ventilación mecánica. Como desenlaces secundarios se estudiaron la capacidad del paciente para comunicar el dolor y la duración de la estancia en la UCI y la mortalidad. La relación del tiempo en el grado de sedación prescrito Dexmedetomidina/Midazolam fue de 1.07 (IC95%: 0.97-1.18) y de Dexmedetomidina/Propofol de 1.00 (IC95% 0.92-1.08). la mediana de la duración de la ventilación mecánica fue menor con Dexmedetomidina que con Midazolam (123 horas contra 164 horas;  $p=0.03$ ) pero no con relación al Propofol (118 horas  $p=0.24$ ). La interacción con el paciente, medida con la escala VAS, fue mejor con la Dexmedetomidina que con Midazolam o Propofol ( $p<0.01$ ), la duración de la estancia en UCI y la mortalidad fueron iguales.

El estudio tiene algunos problemas, como el modo de enmascaramiento y el menor nivel de sedación alcanzado con Dexmedetomidina que con los comparadores, que puede indicar un fallo en la relación de la dosis de comparación en el diseño del estudio. Dado que no hay diferencias en cuanto a la duración de la estancia en la UCI o mortalidad, la principal ventaja de la Dexmedetomidina estaría en acortar el tiempo de ventilación mecánica con respecto al Midazolam. En ambos ensayos, la farmacéutica comercializadora de la Dexmedetomidina participó en el diseño y varios de los autores tienen relación con ella<sup>12</sup>.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

La Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Vall d'Hebron<sup>13</sup> en su informe de evaluación sobre la seguridad de Dexmedetomidina indica que la incidencia de hipotensión y bradicardia fue significativamente mayor para Dexmedetomidina que por Midazolam, pero comparable con Propofol. En los ensayos la aparición de los efectos adversos neurocognitivos (incluyendo delirio) fue similar entre Dexmedetomidina y Midazolam y menor en el estudio entre Dexmedetomidina y Propofol.

<sup>11</sup> Jakob SM, Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA. 2012 Mar 21;307(11):1151-60

<sup>12</sup> Diaz, R REMI 1740. Dexmedetomidina comparada con midazolam y propofol en sedación prolongada. REMI 2012

<sup>13</sup> Hospital Vall d'Hebron. Dexmedetomidina. 2013. GENESIS. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es>



Efecte advers	MIDEX			PRODEX		
	Dexm.	Midazolam	p	Dexm.	Propofol	p
Hipotensió (% pacients)	20,6	11,6	<b>0,007</b>	13	13	Ns
Hipertensió (% pacients)	22	21	Ns	21	15	Ns
Bradicàrdia (% pacients)	14,2	5,2	<b>&lt;0,001</b>	13	10	Ns
Taquicàrdia (% pacients)	14	22	<b>S</b>	20	11	<b>S</b>
Fallada respiratòria (% pacients)	--	--	--	12	14	Ns
Bloqueig auriculoventricular de primer grau (% pacients)	1,2	1,2	Ns	3,7	0,8	<b>0,04</b>
Infeccions	--	--	Ns	--	--	Ns
Polineuropatia del pacient crític (% pacients)	--	--	--	0,8	4,5	<b>0,02</b>
Efecte advers neurocognitiu (agitació, ansietat, deliri) en 48 hores de seguiment (% pacients)	29	27	Ns	18	29	<b>0,008</b>
Mortalitat als 45 dies de seguiment (% pacients)	27,3	21,1	--	17,1	19,4	--
Pacients que discontinuen el tractament per efecte advers (%)	9,2	7,6	--	11,6	11,3	--



Micromedex<sup>14</sup> en su aplicativo de comparación de fármacos, reporta las siguientes comparaciones de reacciones adversas:

DEXMEDETOMIDINA	MIDAZOLAM	PROPOFOL
<p><b>Común</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cardiovascular:</b> Hipertensión (12% a 13%), taquicardia (2% a 5%)</li> <li>▪ <b>Gastrointestinales:</b> Náuseas (3% a 11%), xerostomía (3% a 4%)</li> </ul>	<p><b>Común</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Neurológico:</b> Somnolencia excesiva (1,6%), dolor de cabeza (1,3% a 1,5%), somnolencia (1,2%)</li> <li>▪ <b>Respiratoria:</b> Hipo (3,6%)</li> </ul>	<p><b>Común</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dermatológicas:</b> Dolor en el lugar de la inyección (hasta 28,5%)</li> <li>▪ <b>Gastrointestinales:</b> Náuseas y vómitos (2% a 2,5%)</li> <li>▪ <b>Musculoesqueléticas:</b> Movimiento involuntario, muscular (17%)</li> </ul>
<p><b>Grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cardiovascular:</b> La fibrilación auricular (4%), bradiarritmia (5% a 42%), arritmia cardiaca, hipotensión (25% a 54%), paro sinusal, hipertensión transitoria</li> <li>▪ <b>Respiratoria:</b> Apnea, broncoespasmo, derrame pleural (2%), depresión respiratoria (37%)</li> </ul>	<p><b>Grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cardiovascular:</b> Paro cardíaco, generalmente en combinación con CNS droga depresiva</li> <li>▪ <b>Neurológico:</b> Movimiento involuntario</li> <li>▪ <b>Psiquiátrica:</b> Agitación (menos de 1%)</li> <li>▪ <b>Respiratoria:</b> Apnea (adulto, 15,4%; pediátrica, 2,8%), desaturación de la sangre, los pacientes pediátricos (4,6%), paro respiratorio, generalmente en combinación con CNS droga depresiva (raro), depresión respiratoria</li> </ul>	<p><b>Grave</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Cardiovascular:</b> Bradiarritmia (4,8%), insuficiencia cardiaca (hasta 10%), hipertensión, PED (8%)</li> <li>▪ <b>Gastrointestinales:</b> Pancreatitis</li> <li>▪ <b>Inmunológico:</b> Anafilaxia (raro)</li> <li>▪ <b>Neurológicas:</b> Convulsiones</li> <li>▪ <b>Renal:</b> La insuficiencia renal aguda</li> <li>▪ <b>Reproductiva:</b> El priapismo</li> <li>▪ <b>Respiratoria:</b> Apnea, acidosis respiratoria</li> <li>▪ <b>Otros:</b> Septicemia bacteriana, reacción adversa a Propofol, el síndrome de la infusión</li> </ul>

<sup>14</sup> Truven Health Analytics. DEXMEDETOMIDINA, MIDAZOLAM, PROPOFOL. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

<b>Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas<sup>15</sup></b>			
	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Propofol</b>
Posología	0.7 mcg/kg/h (0.2 -1.4 mcg/kg/h)	0.03-0.2 mg/kg/h	0.3-4.0 mg/kg/h
Dosis de sedación*	1176 mcg (336-2352 mcg)	50.4-336 mg	504-6720 mg
Dosis por ampolla	200mcg	50mg	200mg
Ampollas necesarias por paciente	6 (2-12)	1-7	3-34
Precio Unitario	112 <sup>16</sup>	7.9 <sup>17</sup>	16.50 <sup>18</sup>
Costo diario por paciente S/.	672.00 (224.00-1344.00)	7.90-55.30	49.50-561.00
*para paciente de 70 kg, durante 24 horas			

## VIII. Resumen del estatus regulatorio

### Indicaciones aprobadas

- Food and Drug Administration (FDA)<sup>19</sup>
  - Sedación en pacientes inicialmente intubados y con asistencia respiratoria mecánica en una unidad de cuidados intensivos.
  - Sedación de pacientes no intubados, antes y/o durante procedimientos quirúrgicos.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>20</sup>
  - Para sedación en pacientes adultos en UCI que requieran sedación a un nivel que permita el despertar en respuesta a la estimulación verbal [correspondiente a un nivel de 0 a -3 en la escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS)]

### Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)

- No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)
- No se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)

<sup>15</sup> Hospital Vall d'Hebron. Dexmedetomidina. 2013. GENESIS. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es>

<sup>16</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). MARINA DE GUERRA 03/06/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>17</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 20/11/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>18</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>19</sup> Food and Drug Administration (FDA). Dexmedetomidine [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>20</sup> European Medicines Agency (EMA). Dexmedetomidine [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.



## **IX. Conclusiones:**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica y teniendo en consideración los criterios fundamentales respecto a la eficacia y seguridad de los medicamentos para el proceso de revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), el medicamento Dexmedetomidina 200mcg inyectable no presenta mayor eficacia, mejor seguridad ni menor costo en comparación con las alternativas existentes en el PNUME; por lo que el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).