



## INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización de 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>	Clorhidrato de dexmedetomidina 100mcg/mL inyectable
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
<b>Indicación solicitada:</b>	Analgesedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica (sedación en cuidados intensivos)
<b>Número de casos anuales:</b>	No especifica
<b>Motivo de la Solicitud:</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales:</u></b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante.</p> <p><b><u>Criterios complementarios:</u></b> Conveniencia: Sedación consciente de inicio rápido y duración relativamente corto, muy adecuado para la Unidad de Cuidados Intensivos.</p>

#### Resumen de la indicación solicitada

<b>Indicaciones Solicitadas</b>	Analgesedación en pacientes sometidos a ventilación mecánica (sedación en cuidados intensivos)
---------------------------------	--

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Clorhidrato de dexmedetomidina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Clorhidrato de dexmedetomidina 100mcg/mL inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	05 Registros Sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Midazolam 1mg/mL inyectable Midazolam 5mg/mL inyectable Lorazepam 2mg/mL inyectable Lorazepam 4mg/mL inyectable Ketamina 50mg/mL inyectable Propofol 1% inyectable

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes que requieren sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos, el uso de clorhidrato de dexmedetomidina es más efectivo y seguro comparado con otros sedantes hipnóticos (midazolam, lorazepam, ketamina y propofol)?

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2017.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2016.



<b>P</b>	Pacientes que requieren sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos
<b>I</b>	Clorhidrato de dexmedetomidina 100mcg/mL inyectable
<b>C</b>	Midazolam Lorazepam Ketamina Propofol
<b>O</b>	Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Tiempo para la extubación Mortalidad Delirium Bradicardia

## b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

**Fecha de búsqueda:** La búsqueda sistemática fue realizada hasta octubre del 2017

### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/ Pubmed	<p>((“sedation” OR “sedative” OR “Deep sedation” OR “conscious sedation”) AND (“intensive care units” OR “intensive care unit” OR “icu”) AND (“delirium” OR “deliriums” OR “acute confusional state” OR “intubation” OR “intratracheal intubation” OR “extubation” OR “airway extubations” OR “airway extubation” OR “tracheal extubation” OR “Mechanical Ventilation” OR “mechanical ventilations” OR “artificial respiration” OR “artificial respirations” OR “mechanical respiratory assist” OR “Mechanically assisted ventilation” OR “Mechanically assisted breathing”) AND (“Dexmedetomidine Hydrochloride” OR “dexmedetomidine” OR “4-((S)-alpha,2,3-Trimethylbenzyl)imidazole” OR “MPV1440” OR “MPV 1440” OR “precedex”)) OR (“Deep Sedation”[Mesh] OR “Conscious Sedation”[Mesh]) AND “Intensive Care Units”[Mesh] AND (“Delirium”[Mesh] OR “Intubation, Intratracheal”[Mesh] OR “Airway Extubation”[Mesh] OR “Respiration, Artificial”[Mesh]) AND “Dexmedetomidine”[Mesh])</p> <p>resultado: 302 artículos (octubre 2017)</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 11 Systematic Reviews: 31 Randomized Controlled Trial: 55</p>	04 MET/RS 01 ECAs

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La mayoría de los pacientes que ingresa en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y requiere soporte ventilatorio precisa de la administración de sedación y analgesia para aliviar la ansiedad, la agitación, el dolor, mejorar la adaptación del paciente a la ventilación mecánica y proporcionarle un estado lo más confortable posible. Conseguir adecuar el grado de sedoanalgesia al estado fisiopatológico del paciente y a las necesidades de soporte ventilatorio constituye un aspecto fundamental del correcto manejo terapéutico y evolución del enfermo crítico. Los niveles inadecuados de sedoanalgesia pueden provocar importantes efectos perjudiciales en el paciente, aumentando la morbilidad, el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en UCI, la estancia hospitalaria, las secuelas físicas, las psicológicas y los costes.<sup>4</sup>

#### V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

##### FARMACOLOGÍA

##### a. FARMACODINAMIA<sup>5</sup>

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 con un amplio espectro de propiedades farmacológicas. Tiene un efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los efectos sedantes están mediados por la inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral. La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con ritmos de perfusión más bajas, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Con dosis más altas, prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado. La dexmedetomidina está relativamente libre de efectos depresivos respiratorios cuando se administra en monoterapia a sujetos sanos.

<sup>4</sup> Frade M. et al. Análisis de 4 escalas de valoración de la sedación en el paciente crítico. *Enferm Intensiva*. 2009;20(3):88-94

<sup>5</sup> European Medicines Agency (EMA). Dexmedetomidine (DEXDOR®) [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002268/WC500115631.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf)



## b. FARMACOCINÉTICA<sup>6</sup>

### Distribución

Dexmedetomidina muestra un modelo de distribución bi-compartimental. En voluntarios sanos presenta una fase de distribución rápida con una estimación central de la semivida de distribución ( $t_{1/2\alpha}$ ) de unos 6 minutos. La estimación media de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 1,9 a 2,5 h (mín 1,35, máx 3,68 h), y la estimación media del volumen de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) es aproximadamente de 1,16 a 2,16 l/kg (90 a 151 litros). El aclaramiento plasmático (Cl) tiene un valor estimado medio de alrededor de 0,46 a 0,73 l/kg/h (35,7 a 51,1 l/h). La media de peso corporal asociado a estas estimaciones  $V_{ss}$  y Cl fue de 69 kg. La farmacocinética plasmática de dexmedetomidina es similar en la población de la UCI después de la perfusión > 24 h. Los parámetros farmacocinéticos estimados son:  $t_{1/2}$  aproximadamente 1,5 horas,  $V_{ss}$  aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l/h. La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h, y no se acumula en los tratamientos de una duración de hasta 14 días. La dexmedetomidina se une en un 94% a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es constante en el rango de concentración de 0,85 a 85 ng/ml. La dexmedetomidina se une a la albúmina sérica humana y a la glicoproteína Alfa-1-ácida siendo la albúmina sérica la principal proteína de unión de la dexmedetomidina en el plasma.

### Biotransformación y eliminación

La dexmedetomidina se elimina por metabolismo extensivo en el hígado. Hay tres tipos de reacciones metabólicas iniciales; N-glucuronidación directa, N-metilación directa y oxidación catalizada por el citocromo P450. Los metabolitos circulantes más abundantes de dexmedetomidina son dos isómeros N-glucurónidos. El metabolito H-1, N-metil-3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido, es también un producto circulante principal de la biotransformación de la dexmedetomidina. El citocromo P-450 cataliza la formación de dos metabolitos menores circulantes, el 3-hidroximetil dexmedetomidina producido por hidroxilación en el grupo 3-metil de la dexmedetomidina y el H-3 producido por la oxidación en el anillo de imidazol. Los datos disponibles sugieren que la formación de los metabolitos oxidados está mediada por varias formas CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19). Estos metabolitos tienen actividad farmacológica despreciable. Tras la administración IV de dexmedetomidina radiomarcada, se recuperó como promedio el 95% de la radiactividad en orina y el 4% en las heces después de nueve días. Los metabolitos urinarios principales son los dos isómeros N-glucurónidos, que en conjunto representaron aproximadamente el 34% de la dosis y la N-metil-3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido que representó el 14,51% de la dosis. Los metabolitos minoritarios, la dexmedetomidina ácido carboxílico, el 3-hidroximetil dexmedetomidina y su O-glucurónido representaron individualmente del 1,11 al 7,66% de la dosis. Menos del 1% del fármaco inalterado se recuperó en la orina. Aproximadamente el 28% de los metabolitos en la orina son metabolitos menores no identificados.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### UpToDate<sup>7</sup>:

Uptodate señala y recomienda sobre el uso de medicamentos sedativos-analgésicos en adultos en estado crítico, lo siguiente:

<sup>6</sup> European Medicines Agency (EMA). Dexmedetomidina [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>7</sup> J Tietze, et al. Sedative-analgesic medications in critically ill patients: Properties, dosage regimens, and adverse effects. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



- La angustia por dolor, ansiedad, disnea o delirio es común entre los pacientes críticos. La angustia puede causar asincronía del ventilador y aumentar el tono simpático, lo que puede tener efectos clínicos adversos.
- Los medicamentos sedativos-analgésicos usados para tratar la angustia incluyen opioides, propofol, dexmedetomidina, benzodiazepinas, neurolepticos y raramente barbitúricos.
- Ningún agente sedante-analgésico es suficientemente superior a otros agentes para justificar su uso en todas las situaciones clínicas. La selección de un agente debe individualizarse de acuerdo a las características del paciente y la situación clínica. La etiología de la angustia, la duración esperada de la terapia, las posibles interacciones con otros fármacos, la profundidad deseada de la sedación y los factores modificadores de la farmacocinética son consideraciones importantes al seleccionar un agente.
- La depresión respiratoria y cardiovascular dosis dependiente es común entre los sedantes-analgésicos. La mayoría de las clases de sedantes-analgésicos también tienen efectos adversos únicos.

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 antiinflamatorios no esteroides (ketorolaco) y antiepilépticos pueden ser utilizados como terapia coadyuvante en pacientes apropiados. Estos agentes difieren en su cantidad de ansiolisis, analgesia, amnesia e hipnosis<sup>8</sup>.

### Efectos de los sedantes

Droga	Ansiolisis	Hipnosis	Amnesia	Analgesia
Benzodiazepinas	+	+	+	-
Dexmedetomidina	+	-	-	+
Haloperidol	+	+ *	+ *	-
Analgésicos opioides	-	-	-	+
Propofol	+ ¶	+	+ *	-

\* Efecto mínimo.

¶ Sólo en dosis bajas.

<sup>8</sup> B Fuchs, et al. Sedative-analgesic medications in critically ill patients: Selection, initiation, maintenance, and withdrawal. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Regímenes de dosis sedantes para controlar el dolor, agitación y delirio en la unidad de cuidados intensivos<sup>9</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 35 ug) y/o Infusión de 0,7 a 10 mcg / 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 lipofílica 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 /minuto	5 a 50 mcg / kg /minuto Valorar cada 5 a 10 minutos en incrementos de 5 a 10 mcg / kg /minuto Algunos pacientes requieren hasta 70 mcg / kg / minuto, que puede aumentar el riesgo de síndrome de infusión de propofol	<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, 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>

<sup>9</sup> B Fuchs, et al. Sedative-analgesic medications in critically ill patients: Selection, initiation, maintenance, and withdrawal. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



PERÚ

Ministerio  
de SaludDirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Año del Buen Servicio al Ciudadano”

Droga	Dosis de carga	Rango de dosis de mantenimiento	Inicio (minutos)	Duración de la dosis intermitente (minutos)	Características
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 benzodiacepina 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 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 hemodinámica mente estable Por lo general, no se da	0,2 a 0,7 mg / kg / hora Iniciar a 0,2 mg / kg / hora y se valora cada 30 minutos Algunos pacientes requieren dosis de hasta 1,5 mg / kg / hora	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 los pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica para ser despertados fácilmente. Puede ser utilizado en pacientes de UCI con ventilación mecánica y no continua, según sea necesario después de la 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 en pacientes 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>10</sup>

Dynamed 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, IC 95%: 0.256-1.099, p=0.088)
    - Duración del delirio 2 días vs 5 días (IC 95%: 1.09 a 6.67, p=0.0317)
    - Se presentó bradicardia asintomática en 16.45% vs 6.12% (p=0.006; NND 9)
    - Hipotensión sistólica 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 estancia en 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 meta-análisis<sup>11</sup> de 24 ensayos aleatorios que evalúan la dexmedetomidina versus placebo o sedante alternativo (propofol o benzodiacepinas) en 2419 pacientes en estado crítico.
  - En comparación con sedantes alternativos hubo una asociación significativa con la dexmedetomidina.
    - Corta estancia en 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>12</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.
  - 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.

<sup>10</sup> DEXMEDETOMIDINA. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre del 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>11</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>12</sup> Z. Huang. Dexmedetomidine versus Midazolam for the Sedation of Patients with Non-invasive Ventilation Failure. Intern Med 51: 2299-2305, 2012



- 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 fue 4.9 días frente a 8.5 días (p=0.042).
  - Mortalidad en la UCI fue 6.1% frente a 10.3%.

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

### COLOMBIA (2017)<sup>13</sup>

La Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación en su Guía de práctica clínica para la administración de sedación fuera del quirófano en pacientes mayores de 12 años, hace las siguientes recomendaciones:

#### **Escenario Clínico:** Imágenes Diagnósticas y Radiología Intervencionista

1. En procedimientos no invasivo, no doloroso pero requiere inmovilidad. El paciente necesita hipnosis o ansiolisis (Tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear, radiografía simple).

#### **Recomendación:**

- Débil:  
Se sugiere el uso de propofol como primera alternativa (Evidencia de muy baja calidad)
- Débil:  
Se sugiere tener en cuenta el uso de midazolam o dexmedetomidina cuando no es posible utilizar propofol. (Evidencia de muy baja calidad)

2. En procedimientos invasivo, doloroso y que requiere inmovilidad. El paciente necesita analgesia, ansiolisis e hipnosis (Arteriografías y/o venografías con contraste, angioplastias, embolizaciones selectivas, trombólisis, procedimientos oncológicos intervencionistas como ablación por radiofrecuencia, crioterapia y biopsias percutáneas).

#### **Recomendación:**

- Fuerte:  
Recomienda el uso combinado de anestésico local (tópico, infiltrativo, troncular) y ketamina más midazolam como primera alternativa en pacientes mayores de 12 años fuera de la sala de operaciones. (Evidencia de muy baja calidad)
- Débil:  
Sugiere tener en cuenta el uso de dexmedetomidina o un opiode cuando no es posible utilizar ketamina (Evidencia de muy baja calidad)
- Débil:  
Sugiere tener en cuenta el uso de propofol cuando no es posible utilizar midazolam (Evidencia de muy baja calidad)

#### **Escenario Clínico:** Servicios de emergencia

1. En procedimientos invasivos, dolorosos de intensidad moderada a severa y de corta duración. El paciente necesita analgesia y ansiolisis (reducción de fracturas, suturas cutáneas, cardioversión, drenaje de abscesos, toracostomías, accesos venosos centrales, lavados y curaciones, etc).

<sup>13</sup> Burbano-Paredes CC, Amaya-Guio J, Rubiano-Pinzón AM, Hernández-Caicedo ÁC, Grillo-Ardila CF. Guía de práctica clínica para la administración de sedación fuera del quirófano en pacientes mayores de 12 años. Rev Colomb Anestesiol. 2017;45:224–238.

Recomendación:

- Fuerte:  
Se recomienda el uso de anestésico local (tópico, infiltrativo, troncular) y ketamina más midazolam como primera alternativa para la sedación de pacientes mayores de 12 años fuera de la sala de operaciones. (Evidencia de muy baja calidad)
- Débil:  
Se sugiere tener en cuenta el uso de propofol cuando no es posible utilizar midazolam. (Evidencia de muy baja calidad)
- Débil:  
Se sugiere tener en cuenta el uso de óxido nitroso o de un opiode de acción corta cuando no es posible utilizar ketamina. (Evidencia de muy baja calidad)

**ESTADOS UNIDOS (2014)<sup>14</sup>**

El Colegio Americano de Médicos de Emergencia, en su revisión de la Política Clínica del 2005 evalúa las preguntas críticas relacionadas con los procedimientos de sedación en el departamento de emergencias.

Pregunta:

En pacientes sometidos a procedimientos de sedación y analgesia en el servicio de Urgencias ¿Puede administrarse con seguridad ketamina, propofol, etomidato, dexmedetomidina, alfentanil y remifentanilo?

Recomendación (Búsqueda de la literatura de Enero 2004 a Mayo 2012):

Para los procedimientos de sedación y analgesia en el servicio de emergencias recomienda:

**Nivel A:** Ketamina se puede administrar de forma segura a los niños. Propofol se puede administrar de forma segura a niños y adultos.

**Nivel B:** Etomidato se puede administrar de forma segura en adultos. La combinación de propofol y ketamina se puede administrar de forma segura a niños y adultos.

**Nivel C:** Ketamina y alfentanil se puede administrar de forma segura en adultos. Etomidato se puede administrar de forma segura a los niños.

Señalan que la dexmedetomidina es un agente sedante nuevo, que hasta la fecha de la búsqueda de la literatura (mayo 2102) solo se ha publicado un informe de casos que aborda el uso de dexmedetomidina en la población en procedimientos de sedación y analgesia en los servicios de emergencias.

**ESTADOS UNIDOS (2013)<sup>15</sup>**

El Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos, en su guía de práctica clínica para el manejo del dolor, agitación y el delirio en pacientes adultos en la unidad de cuidados intensivos señala:

Agitación y sedación:

Sobre la elección del sedante, sugiere que las estrategias de sedación con sedantes no benzodicepínicos (propofol o dexmedetomidina) pueden ser preferidas sobre la sedación con benzodicepinas (midazolam o lorazepam) para mejorar los resultados clínicos en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica (+2B)

<sup>14</sup> Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2014;63(2):247–258.

<sup>15</sup> Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41:263-306.

**Delirio:**

Sobre los factores de riesgo para el delirio indica:

- El uso de benzodiazepinas puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del delirio en pacientes adultos en la UCI (B)
- No hay datos suficientes para determinar la relación entre el uso de propofol y el desarrollo de delirio en pacientes adultos en la UCI (C)
- En pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica con riesgo de desarrollar delirio las infusiones de dexmedetomidina administradas para la sedación pueden asociarse con una prevalencia menor en comparación con las infusiones de benzodiazepinas (B)

**Sobre la prevención del delirio:**

- Recomienda realizar una movilización temprana de pacientes adultos en la UCI siempre que sea posible para reducir la incidencia y duración del delirio (+1B)
- No ofrece recomendaciones para utilizar un protocolo de prevención del delirio farmacológico en pacientes adultos en UCI, ya que no hay datos convincentes que demuestren que estos protocolos reduce la incidencia o la duración del delirio en estos pacientes (0,C).
- No ofrece recomendaciones para el uso combinado en un protocolo de prevención del delirio farmacológico y no farmacológico en pacientes adultos en la UCI, ya que no se ha demostrado que esto reduzca la incidencia de delirio en estos pacientes (0,C)
- No sugiere que se administre haloperidol o antipsicóticos atípicos para prevenir el delirio en pacientes adultos en la UCI (-2,C)
- No ofrece ninguna recomendación para el uso de dexmedetomidina para prevenir el delirio en pacientes adultos en la UCI, ya que no hay evidencia convincente con respecto a su efectividad en estos pacientes (0,C)

**IBERO-AMÉRICA (2013)<sup>16</sup>**

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", 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.

<sup>16</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



En un ensayo clínico de 41 enfermos con ventilación mecánica no invasiva, ambos fármacos fueron 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 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 [IC 95% 0.22-1.02]), (p=0.06), menor estancia en UCI (4.9 vs 8.5 días), (p=0.04); y mortalidad en UCI similar (6% vs 10%).

### c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

#### CANADÁ (2017)<sup>17</sup>

El Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) realizó una evaluación económica de la dexmedetomidina para la sedación en la atención crítica, en la cual señala:

Del análisis de costos del uso de dexmedetomidina en comparación con sedantes tradicionales (lorazepam, midazolam o propofol) en las UCI hospitalarias, la dexmedetomidina estuvo asociado con mayores costos que los medicamentos sedantes comparativos, pero los resultados pueden asociarse con la reducción de costos de la duración de la estancia en UCI y la incidencia de delirio. Sin embargo, esto no siempre fue el caso, ya que los hallazgos variaron notablemente según el comparador, la población evaluada y los supuestos subyacentes (específicamente con respecto a la reducción de la estancia en UCI), por lo que no puede generalizarse a todos los contextos clínicos que se atiende en la UCI.

#### CANADÁ (2014)<sup>18</sup>

El Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) realizó una evaluación económica, para lo cual se plantearon lo siguiente:

##### De las preguntas clínicas:

1. ¿Cuál es el costo-efectividad de la dexmedetomidina para pacientes que requieren sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)?
2. ¿Cuáles son las guías de práctica clínica basadas en la evidencia asociadas con el uso de dexmedetomidina en pacientes que requieren sedación en la UCI o UCIP?

Respuesta: Se incluyeron seis evaluaciones económicas y dos guías de práctica clínica en esta revisión. Todos, excepto un estudio económico, mostraron que la dexmedetomidina se asoció con menores costos de UCI y hospitalización. Sin embargo, los beneficios clínicos fueron marginales y no fueron consistentes en los estudios incluidos. Las guías de práctica clínica incluidas sugirieron que se podría preferir el uso de dexmedetomidina sobre los sedantes de benzodiacepina para obtener mejores resultados clínicos y un menor riesgo de delirio.

#### CANADÁ (2014)<sup>19</sup>

El Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) realizó una evaluación de la efectividad y seguridad de la dexmedetomidina para la sedación de pacientes en la UCI o UCI pediátrico, en comparación con los sedantes tradicionales, para ayudar a la toma de

<sup>17</sup> CADTH. Dexmedetomidine for sedation in the critical care setting: an economic assessment [internet]. Marzo 2017 [accedido octubre 2017]. Disponible en: [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)

<sup>18</sup> CADTH. Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety [internet]. Diciembre 2014 [accedido octubre 2017]. Disponible en: [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)

<sup>19</sup> CADTH. Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety [internet]. enero 2014 [accedido octubre 2017]. Disponible en: [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)



decisiones sobre que sedantes usar en estos pacientes. La búsqueda bibliográfica realizada identificó 211 citas, de los cuales 1 revisión sistemática, 4 metanálisis y 5 ensayos controlados aleatorizados cumplieron con los criterios de inclusión en la revisión.

**Pregunta clínica:** ¿Cuál es la eficacia clínica y la seguridad de la dexmedetomidina para la sedación de pacientes en la UCI/UCI pediátrico en comparación con los sedantes tradicionales?

**Respuesta:** La evidencia disponible indica que el uso de dexmedetomidina se asoció con disminución de la estancia en la UCI, disminución del tiempo de ventilación mecánica y disminución de la incidencia de delirio. Sin embargo, se asoció con mayores tasas de bradicardia que los comparadores.

## COLOMBIA (2014)<sup>20</sup>

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) realizó la evaluación de la efectividad y seguridad del clorhidrato de dexmedetomidina comparado con midazolam, lorazepam, propofol y ketamina para pacientes que requieren sedación en la unidad de cuidados intensivos. Las conclusiones de esta evaluación fueron:

Dexmedetomidina en la unidad de cuidados intensivos, comparado con otros agentes sedantes incluyendo lorazepam, midazolam, propofol, morfina y haloperidol, presenta periodos más cortos de estancia en UCI. Al realizar el análisis por estratos, el riesgo de bradicardia que requiere intervención, a una dosis de carga o mantenimiento  $> 0.7\mu\text{kg/hora}$ , fue mayor en el grupo de dexmedetomidina (RR=7.3; IC95% 1.73 – 30.81;  $p= 0.007$ ). Por otro lado, en el riesgo de delirium y mortalidad, dexmedetomidina parece mostrar un efecto protector a pesar de no poder demostrar significación estadística; para delirium, (RR 0.79, IC95% 0.56–1.11,  $p=0.18$ ,  $I^2=71.6\%$ ) y mortalidad (RR 0.85, IC95% 0.64–1.13,  $p=0.26$ ,  $I^2= 0\%$ ). En los otros desenlaces no se encontró asociación significativa. Todas las comparaciones realizadas fueron cabeza a cabeza de dexmedetomidina frente a los agentes sedantes mencionados.

En general la calidad de la evidencia evaluada por GRADE fue moderada para la revisión, no obstante, al realizar la evaluación por desenlaces, ninguno obtuvo alta calidad, con moderada calidad de la evidencia fueron calificados la estancia en UCI, riesgo de bradicardia, delirium y mortalidad; las razones de la degradación de la evidencia en estos desenlaces obedecieron a la presencia de sesgos en los estudios incluidos en el metanálisis y algún grado de inconsistencia entre estos. Con baja calidad fueron calificados la duración de la ventilación mecánica y el riesgo de hipotensión, debido además de la presencia de sesgos de los estudios incluidos y la inconsistencia, a la imprecisión de sus resultados. La evidencia es limitada para generalizar el uso de dexmedetomidina en todos los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos y debería limitarse su uso a poblaciones similares a las de los estudios incluidos debido a la variabilidad clínica que estos presentan.

### Efectividad

Clorhidrato de dexmedetomidina disminuye los tiempos de estancia en la unidad de cuidados intensivos sin demostrar diferencias significativas en los tiempos de ventilación mecánica.

### Seguridad

No se encontró asociación de dexmedetomidina con ninguno de los desenlaces evaluados para seguridad, no obstante sobre el delirium y la mortalidad parece existir un efecto protector tal como sugieren las medidas de asociación reportadas anteriormente. En cuanto a la bradicardia, en la población general no se encontró asociación significativa, pero con dosis de

<sup>20</sup> Martínez D, Vanegas E, Perea A. Efectividad y seguridad del clorhidrato de dexmedetomidina comparado con midazolam, lorazepam, propofol y ketamina para pacientes que requieren Sedación en unidad de cuidados intensivos. Reporte N° 132. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.



carga o mantenimiento  $> 0.7\mu\text{kg/hora}$ , dexmedetomidina incrementa significativamente el riesgo de bradicardia.

### ESPAÑA (2013)<sup>21</sup>

La Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Vall d'Hebron en España realizó 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.

La Comisión finalizó el informe indicando que dexmedetomidina se presenta como una alternativa más para ser utilizado como sedante ligero en las unidades de reanimación, considerar 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.

### COLOMBIA (2011)<sup>22</sup>

La Comisión de Regulación en Salud de Colombia (CRES), realizó un informe técnico enmarcado en el procedimiento de evaluación de nuevas tecnologías, en dicho 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 mecánica ventilatoria 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.

La CRES en su conclusión señala que si bien los autores de los meta-análisis incluidos en la evaluación coinciden en la escasez de estudios multicéntricos y en la gran heterogeneidad de los resultados con diversos enfoques, comparadores y efectividad poco reproducibles entre los estudios; aún no se cuenta 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.

<sup>21</sup> Hospital Vall d'Hebron. Dexmedetomidina. 2013. GENESIS. [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es>

<sup>22</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

Económicamente, la evidencia encontrada demuestra la misma efectividad para dexmedetomidina y midazolam en el manejo de pacientes en UCI, y adicionalmente muestra que dexmedetomidina genera mayores ahorros en comparación con midazolam.

Pero desde el punto de vista económico la Comisión indica que se requiere realizar una evaluación económica para determinar su costo-efectividad para Colombia.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

#### LIU X (2017)<sup>23</sup>

Liu X et al. realizaron un meta-análisis de ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la efectividad clínica de la sedación con dexmedetomidina en pacientes después de la cirugía cardíaca en comparación con propofol. Los estudios seleccionados para la revisión fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que compararon la dexmedetomidina con propofol para la sedación en pacientes adultos después de la cirugía cardíaca, la calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluado utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo Cochrane.

El end point primario del meta-análisis fue la incidencia de delirio y los end point secundarios fueron la incidencia de hipotensión, bradicardia y fibrilación auricular, duración de la intubación y duración de la estancia en UCI.

Para la revisión se incluyeron 8 artículos que cumplieron los criterios de selección, estos estudios informaron la participación de un total de 969 pacientes de los cuales 481 fueron asignados al grupo de dexmedetomidina y 488 al grupo de propofol.

Included studies and their main characteristics

First author, year [ref.]	Country	Surgery type	No. of patients		DEX		Propofol		Target sedation level
			DEX	Propofol	Loading dose	Infusion rate	Loading dose	Infusion rate	
Herr 2003 [16]	America and Canada	CABG	148	147	1 µg/kg for 20 min	0.2-0.7 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	Varied	Varied, 97.56 ± 15.83 mg/h	RSS ≥ 3 during assisted ventilation and ≥2 after extubation
Corbett 2005 [15]	America	CABG (only 4 patients without CPB in the DEX arm)	43	46	1 µg/kg for 15 min	0.2-0.7 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	0.3-4.5 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	RSS = 5 for the first 2 h after surgery, followed by a score of 3-4
Maldonado 2009 [10]	America	Valve surgery with CPB	30	30	0.4 µg/kg	0.2-0.7 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	1.2-3 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	RSS = 3 before extubation and 2 after extubation
Ren 2013 [17]	China	CABG (off-pump)	81	81	No	0.2-0.5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	2-4 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup> in ICU	Not given
Eremenko 2014 [18]	Russia	Cardiac surgery	28	27	No	0.2-0.7 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	0.3-2 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	RASS was used (unclear)
Karaman 2015 [19]	Turkey	CABG	31	33	No	0.2-1.0 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	1-3 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	RSS: 3-4 BIS: 60-90
Djaiani 2016 [11]	Canada	Cardiac surgery (patients aged ≥60 y)	91	92	0.4 µg/kg for 10-20 min or no bolus	0.2-0.7 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	1.5-3 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	SAS = 4
Liu 2016 [14]	China	Valve surgery with CPB	29	32	No	0.2-1.5 µg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	No	0.3-3 mg kg <sup>-1</sup> h <sup>-1</sup>	RASS: -3 to 0

BIS indicates bispectral index; CPB, cardiopulmonary bypass; DEX, dexmedetomidine; RASS, Richmond Agitation-Sedation Scale; RSS, Ramsay Sedation Score; SAS, Sedation-Agitation Scale.

Risk of bias in the included RCTs

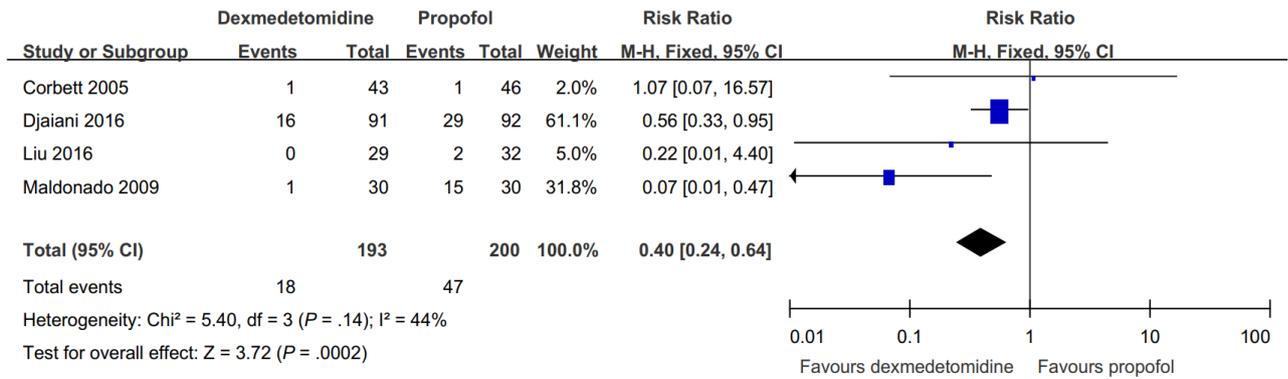
Study [ref.]	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Herr et al [16]	Unclear	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Corbett et al [15]	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Maldonado et al [10]	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Ren et al [17]	Unclear	Unclear	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Eremenko and Chemova [18]	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Karaman et al [19]	Low risk	Low risk	High risk	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk
Djaiani et al [11]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Liu et al [14]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

<sup>23</sup> Liu Xu et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Journal of Critical Care 38 (2017) 190–196

**Resultados:**

**End Point primario: Delirio**

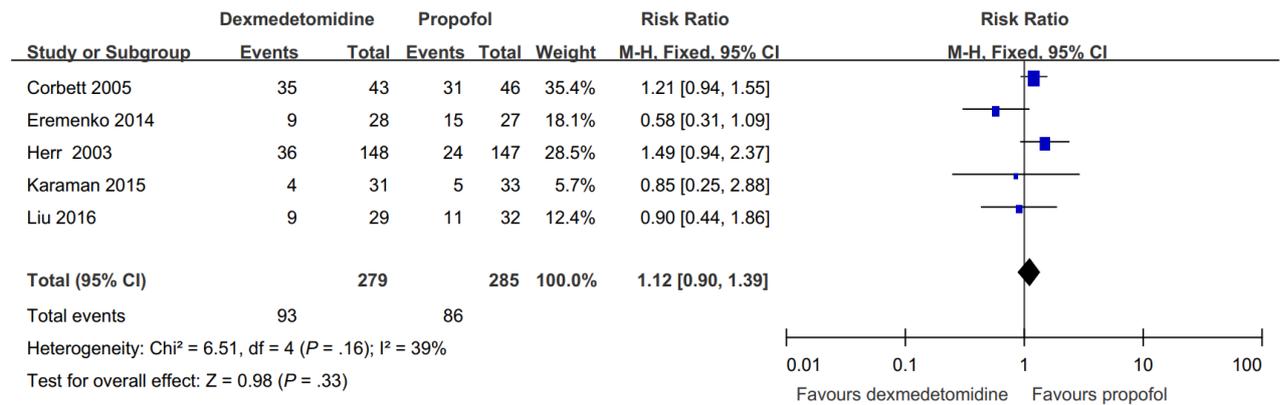
La incidencia de delirio se informó en 4 ECAs. Hubo 18 (9.3%) de 193 pacientes con delirio en el grupo de dexmedetomidina y 47 (23.5%) de 200 pacientes con delirio en el grupo de propofol. (RR: 0.40; IC95%: 0.24 – 0.64; p=0.0002).



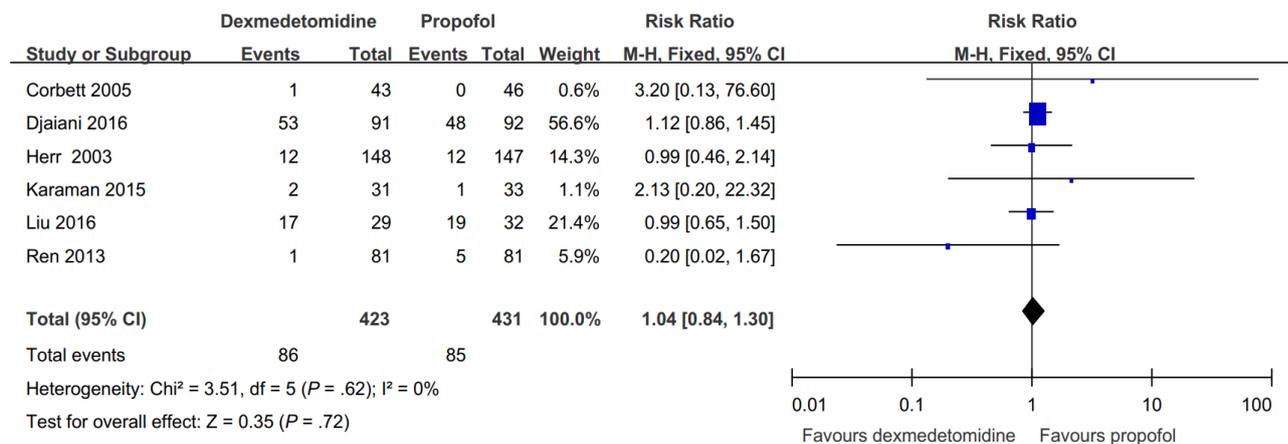
Meta-analysis of delirium.

**End Point secundario: Hipotensión, fibrilación auricular y bradicardia**

En la agrupación de 5 ECAs y otros 6 ECAs, se mostró que no hubo diferencias en los datos de incidencia de hipotensión o fibrilación auricular, entre las estrategias de sedación con dexmedetomidina y propofol respectivamente.

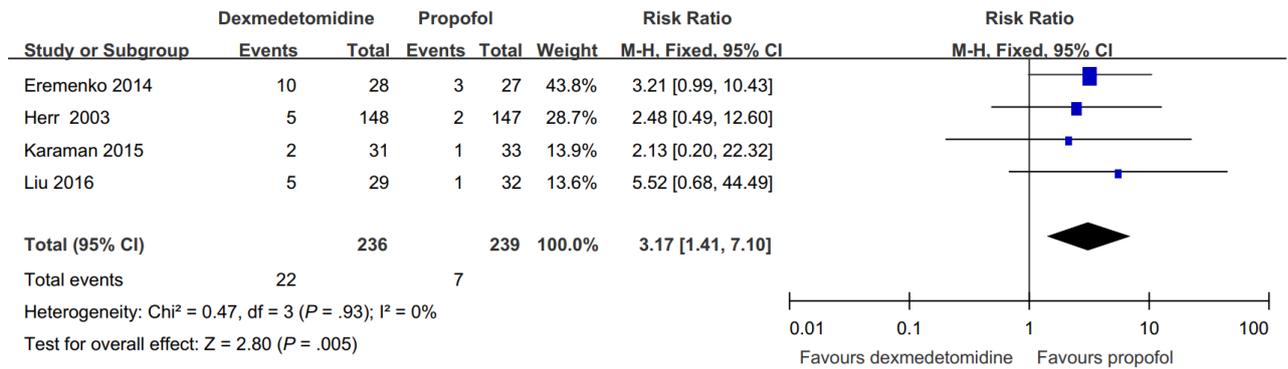


Meta-analysis of hypotension.



Meta-analysis of atrial fibrillation.

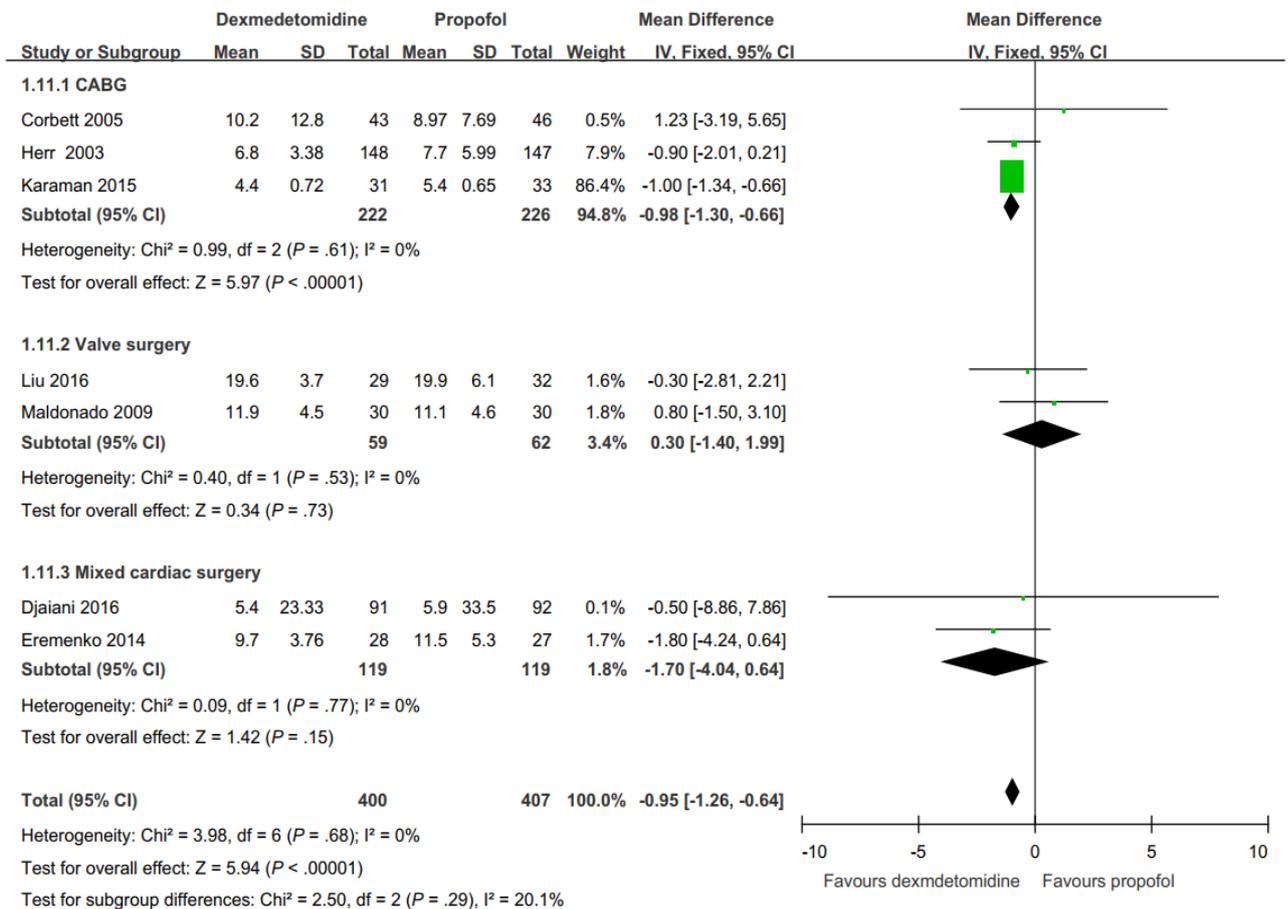
En 4 ECAs donde se realizó la comparación con propofol, la sedación con dexmedetomidina se asoció con un mayor riesgo de bradicardia (RR: 3.17; IC95%:1.41-7.10; p=0.005).



Meta-analysis of bradycardia.

**End Point secundario:** Duración de la intubación

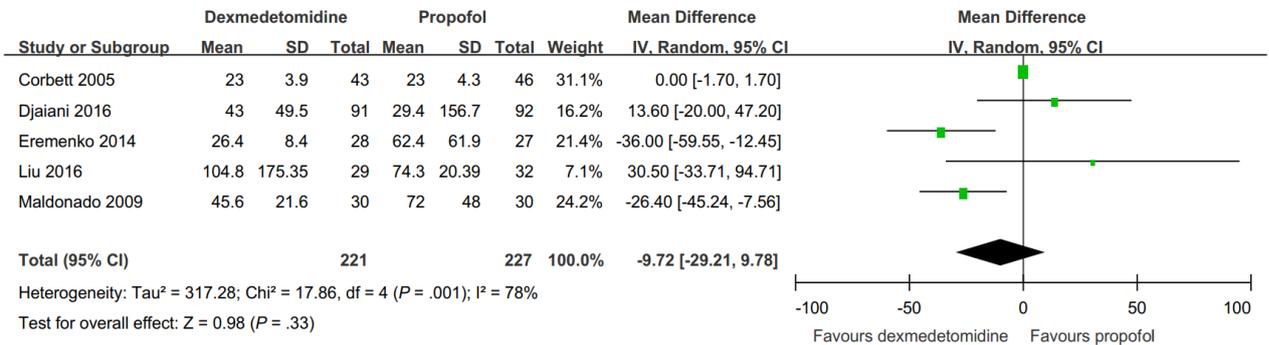
7 estudios evaluaron la duración de la intubación. El meta-análisis mostró que la sedación con dexmedetomidina podría disminuir la duración de la intubación en comparación con propofol (horas; MD: -0.95; IC95%: -1.26 a -0.64; p<0.00001). En el análisis por sub grupos hubo diferencias significativas en la duración de la intubación en los pacientes sometidos a derivación de arterias coronarias con injerto (CABG) en los regímenes de sedación con dexmedetomidina y propofol (horas; DM: -0.98; IC95%: -1.30 a -0.66; p<0.00001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración de la intubación en los pacientes sometidos a cirugía valvular o cirugía cardiaca mixta, entre los dos regímenes de sedación.



Subgroup of meta-analysis of the length of intubation.

**End Point secundario:** Duración de la estancia en UCI

En el meta-análisis de 5 ECAs que compararon dexmedetomidina y propofol no se encontró diferencias en la duración de la estancia en UCI. (horas; DM: -9.72; IC95% -29.22 a 9.78; p=0.33).



Meta-analysis of the duration of ICU stay.

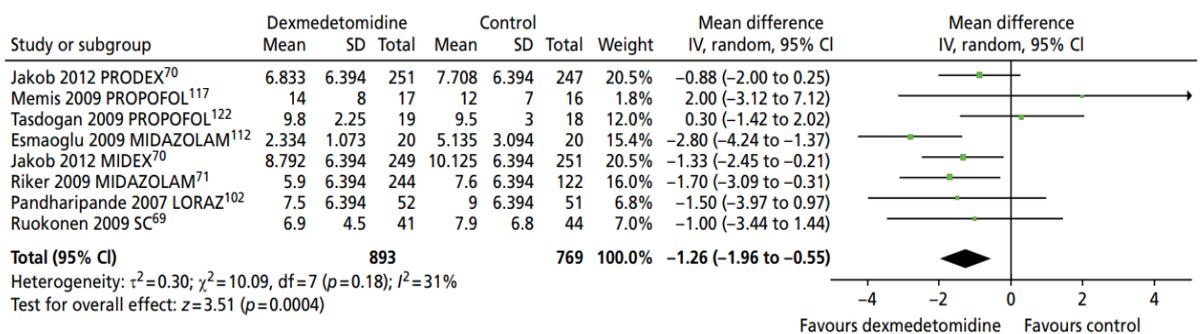
**CRUICKSHANK (2016)<sup>24</sup>**

La revisión sistemática de Cruickshank et al., se realizó para la elaboración de un informe de evaluación de tecnologías sanitarias, en el cual se incluyeron 18 ECAs con un total de 2489 pacientes adultos ingresados en UCI con VM en los que se comparó dexmedetomidina con clonidina (en un estudio) o con propofol, midazolam o lorazepam.

El ensayo que comparó dexmedetomidina con clonidina encontró que el nivel de sedación objetivo, con menos necesidad de sedación adicional, se logró en más pacientes que recibieron dexmedetomidina que en aquellos que recibieron clonidina. Además, los parámetros hemodinámicos se mantuvieron más estables entre los pacientes tratados con dexmedetomidina.

Comparado con propofol o benzodicepinas, los adultos tratados con dexmedetomidina:

- Tuvieron una duración significativamente más corta de estancia en la UCI (DM -1,26 días; IC del 95%: -1,96 a -0,55).



**FIGURE 11** Meta-analysis for ICU length of stay: all available data (including transformed and imputed data). IV, inverse variance; LORAZ, lorazepam compared with dexmedetomidine; MIDAZOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine; PROPOFOL, propofol compared with dexmedetomidine; SC, standard care compared with dexmedetomidine.

- Tuvieron una duración significativamente más corta de la VM (tiempo hasta la retirada de la intubación) (DM -1,85 días; IC del 95%: -2,61 a -1,09).

<sup>24</sup> Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, Fraser C, Campbell M, Blackwood B, Gordon A, Brazzelli M. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. Health Technol Assess. 2016 Mar;20(25):v-xx, 1-117.

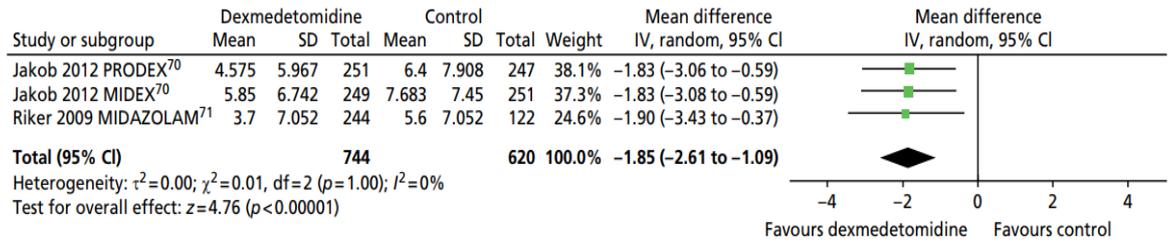


FIGURE 21 Meta-analysis for time to extubation: all available data (including transformed and imputed data). IV, inverse variance; MIDAOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine.

- No presentaron mayor riesgo de muerte (riesgo relativo [RR] 1,03; IC del 95%: 0,85 a 1,24) o de delirio (RR 0,83, IC del 95%: 0,65 a 1,06).

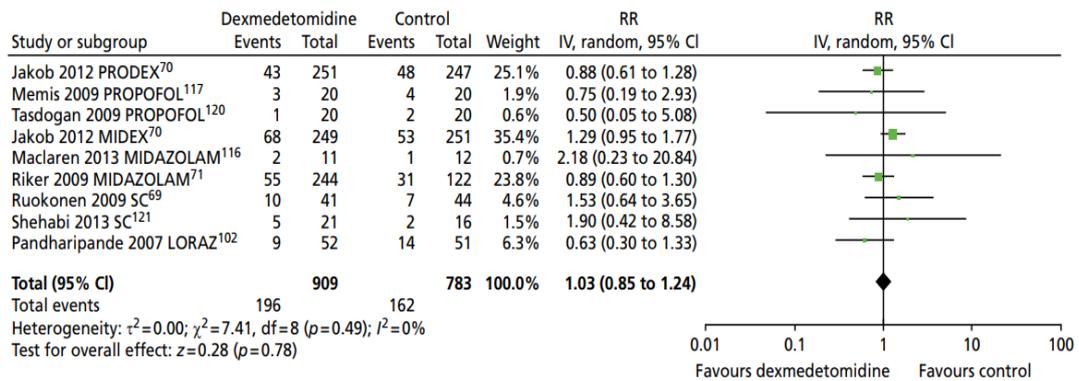


FIGURE 5 Meta-analysis for mortality. df, degrees of freedom; IV, inverse variance; LORAZ, lorazepam compared with dexmedetomidine; MIDAOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine; PROPOFOL, propofol compared with dexmedetomidine; SC, standard care compared with dexmedetomidine.

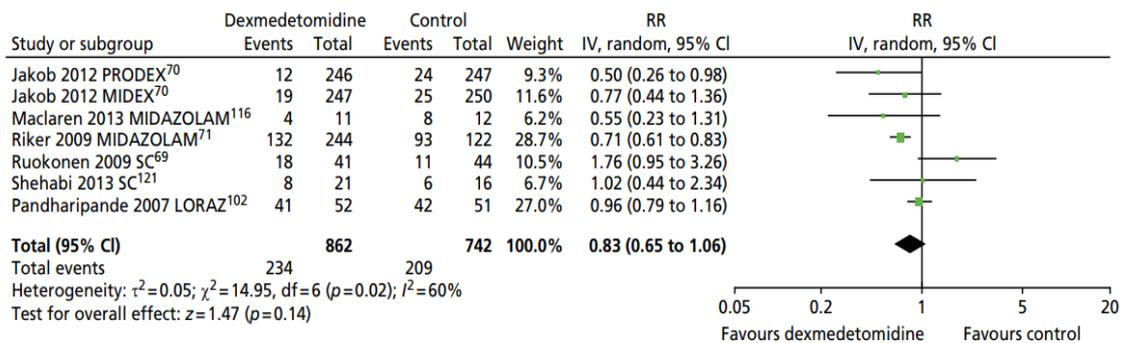


FIGURE 15 Meta-analysis for incidence of delirium. IV, inverse variance; LORAZ, lorazepam compared with dexmedetomidine; MIDAOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine; SC, standard care compared with dexmedetomidine.

- La proporción del tiempo transcurrido bajo una sedación adecuada no fue significativamente diferente entre las intervenciones sedantes (DM: 2,53; IC del 95%: -0,82 a 5,87;  $p=0,14$ ).

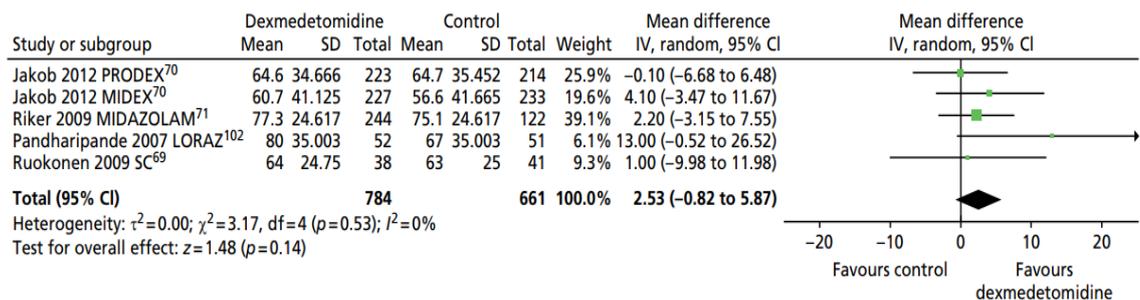
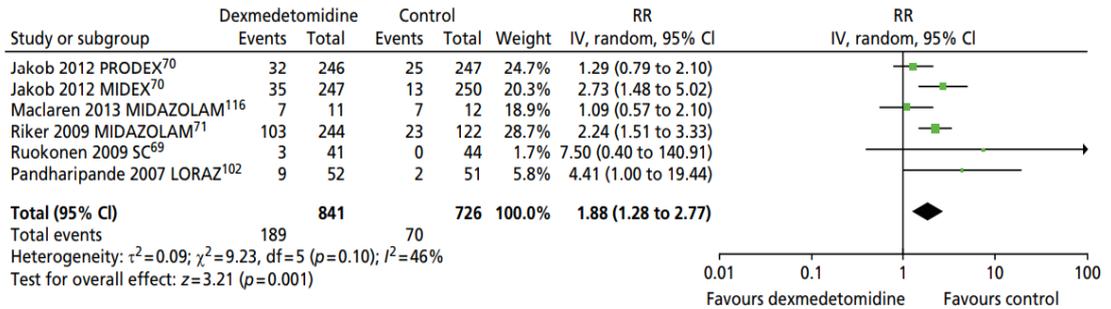


FIGURE 19 Meta-analysis for time in target sedation range: all available data (including transformed and imputed data). IV, inverse variance; LORAZ, lorazepam compared with dexmedetomidine; MIDAOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine; SC, standard care compared with dexmedetomidine.

- No hubo diferencias en los eventos adversos tales como hipertensión o hipotensión o aumento de la frecuencia cardíaca entre la dexmedetomidina y otros tipos de medicamentos sedativos. Pero los adultos tratados con dexmedetomidina presentaron una tasa más alta de bradicardia (ritmo cardíaco anormalmente lento) que con otros fármacos sedativos (RR 1,88; IC del 95%: 1,28 a 2,77).



**FIGURE 14** Meta-analysis for incidence of bradycardia. IV, inverse variance; LORAZ, lorazepam compared with dexmedetomidine; MIDAZOLAM, midazolam compared with dexmedetomidine; SC, standard care compared with dexmedetomidine.

### CONSTANTIN J (2016)<sup>25</sup>

Constantin J et al. realizaron un meta-análisis que incluyeron ECAs de pacientes adultos ingresados en las unidades de cuidados intensivos en el que compararon dexmedetomidina con otros agentes sedantes con o sin asociación de opioides. Se excluyeron ECAs de pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca y estudios en el que la sedación se inició preoperatoriamente. Los principales resultados (end point primario) que se evaluaron del meta-análisis fueron los resultados de eficacia: duración de la estancia en UCI y duración de la ventilación mecánica. Los resultados secundarios (end point secundarios) fueron los resultados de seguridad: tasas de muerte, bradicardia, hipotensión y delirio.

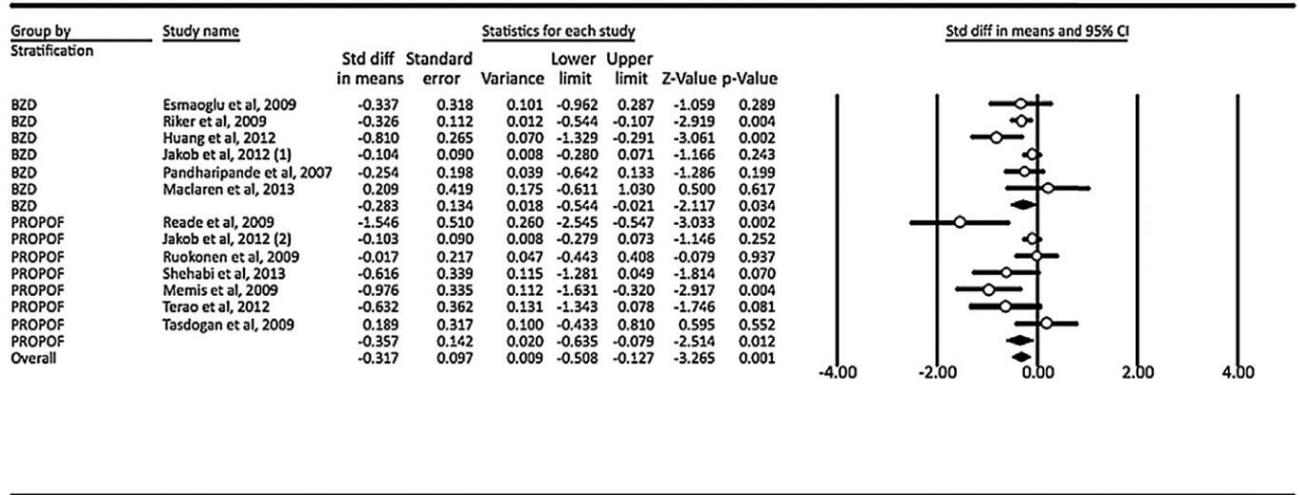
El número de ECAs incluidos en el análisis fue de 16 que incluyeron un total de 1994 pacientes de 19 países. Siete (07) estudios compararon dexmedetomidina con propofol, cinco (05) estudios con midazolam, dos (02) con propofol o midazolam, uno (01) con lorazepam y uno (01) con haloperidol. De estos 16 ECAs, ocho (08) fueron cegados. Los ECAs que compararon con propofol, 4 estuvieron cegados y 5 no fueron cegados.

#### Tiempo de estancia en UCI:

	ECAs	DMS (IC95%)	p	I <sup>2</sup>
Dexmedetomidina-BZD	6	-0.283 (0.018 a -0.544)	0.034	42%
Dexmedetomidina-propofol	7	-0.357 (-0.635 a -2.514)	0.012	67%
Global		-0.317 (-0.508 a -0.127)	0.001	56%
		<b>DMP (IC95%)</b>		
Global		-0.304 (-0.477 A -0.132)		

DMS (Diferencia media estándar); DMP (Diferencia media ponderada)

<sup>25</sup> Constantin J-M, Momon A, Mantz J, Payen J-F, De Jonghe B, Perbet S, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016; 35: 7-15



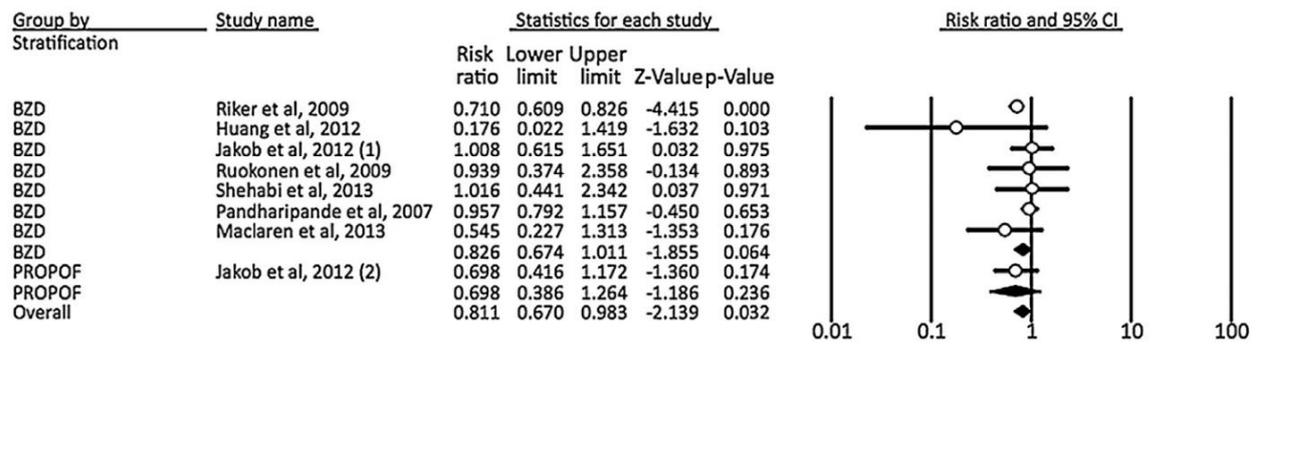
**Duración de ventilación mecánica:**

	ECAs	DMS (IC95%)	p	I <sup>2</sup>
Dexmedetomidina-BZD				39%
Dexmedetomidina-propofol				68%
Global				63.3%
		DMP (IC95%)		
Global		-0.313 (-0.523 a -0.104)	0.003	

DMS (Diferencia media estándar); DMP (Diferencia media ponderada)

**Incidencia de delirio:**

	ECAs	RR (IC95%)	p	I <sup>2</sup>
Dexmedetomidina-BZD	7	0.826 (0.674 a 1.011)	0.064	39%
Dexmedetomidina-propofol	1	0.698 (0.386 a 1.264)	0.236	0%
Global		0.811 (0.670 a 0.983)	0.032	32%



**CHEN K (2015)<sup>26</sup>**

Chen K et al. realizaron una revisión sistemática (Cochrane) con el objetivo de evaluar el uso de los agonistas alfa-2 (dexmedetomidina y clonidina) para la sedación a largo plazo durante la ventilación mecánica en pacientes críticamente enfermos. Para esta revisión, 7 estudios (total de 1624 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión, todos estos estudios

<sup>26</sup> Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010269.

compararon dexmedetomidina con sedantes tradicionales que incluyeron propofol, midazolam y lorazepam.

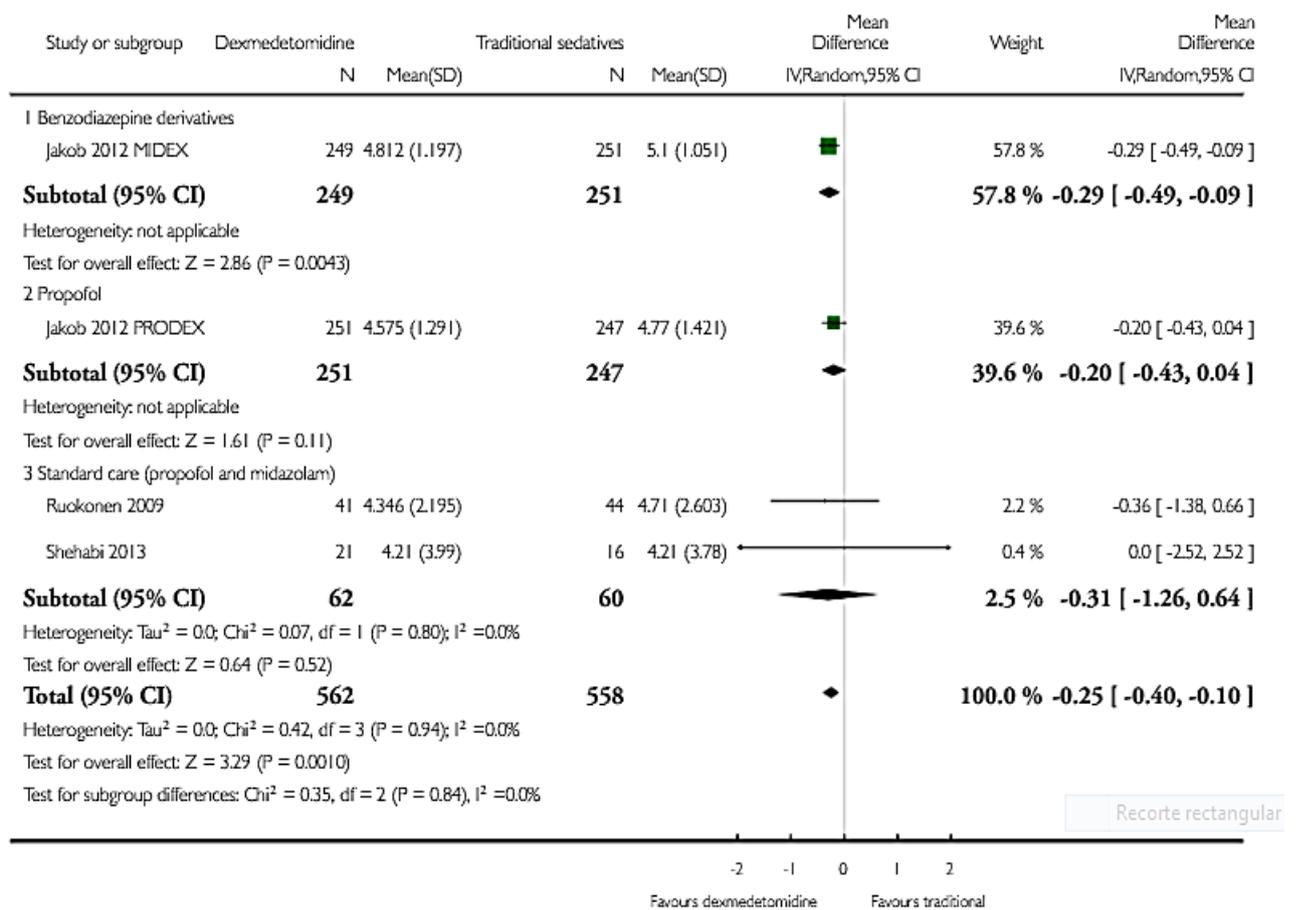
En comparación con los sedantes tradicionales, la dexmedetomidina redujo la duración media geométrica de la ventilación mecánica en un 22% (IC 95% de 10% a 33%; cuatro estudios, 1120 participantes, evidencia de baja calidad) y en consecuencia la duración de la estancia en UCI se redujo en un 14% (IC 95%: 1% a 24%; cinco estudios, 1223 participantes, evidencia de muy baja calidad).

**Analysis 1.1. Comparison 1 Dexmedetomidine versus traditional sedative agents, Outcome 1 Duration of mechanical ventilation (subgroup: class of alternative agents).**

Review: Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients

Comparison: 1 Dexmedetomidine versus traditional sedative agents

Outcome: 1 Duration of mechanical ventilation (subgroup: class of alternative agents)



**Table 1. Calculation from median/interquartile range to geometric mean/standard deviation (SD)**

Study ID	Outcome	Study group	Median	Interquartile range	Geometric mean	Geometric SD
Jakob 2012 MIDEX	Duration of mechanical ventilation	Intervention	123 hours	67 - 337 hours	4.812	1.197
		Control	164 hours	92 - 380 hours	5.1	1.051
Jakob 2012 PRODEX	Duration of mechanical ventilation	Intervention	97 hours	45 - 257 hours	4.575	1.291
		Control	118 hours	48 - 327 hours	4.771	1.421
Ruokonen 2009	Duration of mechanical ventilation	Intervention	77.2 hours	17.5 - 338.8 hours	4.346	2.195
		Control	110.6 hours	20.1 - 675.0 hours	4.706	2.603
Jakob 2012 MIDEX	ICU LOS	Intervention	8.8 days (211 hours)	4.8 - 34.6 days (115 - 831 hours)	2.174	1.465
		Control	10.1 days (243 hours)	5.8 - 26.2 days (140 - 630 hours)	2.315	1.114
Jakob 2012 PRODEX	ICU LOS	Intervention	6.8 days (164 hours)	3.8 - 20.0 days (90 - 480 hours)	1.922	1.24
		Control	7.7 days (185 hours)	3.9 - 21.7 days (93 - 520 hours)	2.042	1.275
Pandharipande 2007	ICU LOS	Intervention	7.5 days	5 - 19 days	2.015	0.989
		Control	9 days	6 - 15 days	2.197	0.679
Ruokonen 2009	ICU LOS	Intervention	5.5 days	1.7 - 19.5 days	1.705	1.807
		Control	5.7 days	1.7 - 29.0 days	1.74	2.101

ICU: intensive care unit

LOS: length of stay

## b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

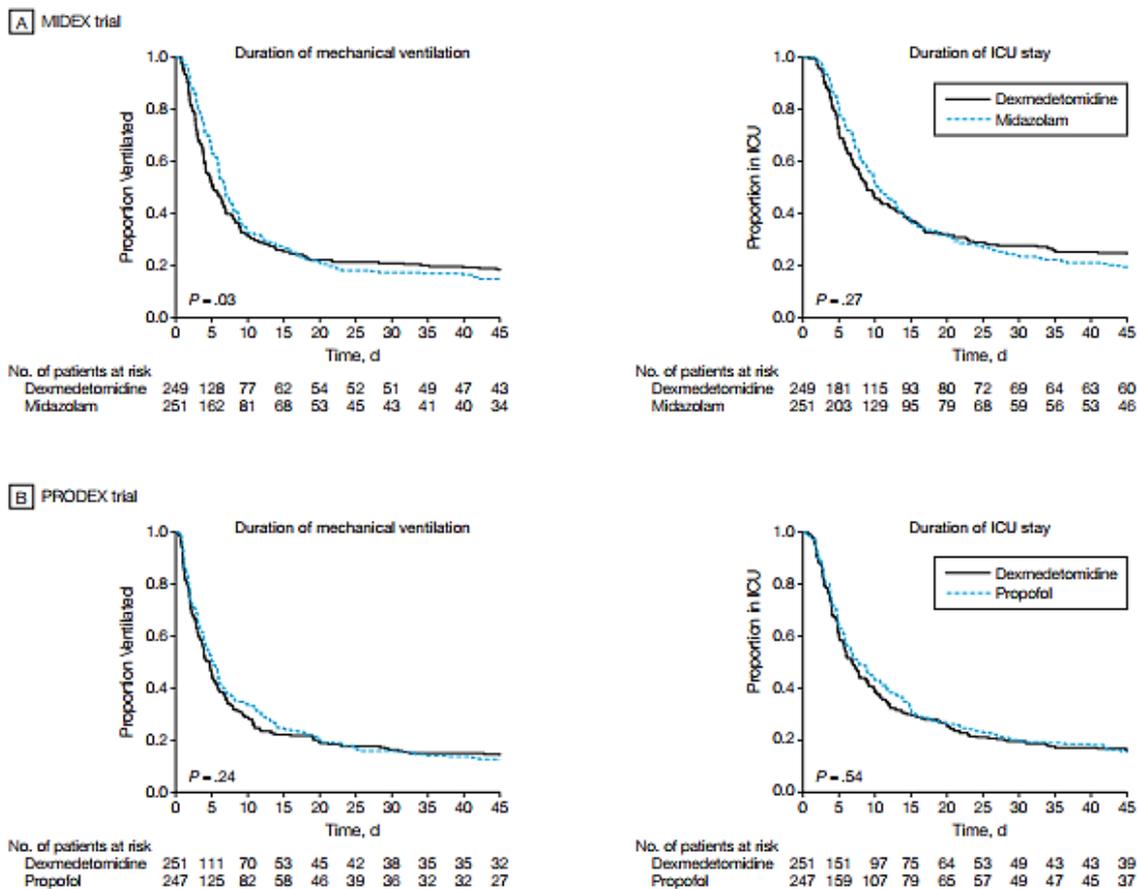
### JAKOB S (2012)<sup>27</sup>

Jakob et al. realizaron un doble ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico de no inferioridad, realizado entre el 2007 y 2010. El estudio MIDEX (500 pacientes) comparó dexmedetomidina con midazolam en 44 centros europeos y el estudio PRODEX (498 pacientes) hizo lo mismo con propofol en 31 centros europeos y 2 centros 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

<sup>27</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

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 (IC 95%: 0.97-1.18) y de dexmedetomidina/propofol de 1.00 (IC 95%: 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.

**Figure 2.** Duration of Mechanical Ventilation and Intensive Care Unit Stay



In the MIDEX trial (midazolam vs dexmedetomidine), the median duration of mechanical ventilation was, for dexmedetomidine, 123 hours (interquartile range [IQR], 67-337 hours) and, for midazolam, 164 hours (IQR, 92-380 hours) (Gehan-Wilcoxon  $P=.03$ ). The median length of stay in the intensive care unit (ICU) from randomization until the patient was medically fit for discharge was, for dexmedetomidine, 211 hours (IQR, 115-831 hours) and, for midazolam, 243 hours (IQR, 140-630 hours; Gehan-Wilcoxon  $P=.27$ ). In the PRODEX trial (propofol vs dexmedetomidine), the median duration of mechanical ventilation was, for dexmedetomidine, 97 hours (IQR, 45-257 hours) and, for propofol, 118 hours (IQR, 48-327 hours) (Gehan-Wilcoxon  $P=.24$ ). The median length of stay in the ICU from randomization until the patient was medically fit for discharge was, for dexmedetomidine, 164 hours (IQR, 90-480 hours) and, for propofol, 185 hours (93-520 hours; Cox's proportional hazards test  $P=.54$ ). Study drugs were given for a maximum of 336 hours in both trials.

**c. OTROS**

**HOSPITAL SAN AGUSTIN-ESPAÑA<sup>28</sup> (2016)**

Regueira García A. y Macía L. realizaron un informe para la comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios de Asturias (Programa MADRE versión 4.0), en esta

<sup>28</sup> Rigueira García, AI; Macía, L. Dexmedetomidina. Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias. 2016.

revisión los evaluadores presentaron el resumen de varios metanálisis y revisiones sistemáticas publicadas sobre dexmedetomidina, las cuales se detallan a continuación:

Ni et al (2015)<sup>29</sup>: prevención de agitación postoperatoria pediátrica

Meta-análisis de ECA de dexmedetomidina vs placebo u otros fármacos. Se analiza como variable principal la incidencia de agitación y secundarias incidencia de dolor severo, tiempo hasta apertura de ojos, tiempo hasta la extubación, tiempo hasta el alta de la REA. Se incluyeron 19 ECA (1608 pacientes). Frente a placebo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en reducción de incidencia de agitación, incidencia de dolor severo y tiempo hasta apertura de ojos; no frente a comparadores activos. En contrapartida frente a placebo aumentó el tiempo hasta el alta de REA (alta heterogeneidad).

Pan et al (2015)<sup>30</sup>: sedación en cirugía cardíaca congénita

Se realiza un meta-análisis de 5 ensayos clínicos y 9 estudios observacionales. Se concluye que dexmedetomidina se relaciona con menor duración de ventilación mecánica (diferencia media: -93,36 IC 95%: -37,45; -49,27), menor uso de fentanilo postoperatorio (diferencia media: -24,11, IC 95%: -36,98; -11,24) y de requerimientos de morfina (diferencia media: -0,07, IC 95%: -0,14; 0,00), reducción de respuesta de estrés (por ejemplo, menor glucosa sanguínea y niveles de cortisol séricos), y riesgo de delirium (OR: 0,39, IC 95%: 0,21; 0,74). Los parámetros hemodinámicos de los pacientes tratados con dexmedetomidina parecieron más estables, aunque sin diferencias significativas en la duración de ingreso en UCI o en hospital. Dexmedetomidina puede incrementar riesgo de bradicardia e hipotensión (OR: 3,14, 95% CI: 1,47; 6,69). La mayoría de los datos provienen de estudios observacionales, por lo que se precisarían de ensayos clínicos bien diseñados para confirmar los resultados.

Lundblad et al (2015)<sup>31</sup>: uso de agonistas alfa-2-adrenorreceptores en bloqueo neuronal periférico como adjunto a la anestesia total

Meta-análisis en el que se recogen finalmente 5 ECA, 4 con clonidina y uno con dexmedetomidina, y concluyen que tienen efectos beneficiosos tanto en la duración de bloqueo neuronal como en resultados en la reducción de necesidad de analgésicos suplementales las primeras 24 horas post cirugía.

Le Bot et al (2015)<sup>32</sup>: uso de dexmedetomidina perquirúrgico vs placebo y efecto en ahorro de analgésicos postoperatorios

Meta-análisis de estudios de administración perquirúrgica de dexmedetomidina (vs placebo) y sus efectos en consumo de opioides peri y postoperatorio, efecto sobre el dolor post, tiempo de recuperación, náuseas y vómitos. Total 18 ECA, 815 pacientes con dexmedetomidina y 410 con placebo). Los datos sobre consumo de opioides son estadísticamente significativos e intensidad de dolor pero con gran heterogeneidad ( $I^2$ : 95%), y también la disminución de náuseas y vómitos ( $I^2$ : 0%) sin afectación a tiempo de recuperación.

Peng K et al (2015)<sup>33</sup>: uso de dexmedetomidina como adyuvante de anestesia en procedimientos intracraneales

Meta-análisis de ECA doble ciego de los que se han seleccionado 8 (389 participantes), 6 comparados con placebo y 2 con remifentanilo. Con los resultados se demuestra que, en

<sup>29</sup> Ni J, Wei J, Yao Y, Jiang X, Luo L, Luo D. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. PLoS One. 2015 May 21;10(5).

<sup>30</sup> Pan W, Wang y, Lin I, Zhou g, Hua x, Mo I. Outcomes of dexmedetomidine treatment in pediatric patients undergoing congenital heart disease surgery: a meta-analysis. Pediatric Anesthesia. 2015

<sup>31</sup> Lundblad M, Trifa M, Kaabachi O, Ben Khalifa S, Fekih Hassen A, Engelhardt T, et al. Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis Pediatric Anesthesia 2015

<sup>32</sup> Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly P, Brasher C et al. Dahmani Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies sug. Minerva Anestesiologica 2015;81 (10): 1105-17

<sup>33</sup> Peng K, Wu S, Liu H, Ji F. Dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for intracranial procedures: Meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Neuroscience 21 (2014) 1951–1958

comparación a placebo, se mejora el control hemodinámico perioperatorio, disminuye las respuestas hemodinámicas, se relaciona con menos consumo de opioides intraoperatoria y menos de antieméticos postoperatorias en los pacientes tratados con DEX en comparación con el placebo. En contraste, la comparación con remifentanilo es menos clara debido a disponibilidad limitada de datos. Se precisaría un estudio multicéntrico y controlado aleatorizado, con poder estadístico suficiente para corroborar resultados a corto y largo plazo, ya que los estudios disponibles tienen diversas limitaciones: estudios pequeños, bajo poder estadístico, alta heterogeneidad en los resultados de algunas variables, puede existir sesgo de publicación. Faltan datos de seguimiento a largo plazo.

#### Nishizawa T et al (2015)<sup>34</sup>: uso en endoscopia intestinal

Meta-análisis de 9 trabajos (PubMed, the Cochrane library y Igaku-chuo-zasshi database), con un total de 469 pacientes. Dexmedetomidina se mostró seguro y efectivo para la endoscopia gastrointestinal, especialmente en colangiopancreatografía retrógrada y en disección de la submucosa. Comparada con Midazolam, el OR para el nivel de inquietud de dexmedetomidina fue 0,078 [95% CI: 0,013-0,453] ( $p < 0.0001$ ) e incrementó significativamente el RSS comparado con midazolam (WMD: 0,401; 95% CI: 0,110-0,692;  $p = 0,0069$ ), sin una heterogeneidad significativa. En cuanto a la seguridad los OR para hipoxia, hipotensión, y bradicardia con sedación de dexmedetomidina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

#### Peng K et al (2015)<sup>35</sup>: analgesia postquirúrgica

Meta-análisis y revisión sistemática de ECAs que incluyó 7 estudios (427 pacientes), hasta abril de 2014. Se midió el uso de dexmedetomidina + opioide vs opioide solo en analgesia controlada postoperatoria (PCA) y se midió la intensidad de dolor postoperatorio y el consumo de opioides (variables principales) además de la puntuación de Ramsay en 4 tiempos, el número de pacientes que requieren dosis adicionales de opioides, el número de pacientes que tienen efectos adversos relacionados con opioides, número de pacientes con efectos adversos relacionados con dexmedetomidina y la satisfacción del paciente con la PCA. Excepto para los datos sobre seguridad y sobre uso de analgésicos adicionales y satisfacción, la heterogeneidad de los resultados fueron muy altas. Se concluye que dexmedetomidina combinada con opioides proporciona una analgesia mayor, un ahorro en el uso de opioides y una disminución de efectos adversos. Son necesarios más estudios para establecer la estrategia óptima de analgesia controlada por paciente.

#### Zamani et al (2016)<sup>36</sup>

Revisión sistemática de mortalidad a corto plazo (hasta 28 días), uso de dexmedetomidina en ventilación mecánica de pacientes sépticos en UCI, realizando búsqueda en las bases de datos Medline, Scopus, TRIP and CENTRAL, DART, OpenGrey, and ProQuest hasta 15 de julio de 2015. De 124 referencias se seleccionaron 6 estudios (242 pacientes) con bajo riesgo de sesgo. Del análisis se deduce que dexmedetomidina en este pequeño grupo de pacientes disminuye la mortalidad sin afectar a la duración de estancia en UCI. Dado el pequeño número de pacientes involucrados en los estudios, y diversas limitaciones del análisis la conclusión principal es que se deberían realizar estudios específicos para confirmar ventajas en mortalidad a corto y largo plazo con dexmedetomidina, comparando con distintos tipos y dosis de sedantes.

<sup>34</sup> Nishizawa T, Suzuki H, Sagara S, Kanai T, Yahagi N. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Dig Endosc.* 2015; 27(1):8-15.

<sup>35</sup> Peng K, Liu HY, Wu SR, Cheng H, Ji FH. Effects of Combining Dexmedetomidine and Opioids for Postoperative Intravenous Patient-controlled Analgesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2015 Dec;31(12):1097-104.

<sup>36</sup> Zamani MM, Keshavarz-Fathi M, Fakhri-Bafghi MS, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N, Bahrami A et al. Survival benefits of dexmedetomidine used for sedating septic patients in intensive care setting: A systematic review. *Journal of Critical Care.* 2016;32: 93-100

Hayden et al<sup>37</sup> (2016, uso en UCI-pediátrico)

Revisión sistemática de estudios que comparan el uso  $\alpha$ -agonistas (clonidina, dexmedetomidina) en sedación de UCI posquirúrgicas, hasta julio de 2014, verificando como variable principal el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de sedación y como secundarias el uso de opioides, la duración de estancia en UCI, la duración de ventilación mecánica y los efectos adversos. De 4.039 registros (tras eliminar duplicados) se localizan solo dos estudios con dexmedetomidina que cumplen criterios de calidad, uno versus midazolam y otro versus fentanilo (bolos de rescate de fentanilo en ambos casos). Se concluye un nivel similar de sedación vs midazolam y más ligero vs fentanilo en adolescentes con escoliosis, y un efecto ahorrador de opioide en ambos. Se precisarían más estudios de exploración de dosis en función de objetivos de sedación.

Revisión sistemática Cochrane<sup>38</sup> (2016): cirugía abdominal

Análisis del efecto ahorrador de analgesia postoperatoria en cirugía abdominal, así como de la función intestinal y movilización del paciente. Incluidos finalmente 7 estudios. Concluyen que la dexmedetomidina, cuando se administra durante el período perioperatorio para el dolor agudo después de la cirugía abdominal en adultos, parecía tener algún efecto ahorrador de opioides aunque en general no hay diferencias importantes en el dolor postoperatorio en comparación con el placebo. Sin embargo, la calidad de las pruebas fue muy baja, con resultados muy imprecisos, limitaciones metodológicas y heterogeneidad significativa entre los siete estudios. La importancia clínica de los pacientes es incierto, tanto en la influencia de la dexmedetomidina de los resultados importantes para el paciente, tales como la función gastrointestinal, la movilización y los efectos adversos no se pudieron determinar de manera satisfactoria. Todos los estudios incluidos eran relativamente pequeños, y no se puede descartar el sesgo de publicación. Un sesgo potencial fue una considerable cantidad de datos imposible de obtener a partir de estudios con la cirugía mixta. Para detectar e investigar los resultados importantes para el paciente, se necesitan estudios más grandes con períodos de seguimiento más largos.

Snidvongs et al<sup>39</sup> (2015): cirugía de senos nasales

Revisión sistemática de estudios que comparan el uso de dexmedetomidina perquirúrgica durante la cirugía de senos nasales, y la mejora en el sangrado y visualización de campo quirúrgico. Se localizan 5 EC (254 pacientes), 2 comparados con placebo, 1 con no tratamiento, 1 con esmolol, y 1 con remifentanilo. Se obtienen resultados favorables a dexmedetomidina vs suero salino, sin afectar a la duración del procedimiento. Respecto a esmolol o remifentanilo no se detectaron diferencias. Como limitaciones de interés, se administraron otros medicamentos anestésicos y de rescate que pudieron haber afectado a los resultados.

Linn et al<sup>40</sup> (2015): síndrome de abstinencia al alcohol

Revisión sistemática de estudios extraídos de Medline hasta agosto 2015 que evalúa el uso de dexmedetomidina en síndromes de abstinencia al alcohol. Se localiza un ECA, 1 observacional prospectivo y 6 observacionales retrospectivos. El único ECA parece orientar a que se disminuyen las necesidades de benzodiacepina en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento, sin afectar a ninguna otra variable clínica (necesidad de ventilación mecánica, duración de estancia en UCI, o en hospital).

<sup>37</sup> Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR, Healy M, Howlett MM, Gallagher PJ et al. Efficacy of  $\alpha$ 2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:e66–e75

<sup>38</sup> Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Møller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD010358

<sup>39</sup> Snidvongs K, Tingthanathikul W, Aeumjaturapat S, Chusakul S. Dexmedetomidine improves the quality of the operative field for functional endoscopic sinus surgery: systematic review *The Journal of Laryngology & Otology*. 2015

<sup>40</sup> Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015; Vol. 49(12): 1336–1342



## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### a. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

#### ESPAÑA (2013)<sup>41</sup>

La Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Vall d'Hebron 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.

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	--

### b. VIGIACCES<sup>42</sup>

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica desde 2006 hasta el 2017 que se recuperaron 1581 registros que reportaron 2373 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento dexmedetomidina divididos de la siguiente forma:

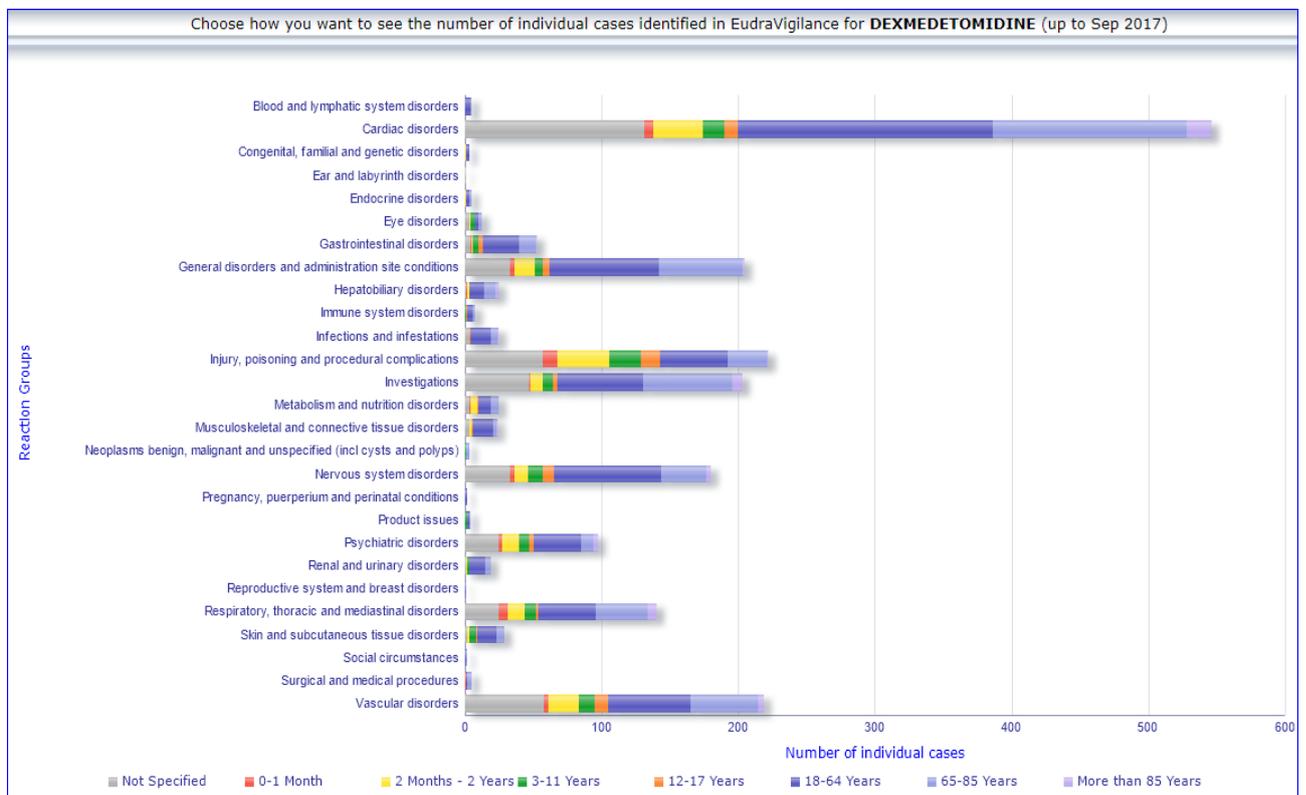
<sup>41</sup> Hospital Vall d'Hebron. Dexmedetomidina. 2013. GENESIS. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es>

<sup>42</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>

	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Cardiac disorders	679
2	Vascular disorders	458
3	General disorders and administration site conditions	213
4	Investigations	184
5	Nervous system disorders	162
6	Injury, poisoning and procedural complications	145
7	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	137
8	Psychiatric disorders	100
9	Gastrointestinal disorders	56
10	Skin and subcutaneous tissue disorders	41
11	Metabolism and nutrition disorders	32
12	Infections and infestations	29
13	Renal and urinary disorders	28
14	Musculoskeletal and connective tissue disorders	20
15	Hepatobiliary disorders	18
16	Product issues	18
17	Eye disorders	11
18	Surgical and medical procedures	11
19	Immune system disorders	9
20	Blood and lymphatic system disorders	6
21	Endocrine disorders	5
22	Congenital, familial and genetic disorders	4
23	Social circumstances	3
24	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2
25	Ear and labyrinth disorders	1
26	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1

**c. EUDROVIGILANCIA<sup>43</sup>**

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta septiembre del 2017 se reportaron 1157 casos de sospecha de reacciones adversas para dexmedetomidina, divididos de la siguiente forma:



<sup>43</sup> Dexmedetomidine. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponibles en: <http://adrreports.eu>.



**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO**

**a. COSTOS**

<b>Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas</b>			
	<b>Dexmedetomidina</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Propofol</b>
Posología	0.7mcg/kg/h (0.2 -1.4mcg/kg/h)	0.03-0.2mg/kg/h	0.3-4.0mg/kg/h
Dosis de sedación*	336-2352mcg	50.4-336mg	504-6720mg
Dosis por ampolla	200mcg	50mg	200mg
Ampollas necesarias por paciente	6 (2-12)	1-7	3-34
Precio Unitario	104.00 <sup>44</sup>	7.96 <sup>45</sup>	2.87 <sup>46</sup>
Costo diario por paciente S/.	208.00 - 1248.00	7.96 - 55.72	7.14 - 97.58
Δ de costos		200.00 – 1192.28	200.86 – 1150.42
*para paciente de 70 kg, durante 24 horas			

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO**

**a. AGENCIAS REGULADORAS**

- Food and Drug Administration (FDA)<sup>47</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>48</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)]

**b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>49</sup>, no se encuentra incluido el medicamento dexmedetomidina.

<sup>44</sup> Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Instituto Ciencias Neurologicas Septiembre 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

<sup>45</sup> Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Instituto Ciencias Neurologicas Septiembre 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

<sup>46</sup> Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Instituto Ciencias Neurologicas Septiembre 2017 [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

<sup>47</sup> Food and Drug Administration (FDA). Dexmedetomidine [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>48</sup> European Medicines Agency (EMA). Dexmedetomidine [En línea]. [Fecha de consulta: octubre2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

<sup>49</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed octubre 2017]; Available: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)



### c. PNUME

En el **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**<sup>50</sup> no se encuentra incluido el medicamento dexmedetomidina.

## XI. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Dexmedetomidina inyectable para la indicación solicitada, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que no presenta una mayor ventaja de eficacia y seguridad en comparación a las alternativas del PNUME, además de su costo elevado.

---

<sup>50</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Octubre 2017