



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMEDETOMIDINA COMPARADO CON
MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES
DE CUIDADOS INTENSIVOS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.
5. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS



Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol para la sedación leve a moderada de adultos con ventilación mecánica invasiva en unidades de cuidados intensivos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 052-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

	ACCM	American College of Critical Care Medicine
	AVAC	Año de vida ajustado por la calidad
	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
	CAM-UCI	Confusion Assessment Method for ICU Patients
	MIDEX	Dexmedetomidine versus Midazolam for Continuous Sedation in the ICU
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
	DM	Diferencia de medias
	ECA	Ensayo clínico aleatorizado
	EMA	European Medicines Agency
	ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
	FDA	USA Food and Drug Administration
	GPC	Guía de práctica clínica
	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
	IC	Intervalo de confianza
	IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación del Perú
	NIHR	UK National Institute for Health Research
	PRODEX	Propofol versus Dexmedetomidine for Continuous Sedation in the ICU
	RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
	RR	Riesgo relativo
	RS-MA	Revisión sistemática con meta-análisis
	SEDCOM	Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam
	SMC	Scottish Medicines Consortium
	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DEXMEDETOMIDINA	12
	III. METODOLOGÍA	16
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
	IV. RESULTADOS.....	18
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	21
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	26
	iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON META-ANÁLISIS	33
	iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	40
	V. DISCUSIÓN	50
	VI. CONCLUSIONES.....	57
	VII. RECOMENDACIONES	59
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
	IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	66

I. RESUMEN EJECUTIVO



- La sedación es un tratamiento importante en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), especialmente para aquellos que se someten a ventilación mecánica. La sedación podría reducir los niveles de ansiedad y estrés, facilitar la prestación de cuidados de enfermería, prevenir la auto-extubación y asegurar la sincronía con la ventilación mecánica.



- En EsSalud, se dispone de propofol y midazolam (terapia estándar) para la sedación leve a moderada de adultos con ventilación mecánica invasiva en UCI. Sin embargo, se ha solicitado dexmedetomidina como una alternativa que ofrecería la ventaja de un despertar más rápido y una menor incidencia de delirio, lo que facilitaría la extubación del paciente, mejorando su calidad de vida y reduciendo la estancia en UCI.



- En ese sentido, el presente documento tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.

- Nuestra revisión de la evidencia disponible hasta diciembre del 2018, permitió identificar los estudios PRODEX (dexmedetomidina vs propofol), MIDEX (dexmedetomidina vs midazolam) y SEDCOM (dexmedetomidina vs midazolam), como la principal fuente de información para la evaluación de los efectos de dexmedetomidina en pacientes médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica invasiva en UCI. Se trata de tres ensayos doble ciego, multicéntricos, y patrocinados por el fabricante o distribuidor de dexmedetomidina, *Orion Pharma/Hospira*; los dos primeros de fase III, con 45 días de seguimiento (máximo 14 días con sedación de estudio) y el tercero de fase IV, con 30 días de seguimiento (máximo 30 días con sedación de estudio). El estudio SEDCOM permitió que los pacientes que no alcanzaban la sedación objetivo recibieran midazolam a etiqueta abierta.

- En el estudio PRODEX no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina (n=251) y propofol (n=247) en la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI, la mortalidad, los eventos adversos serios, la incidencia del delirio, la hipotensión y la bradicardia, pero se observó una significancia estadística marginal a favor de dexmedetomidina en el desenlace tiempo hasta la extubación (p=0.04). Al respecto valoramos que esta última pudo ser una estimación sesgada consecuencia del análisis *post-hoc* con la prueba de

Gehan-Wilcoxon, que magnifica las pequeñas diferencias observadas tempranamente en las curvas de sobrevida, en vista de que no se observaron diferencias sustanciales durante el seguimiento entre ambas intervenciones. Además, dexmedetomidina como agente sedante mostró ser menos efectivo que propofol, ya que una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia, y utilizó sedación de rescate (midazolam). Por otro lado, el estudio PRODEX no reportó diferencias importantes entre dexmedetomidina y propofol en relación al riesgo de daños.

- En el estudio MIDEX no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina (n=249) y midazolam (n=251) en la duración de la estancia en UCI, la mortalidad, los eventos adversos serios y la incidencia del delirio, pero se informó una significancia estadística a favor de dexmedetomidina en los desenlaces duración de la ventilación mecánica (p=0.03) y tiempo hasta la extubación (p=0.01). Al respecto, consideramos que esta significancia para ambos desenlaces pudo representar una estimación sesgada consecuencia del análisis *post-hoc* con la prueba de Gehan-Wilcoxon, particularmente porque los efectos se invirtieron durante el seguimiento, lo que dificulta la interpretación y cuestiona la relevancia clínica de estos resultados. Además, dexmedetomidina como agente sedante mostró ser menos efectivo que midazolam, pues una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia. Al mismo tiempo, el uso de dexmedetomidina se asoció con una tasa significativa de hipotensión y bradicardia, y aunque no estadísticamente significativo, se observó un mayor número de muertes con dexmedetomidina.
- Los resultados del estudio SEDCOM no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina (n=244) y midazolam (n=122) en la duración de la estancia en UCI y la mortalidad; pero se reportó una diferencia estadísticamente significativa a favor de dexmedetomidina en el tiempo hasta la extubación, prevalencia del delirio y días libres de delirio. Sin embargo, el estudio presentó un gran número de limitaciones que afectan la validez de sus resultados, como la realización de un análisis primario por protocolo, el uso de sedación de rescate a etiqueta abierta con midazolam, y el reporte selectivo de la información al no mostrar resultados con respecto a desenlaces altamente relevantes como la tasa de abandonos y la tasa de eventos adversos serios y mortalidad a las 48 horas de la interrupción de la sedación del estudio. Además, el estudio SEDCOM mostró que dexmedetomidina como agente sedante es menos efectivo que midazolam, ya que una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina tuvo que utilizar la sedación de rescate (midazolam). En ese sentido, no es posible atribuir el efecto observado exclusivamente al uso de



dexmedetomidina, sino que este podría ser el resultado de un efecto en el que ha contribuido midazolam. En particular, para la evaluación de la prevalencia del delirio, se detectaron sesgos asociados con un mayor uso de la sedación de rescate a etiqueta abierta en el grupo de dexmedetomidina y un mayor número de pacientes sin evaluaciones basales de delirio en el grupo de dexmedetomidina, quienes no fueron considerados en el balance inicial del delirio. En referencia a los días libres de delirio, se identificaron sesgos relacionados con la menor duración de la exposición a dexmedetomidina. Sumado a ello, se tiene que los resultados de delirio del estudio SEDCOM no fueron consistentes con los resultados del estudio MIDEX, lo que aumenta la incertidumbre sobre los efectos de dexmedetomidina respecto a midazolam en la reducción de delirio. Finalmente, respecto a la seguridad, el uso de dexmedetomidina se asoció con una alta ocurrencia de eventos de bradicardia durante el periodo doble ciego, que estaría relacionada con el uso prolongado del mismo. Asimismo, existió una alta incertidumbre respecto a la seguridad de dexmedetomidina, debido a la falta de la información sobre los eventos adversos serios y la mortalidad durante el periodo doble ciego.

- De este modo, concluimos que no existe evidencia suficiente que sustente un beneficio clínicamente importante con el uso de dexmedetomidina en comparación con el uso de midazolam o propofol en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de ventilación y sedación durante más de 24 horas, y que, además, dexmedetomidina está asociada a una eficacia reducida que requiere del uso de sedación de rescate (midazolam) para lograr la sedación objetivo, como también a una alta ocurrencia de eventos de bradicardia que estaría relacionada con el uso prolongado de dexmedetomidina.
- Nuestras conclusiones se condicen con lo reportado en la etiqueta de dexmedetomidina aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA), que menciona que este sedante no debe ser usado por más de 24 horas (indicación) debido a su asociación con la tolerancia y la taquifilaxia y con un aumento de los eventos adversos (advertencias y precauciones). Asimismo, los resultados de nuestra evaluación son consistentes con las recomendaciones del *American College of Critical Care Medicine* (ACCM), quienes optan por recomendar el uso de dexmedetomidina o propofol, sin preferencias entre uno u otro, para pacientes médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI, y no recomendar el uso de dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, es importante mencionar que la recomendación de dexmedetomidina o propofol por sobre midazolam en el primer grupo de pacientes fue influenciada por los

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMETETOMIDINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS



resultados del estudio SEDCOM que, según nuestra valoración crítica, reportó resultados poco confiables.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de dexmedetomidina para la sedación de pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva. Así, el médico Enrique Luis Paz Rojas del Servicio de Cuidados Intensivos y el médico Pedro Morales Chihuahua del Servicio de UCI – Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico dexmedetomidina según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Guillermo Almenara

P	Paciente mujer 22 años hospitalizada en UCI, con requerimiento de sedación leve a moderada para ventilación mecánica del POP/SOP y que facilite destete hasta extubación.
I	Uso de dexmedetomidina IV, infusión continua a dosis rango 0.2-1.4 mcg/kg/h Promedio 1 mcg/kg/hora por siete (7) días
C	Midazolam, propofol
O	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce el tiempo para la extubación - Menor tiempo de hospitalización en UCI - Menos incidencia de delirio - Reduce costos hospitalarios

Tabla 2. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Guillermo Almenara

P	Paciente varón de 53 años hospitalizada en UCI de Neurocirugía con requerimiento de sedación leve a moderada para ventilación mecánica que facilite destete hasta extubación
I	Uso de dexmedetomidina IV, infusión continua a dosis rango 0.2-1.4mcg/kg/h Promedio 1mcg/kg/hora por siete (7) días



C	Midazolam
O	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce el tiempo para la extubación - Menor tiempo de hospitalización en UCI - Menos incidencia de delirio y complicaciones - Reduce costos hospitalarios

Luego de reuniones técnicas con especialistas anestesiólogos y de representantes del equipo evaluador del IETSI, se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales a la misma población e intervención, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 3. Pregunta PICO consensuada con especialistas.



P	Pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva
I	Dexmedetomidina
C	Midazolam Propofol
O	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo hasta la extubación - Estancia en unidad de cuidados intensivos - Mortalidad - Delirio - Calidad de vida - Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La sedación es un tratamiento importante en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), especialmente para aquellos que se someten a ventilación mecánica (Chen et al. 2015). En los Estados Unidos, se estima que la mitad de los pacientes con ventilación mecánica reciben sedación intravenosa por más del 70 % de su tiempo de ventilación (Wunsch et al. 2009). La sedación podría reducir los niveles de ansiedad y estrés, facilitar la prestación



de cuidados de enfermería, prevenir la auto-extubación y asegurar la sincronía con la ventilación mecánica (Gehlbach and Kress 2002).

Tradicionalmente, los agentes sedantes administrados en UCI son agonistas del receptor g-aminobutírico (GABA), que incluyen las benzodiazepinas (generalmente midazolam) y propofol. La sedación óptima es vital para lograr un equilibrio entre proporcionar alivio del dolor y mantener la calma del paciente mientras se evita la sedación excesiva y las estadías innecesariamente prolongadas en UCI. Muchos protocolos aconsejan interrupciones diarias de la sedación para evaluar el nivel de sedante en el paciente (Adams et al. 2013).

La reciente guía de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación y el delirio en pacientes adultos en UCI subraya la importancia de la evaluación de rutina del dolor con la provisión de analgesia adecuada para todos los pacientes críticos y el control de rutina del delirio. El dolor es el principal factor de estrés informado por los pacientes, mientras que el delirio puede ocurrir en hasta el 80 % de los pacientes en UCI con ventilación mecánica y se asocia con una mayor mortalidad, mayor duración de la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria, y un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Cruickshank et al. 2016).

Se han desarrollado varias escalas de puntuación de sedación, las cuales se utilizan en estudios para evaluar la cantidad de tiempo que un paciente pasa dentro de un "rango objetivo" deseable de sedación. La *Ramsey Sedation Scale* (RSS) fue la primera medida de procedimiento estandarizada para la sedación. El RSS puntúa a los pacientes entre 1 y 6, con 1 correspondiente a un estado ansioso o agitado y 6 a ninguna respuesta. El *Riker Sedation and Agitation Score* (RSAS) es similar y tiene un puntaje entre 1 para sedación total y 7 para agitación peligrosa. La *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) (Tabla 4) es una puntuación similar que ha mostrado una correlación directa con otras medidas de sedación más objetivas, como el índice biespectral (BIS). Las variables hemodinámicas como la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA) también proporcionan medidas objetivas mediante las cuales se puede evaluar el nivel de sedación, aunque están sujetas a otros factores fisiológicos (Adams et al. 2013; Fuchs and Bellamy 2018).

Tabla 4. Escala de Agitación y Sedación de Richmond (RASS)

Puntaje	Término	Descripción
+4	Combativo	Combativo, violento, peligro inmediato para el grupo
+3	Muy agitado	Se jala o retira los tubos o catéteres, agresivo
+2	Agitado	Movimientos frecuentes y sin propósito, lucha con el ventilador



+1	Inquieto	Ansioso, pero sin movimientos agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No está plenamente alerta, pero se mantiene despierto (apertura y contacto ocular) al llamado verbal (≥ 10 segundos)
-2	Sedación leve	Despierta brevemente al llamado verbal con contacto ocular (< 10 segundos)
-3	Sedación moderada	Movimiento o apertura ocular al llamado verbal (pero sin contacto visual)
-4	Sedación profunda	Sin respuesta al llamado verbal, pero hay movimiento o apertura ocular al estímulo físico
-5	Sin respuesta	Sin respuesta a la voz o estímulo físico



En EsSalud, se dispone de propofol y midazolam para la sedación leve a moderada de adultos con ventilación mecánica invasiva en UCI. Sin embargo, algunos especialistas argumentan que estos agentes sedantes pueden causar depresión respiratoria, retraso en el despertar e incrementar el riesgo de delirio si son administrados por periodos largos. Al respecto, alegan que dexmedetomidina es una alternativa que ofrecería la ventaja un despertar más rápido y una menor incidencia de delirio, lo que facilitaría la extubación del paciente, mejorando su calidad de vida y reduciendo la estancia en UCI.



En ese sentido, el presente documento tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DEXMEDETOMIDINA

Dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 con efectos ansiolíticos, sedantes y algunos analgésicos. 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 (European Medicines Agency 2018; Tietze and Fuchs 2018).



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 (European Medicines Agency 2018; Tietze and Fuchs 2018).



De acuerdo con la información del producto aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, dexmedetomidina (Precedex®, *Orion Corporation*) está indicada para la sedación inicial de pacientes con ventilación mecánica invasiva hasta por 24 horas en UCI. La razón para el límite de 24 horas es que un uso más prolongado puede asociarse con la tolerancia, la taquifilaxia y con un aumento en el número de eventos adversos (*warnings and precautions*). Las reacciones adversas asociadas con infusiones de más de 24 horas de duración incluyen síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria y agitación (U.S. Food and Drug Administration 2018).



Por su parte, la *European Medicines Agency* (EMA) indica el uso de dexmedetomidina (Dexdor®, *Orion Corporation*) para la sedación de pacientes adultos en UCI que requieren un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado 0 a -3 en la escala RASS), sin límites de tiempo de administración; sin embargo se menciona que no existe experiencia en su uso durante más de 14 días (European Medicines Agency 2018). El distribuidor del producto fuera de Europa es la compañía estadounidense *Hospira* (una filial de Pfizer) bajo la licencia de *Orion*.

Los pacientes que ya se encuentran intubados y sedados pueden cambiar a dexmedetomidina con una velocidad de perfusión inicial de 0.7 microgramos/kg/h, que luego puede ajustarse gradualmente dentro del rango de dosis de 0.2 a 1.4 microgramos/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación, en función de la respuesta del paciente. Se debe considerar una velocidad de perfusión inferior para pacientes delicados. No se debe exceder la dosis máxima de 1.4 microgramos/kg/h. Los pacientes que no alcancen un nivel adecuado de sedación con la dosis máxima de dexmedetomidina deben cambiar a un agente sedante alternativo. Los posibles efectos adversos durante la sedación con dexmedetomidina incluyen hipotensión, hipertensión, náuseas, bradicardia y fibrilación auricular (European Medicines Agency 2018).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) con los siguientes registros sanitarios:

Tabla 5. Registro sanitario de dexmedetomidina (DIGEMID - MINSA 2018)

Número de registro	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
EE05179	Dexmepharm 0.2 mg/mL	Concentrado para solución para perfusión	OQ Pharma S.A.C.	08/08/2022
EE04572	Dexodine 100 mcg/mL (200 mcg/2mL)	Solución inyectable	Accord Healthcare S.A.C.	14/12/2021
EE01682	Precedex 100 mcg/mL (200 mcg/2mL)	Solución inyectable	Pfizer S.A.	15/10/2020
EE02681	Precedex 200 mcg/50mL	Solución para perfusión	Pfizer S.A.	28/02/2021
EE02682	Precedex 400 mcg/100mL	Solución para perfusión	Pfizer S.A.	28/02/2021

De acuerdo a los datos del Sistema Informático de EsSalud (Sistema SAP - EsSalud 2018), el costo de dexmedetomidina es de S/ 112 soles por ampolla de 100 mcg/mL (200 mcg/2mL). En la Tabla 6 se muestra la comparación de costos en relación con las alternativas disponibles en EsSalud, considerando los precios de adquisición de cada ampolla y las dosis estimadas para una sedación leve a moderada (Jakob et al. 2012). Los costos fueron calculados para un paciente de 70 kg durante 24 horas (Tabla 6). Para una administración de 7 días, se estima que los costos máximos de dexmedetomidina, midazolam y propofol son de S/ 9,408.00, S/ 391.00 y S/ 702.10, respectivamente. En el análisis solo se consideraron los precios unitarios de los medicamentos; no se consideraron los costos asociados a la ventilación mecánica y la estancia hospitalaria (incluida UCI), por no disponer de los datos.

Tabla 6. Costo de tratamiento y comparación con otras alternativas

	Dexmedetomidina	Midazolam	Propofol
Posología	0.2 – 1.4 mcg/kg/h	0.03 - 0.2 mg/kg/h	0.3 - 4.0 mg/kg/h
Dosis de sedación	336 - 2352 mcg	50.4 - 336 mg	504 - 6720 mg
Dosis por ampolla	200 mcg	50 mg	200 mg
Ampollas necesarias por paciente	2 - 12	1 - 7	3 - 34

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMEDETOMIDINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
 DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS



Precio Unitario S/ª	112	7.98	2.95
Costo diario por paciente S/	224.00 - 1344.00	7.98 - 55.86	8.85 - 100.3

Fuente: Tabla extraída y adaptada del Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA (DIGEMID - MINSA 2015), ^a Sistema SAP de EsSalud. Fecha de acceso: 26 de Noviembre de 2018 (Sistema SAP - EsSalud 2018).





III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, *PubMed* y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda de evidencia científica utilizada en la base de datos PubMed se encuentra en la Tabla 1 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas con meta-análisis (RS-MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Seguidamente, se buscaron ECA doble ciego recientemente publicados que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMETOMIDINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS



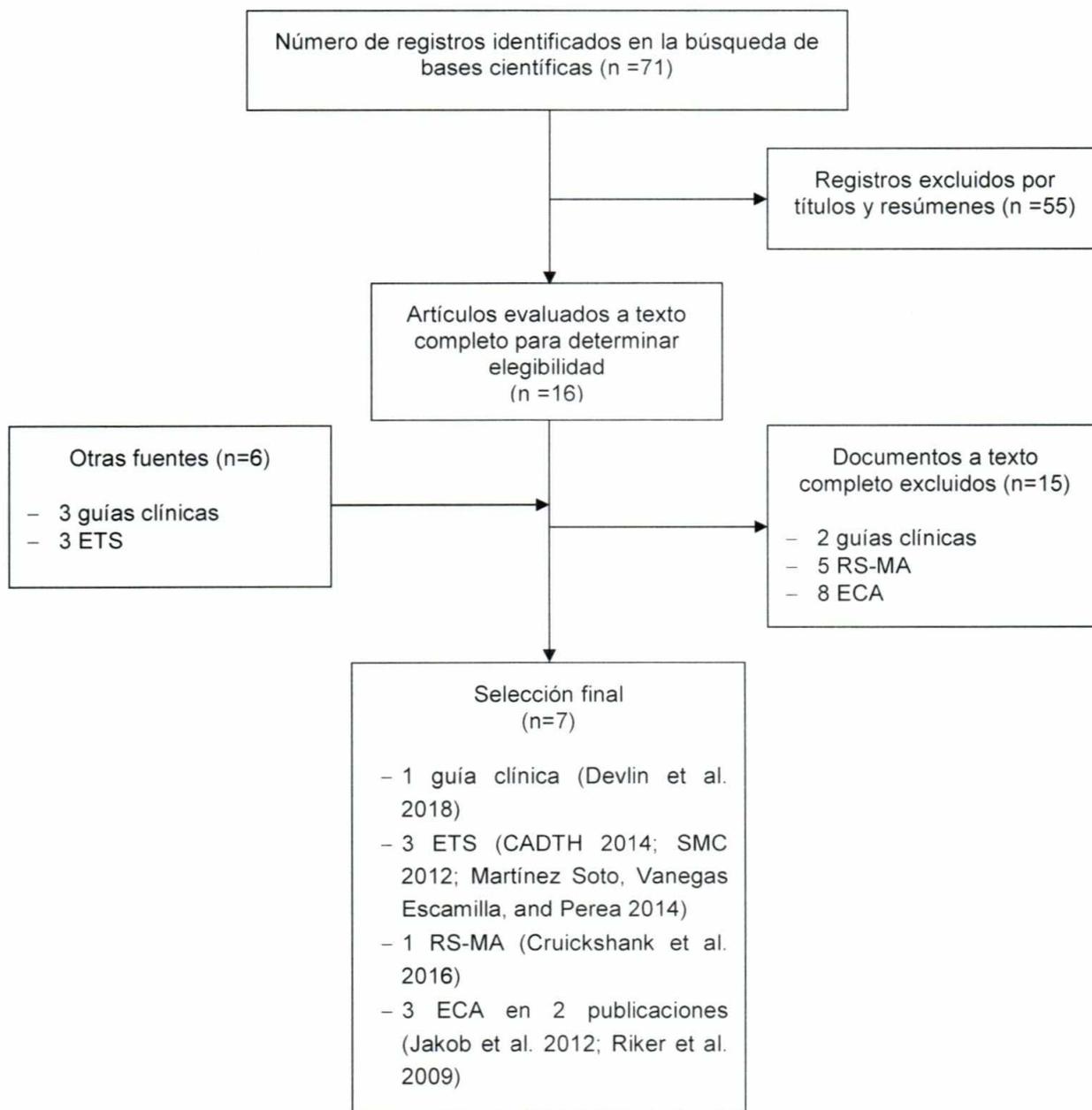
La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia



Se incluyó la GPC para la prevención y el manejo del dolor, la agitación/sedación, el delirio inmovilidad, y interrupción del sueño en pacientes adultos en UCI elaborada por el *American College of Critical Care Medicine* (ACCM) (Devlin et al. 2018).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyó la guía desactualizada para el manejo del dolor, la agitación y el delirio en pacientes adultos en UCI de la *Society of Critical Care Medicine* (Barr et al. 2013), y una guía para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo (Celis-Rodríguez et al. 2013), por motivos de antigüedad.

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron tres ETS realizadas por la CADTH de Canadá (CADTH 2014), el SMC de Escocia (SMC 2012), y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia (Martínez Soto, Vanegas Escamilla, and Perea 2014).

Revisiones sistemáticas con meta-análisis

Se identificaron dos RS-MA elaboradas por el *National Institute for Health Research* (NIHR) del Reino Unido y la Colaboración Cochrane (Chen et al. 2015; Cruickshank et al. 2016). Sin embargo, dado que la RS-MA de Cruickshank incluyó ECA publicados con fecha más reciente (noviembre del 2014) y que, además, los estudios comprendían mayoritariamente (6 de 7) los estudios incluidos en la RS-MA de Chen, se decidió evaluar solo los resultados de la RS-MA de Cruickshank.



Comparado con la RS-MA de Chen, la RS-MS de Cruickshank tuvo la ventaja de reportar resultados para cada una de las comparaciones de interés establecidas en el presente dictamen (dexmedetomidina vs propofol y dexmedetomidina vs midazolam), mientras que la primera utilizó un comparador que involucraba un análisis conjunto de benzodiazepinas (midazolam y lorazepam). Además, ambas revisiones coincidieron en que los ECA con menor riesgo de sesgo disponibles en la literatura que evalúan el efecto de dexmedetomidina en nuestra población de interés, son los estudios pivotaes PRODEX y MIDEX (Jakob et al. 2012) y el estudio SEDCOM (Riker et al. 2009). Estos ECA fueron evaluados al detalle en la sección de ensayos clínicos.



Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó una RS-MA elaborada por el NIHR del Reino Unido (Cruickshank et al. 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia



Se excluyeron cinco RS-MA, uno por realizar un análisis en base a comparaciones directas e indirectas (meta-análisis en red) (Zhang et al. 2017), otro porque la comparación de interés involucraba un análisis conjunto con placebo (Fan et al. 2017), y tres por incluir una búsqueda de la evidencia desactualizada respecto a la RS-MA incluida en el dictamen (Chen et al. 2015; Constantin et al. 2016; Peng et al. 2017).

Ensayos clínicos aleatorizados

Se realizó una búsqueda adicional de ECA doble ciego publicados después de la fecha de la última búsqueda de la RS-MA más actualizada, esto es, noviembre del 2014. No se identificaron ECA que cumplieran con los criterios de selección.

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron tres ECA doble ciego clasificadas como estudios con bajo riesgo de sesgo según las revisiones sistemáticas de Cruickshank et al., y Chen et al. Estos fueron los estudios PRODEX, MIDEX (Jakob et al. 2012) y SEDCOM (Riker et al. 2009), los dos primeros reportados en un solo artículo.

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron tres ECA doble ciego, uno por evaluar los efectos del uso secuencial de midazolam con dexmedetomidina (Lu et al. 2016), otro por incluir como intervención al midazolam en combinación con la morfina (Azeem et al. 2018), y otro por no administrar los agentes sedantes de interés durante la ventilación mecánica (Sheikh et al. 2018).

Adicionalmente, se excluyeron cinco ECA por no tener un diseño doble ciego (Conti et al. 2016; Elgebaly and Sabry 2018; Gupta et al. 2015; Rashid et al. 2017; Djaiani et al. 2016).



Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: Se encontraron los siguientes ensayos clínicos en curso, no publicados o suspendidos en el sitio web www.clinicaltrials.gov.

Ensayo clínico suspendido:

- ClinicalTrials.gov ID: NCT01059929. *Dexmedetomidine versus Propofol in the Medical Intensive Care Unit (MICU)*. Ensayo clínico de fase IV, doble ciego, patrocinado por la Universidad de Chicago en colaboración con *Hospira*, que buscaba comparar la efectividad y seguridad de propofol vs dexmedetomidina para la sedación prolongada (> 24 horas) en pacientes con ventilación mecánica en UCI. Comienzo del estudio: setiembre del 2009.



Ensayo clínico no publicado:

- ClinicalTrials.gov ID: NCT00886275. *Comparing the effect of dexmedetomidine with midazolam on sedation, oxidative, stress, and microcirculation in intensive care unit* Ensayo clínico de fase IV, doble ciego, patrocinado por el *National Taiwan University Hospital*, que buscaba comparar los efectos de dexmedetomidina y midazolam en el requerimiento de analgésicos, el parámetro de destete, el estado hemodinámico, el tiempo hasta la extubación, la incidencia de delirio y la duración de la estancia en la UCI, el estado de estrés oxidativo y la microcirculación, en pacientes con ventilación mecánica en UCI. Comienzo del estudio: julio del 2010.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Devlin et al., 2018 - “*Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*” (Devlin et al. 2018)

Es una guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento del dolor, agitación/sedación, delirio, inmovilidad y interrupción de sueño en pacientes adultos en UCI elaborado por el ACCM. El ACCM utilizó la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* para medir la calidad de la evidencia



y fuerza de las recomendaciones. Dos de los 34 autores de esta guía declararon haber recibido financiamiento por parte de *Hospira*, la compañía farmacéutica que distribuye dexmedetomidina fuera de Europa. Para la revisión de la literatura se utilizaron cinco bases de datos electrónicas desde 1990 hasta octubre del 2015; se realizó una revisión general del contenido en enero del 2017.

En la sección de **Selección del agente sedante**, los autores manifiestan que, en comparación con la versión preliminar de la guía publicada en el 2013, en esta guía se opta por separar las recomendaciones según el tipo de paciente crítico. Al respecto, se señala que los pacientes electivos de cirugía cardíaca difieren de los pacientes críticos médicos y quirúrgicos, cuyo perfil de admisión rara vez es electivo y cuya estadía en UCI y duración de la ventilación mecánica son más prolongadas, en consecuencia, en la guía se describen dos subsecciones, una para pacientes ventilados mecánicamente después de la cirugía cardíaca, y otra para pacientes médicos y quirúrgicos en ventilación mecánica. Y dado que en la pregunta PICO se contemplan ambas poblaciones, las recomendaciones para cada una se describen a continuación.



Pacientes sometidos a cirugía cardíaca



Recomendación: *“Sugerimos usar propofol sobre una benzodiazepina [midazolam y lorazepam] para la sedación en adultos con ventilación mecánica después de una cirugía cardíaca (recomendación condicional, evidencia de baja calidad)”*.

Aquí es importante notar que la recomendación no contempla la evaluación del uso de dexmedetomidina en la población de pacientes ventilados mecánicamente después de la cirugía cardíaca. En consecuencia, se infiere que el ACCM no recomienda su uso en este tipo de pacientes, en quienes sugiere el uso del propofol en lugar del midazolam.

Pacientes médicos y quirúrgicos en ventilación mecánica

Recomendación: *“Sugerimos usar propofol o dexmedetomidina en lugar de las benzodiazepinas para la sedación en adultos críticamente enfermos con ventilación mecánica (recomendación condicional, evidencia de baja calidad)”*.

Una recomendación condicional a favor o en contra de una intervención implica que los beneficios de la intervención probablemente superan los riesgos (o viceversa), pero que los miembros del equipo elaborador de la guía no confían en la calidad de la evidencia.

Como consideraciones, cabe señalar que en el análisis de las benzodiazepinas se combinó los estudios con midazolam y lorazepam, lo que difiere a nuestro comparador de



interés que incluye solo midazolam. También es importante señalar que, en la evaluación los autores consideraron como clínicamente significativo un tiempo más corto para una sedación ligera de al menos 4 horas y un tiempo hasta la extubación de al menos 8-12 horas, esto es, un turno de enfermería.

Dexmedetomidina versus Benzodiazepinas

En la guía se indica que la evidencia utilizada en la comparación dexmedetomidina vs benzodiazepinas procedió de cinco ECA (n = 1052) (Riker et al. 2009; Pandharipande et al. 2007; Srivastava et al. 2014; Jakob et al. 2012; MacLaren et al. 2015) que evaluaron la duración de la ventilación mecánica; tres estudios (n=969) que evaluaron la duración de la estancia en UCI (Riker et al. 2009; Pandharipande et al. 2007; Jakob et al. 2012), y cuatro ECA (n = 1007) (Riker et al. 2009; Pandharipande et al. 2007; Jakob et al. 2012; Xu, Wang, and Shi 2012) que evaluaron la prevalencia del delirio.

Con respecto a los estudios evaluados, cuatro de seis artículos no fueron considerados como parte de la evidencia del presente dictamen por tratarse de una población con lesiones cerebrales primarias (Srivastava et al. 2014), por reportarse en idioma chino (Xu, Wang, and Shi 2012), por presentar un riesgo de sesgo alto o incierto (MacLaren et al. 2015), o por evaluar los efectos de dexmedetomidina vs lorazepam (Pandharipande et al. 2007). Los demás estudios (Riker et al. 2009; Jakob et al. 2012) si fueron considerados en el presente documento.

Según los autores, el estudio con el riesgo de sesgo más bajo (n = 366), *Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam* (SEDCOM), tuvo el mayor beneficio en torno al tiempo hasta la extubación (DM, -1.90 d; IC95 %, -2.32 a -1.48) y el delirio (RR, 0.71; IC95 %, 0.61–0.83) con dexmedetomidina en comparación con una infusión de benzodiazepina, e influyó cómo se calificó la evidencia al desarrollar esta recomendación (Riker et al. 2009).

Se menciona además que, aunque el estudio de Xu et al., (Xu, Wang, and Shi 2012) también mostró una reducción del delirio con el uso de dexmedetomidina, y el estudio *Dexmedetomidine Versus Midazolam for Continuous Sedation in the ICU* (MIDEX) (Jakob et al. 2012) demostró una duración más corta de la ventilación mecánica con dexmedetomidina sobre una infusión de benzodiazepina, el análisis combinado de todos los estudios evaluados no mostró un beneficio significativo de dexmedetomidina en comparación con una infusión de benzodiazepina para la duración de la ventilación mecánica (DM, -0.71 d; IC95 %, -1.87 a 0.45; baja calidad), la duración de la estancia en UCI (DM, -0.23 d; IC95 %, -0.57 a 0.11; baja calidad), y el riesgo de delirio (RR, 0.81; IC95 %, 0.60–1.08; baja calidad).





Los autores también señalan que el estudio MIDEX (Jakob et al. 2012), en el que el delirio se evaluó solo una vez 48 horas después de la interrupción de la sedación, no mostró mejoras en el delirio con dexmedetomidina, y que además, los estudios SEDCOM (Riker et al. 2009) y *Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction* (MENDS) (Pandharipande et al. 2007) demostraron una mayor incidencia de cardiopatía en el grupo de dexmedetomidina.

De este modo, los miembros del panel consideraron que las consecuencias deseables del uso de dexmedetomidina probablemente superaban cualquier consecuencia indeseable y, por lo tanto, emitió una recomendación condicional que favoreció el uso de dexmedetomidina sobre una benzodiazepina.



Dexmedetomidina versus Propofol



En la guía se menciona que la evidencia utilizada en la comparación propofol vs dexmedetomidina procedió de tres ECA (n=850) que evaluaron el tiempo hasta la extubación y cuyo resultado no mostró diferencias en este desenlace (Srivastava et al. 2014; Jakob et al. 2012; Herr, Sum-ping, and England 2003). El estudio de Jakob forma parte de la evidencia analizada en el presente dictamen, mientras que el estudio de Herr fue excluido por presentar un riesgo de sesgo alto o incierto y el estudio de Srivastava por la razón descrita previamente.

Sobre el estudio *Propofol Versus Dexmedetomidine for Continuous Sedation in the ICU* (PRODEX) (Jakob et al. 2012), los autores señalan que este mostró una disminución en la incidencia del delirio con dexmedetomidina únicamente en un punto en el tiempo, esto es, 48 horas después del cese de la sedación (Jakob et al. 2012). También refieren que los pacientes pudieron comunicarse más eficazmente si estaban sedados con dexmedetomidina en comparación con propofol (Jakob et al. 2012), y que no se informaron diferencias en la bradicardia o hipotensión entre pacientes sedados con estos agentes sedantes (Jakob et al. 2012).

Los autores valoraron que, en general, hubo evidencia de baja calidad para los desenlaces evaluados, con un beneficio moderado observado (tiempo reducido para la sedación ligera y la extubación) cuando se compararon propofol y dexmedetomidina con benzodiazepinas, y que no se observaron diferencias importantes en los resultados entre propofol y dexmedetomidina. Como se informó en estos estudios, el daño asociado con propofol o dexmedetomidina se consideró mínimo y no clínicamente significativo.

En cuanto a la costo-efectividad, los autores consideraron que esta fue incierta, ya que los costos de adquisición de propofol y dexmedetomidina ahora son más bajos que cuando



se estudiaron inicialmente. Además, explicaron que el costo de adquisición de estos agentes varía ampliamente en el mundo, lo que dificulta la generalización de la costo-efectividad.

De este modo, y considerando que dexmedetomidina no debe usarse cuando se requiere una sedación profunda (con o sin bloqueo neuromuscular), los miembros del panel concluyeron que las consecuencias deseables e indeseables del uso de propofol vs dexmedetomidina estaban equilibradas; por lo tanto, emitieron una recomendación condicional para usar cualquiera de los dos agentes para la sedación de adultos en estado crítico. Al respecto, mencionaron que la implementación probablemente dependa de la disponibilidad del medicamento y su costo asociado en las instituciones individuales.



Adicionalmente, se describe la recomendación elaborada respecto al tratamiento farmacológico para el delirio. Al respecto, en la guía se señala lo siguiente:

Tratamiento del delirio

Dexmedetomidina



Recomendación: *“Sugerimos el uso de dexmedetomidina para el delirio en adultos con ventilación mecánica en los que la agitación impide el destete/extubación (recomendación condicional, evidencia de baja calidad)”.*

Los autores indican que el único ECA utilizado para evaluar el papel de dexmedetomidina como un tratamiento para la agitación que impide la liberación del ventilador en pacientes con delirio tamizó 21,500 pacientes intubados de 15 UCI para enrolar a los 71 pacientes del estudio y se suspendió tempranamente porque su financiamiento (por parte del fabricante de dexmedetomidina) se había agotado (Reade et al. 2016). Este estudio no fue considerado en el presente dictamen por evaluar los efectos de dexmedetomidina vs el placebo y no vs uno de los comparadores de interés.

Sobre el estudio refieren que, aunque dexmedetomidina (vs placebo) se asoció con un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en las horas sin ventilador en los primeros 7 días después de la aleatorización del estudio (DM, 17.3 hr; IC95 %, 4.0–33.2; calidad muy baja), su uso no afectó la duración de la estancia en UCI o en los hospitales, o el lugar de destino del paciente al alta hospitalaria. Resaltaron además que los pacientes de este estudio no recibieron comúnmente opioides; en consecuencia, es probable que parte de la agitación se haya debido al dolor.



De este modo, los miembros del panel consideraron que las consecuencias deseables del uso de dexmedetomidina en pacientes con ventilación mecánica en UCI y agitación que dificultan el destete/la extubación superan las posibles consecuencias indeseables asociadas con su uso; por lo tanto, emitieron una recomendación condicional que apoya su uso en esta población. También refirieron que el papel de dexmedetomidina en pacientes con delirio sin agitación o que tienen una agitación que no impide la liberación del ventilador no está claro. Sin embargo, dado que esta recomendación no contempla los efectos de dexmedetomidina frente a nuestros comparadores de interés, para efectos del presente dictamen se tomaron en cuenta las recomendaciones descritas en la sección *Selección del agente sedante*, basadas en evidencia científica que responde a la pregunta PICO del presente dictamen.



Respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO, se destacan las siguientes tres conclusiones de especial interés para nuestro dictamen: 1) que la evidencia revisada sugiere que propofol es la mejor opción en pacientes adultos con ventilación mecánica después de una cirugía cardiaca en UCI, 2) que la evidencia conjunta sugiere que dexmedetomidina no ofrece un beneficio adicional clínicamente relevante en comparación al propofol en pacientes adultos médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI, 3) que si bien se realiza una recomendación condicional a favor de dexmedetomidina en comparación con las benzodiazepinas (incluyendo midazolam) en los pacientes médicos y quirúrgicos, la evidencia conjunta no muestra diferencias estadísticamente significativas en torno a los desenlaces de eficacia considerados en la pregunta PICO: tiempo hasta la extubación, duración de la estancia en UCI, y riesgo de delirio, 4) que al ser considerados similares, la selección del agente sedante (dexmedetomidina o propofol) en pacientes médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI depende de la disponibilidad del medicamento en las instituciones.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium (SMC), 2012 – “Dexmedetomidine 100 micrograms/mL concentrate for solution for infusion (Dexdor®). SMC No. (784/12)” (SMC 2012)

La SMC formuló una recomendación a favor del uso de dexmedetomidina para su uso dentro del sistema de salud de Escocia para la siguiente indicación: sedación de pacientes adultos en UCI que requieren un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a la Escala RASS 0 a -3). Como sustento, y basado principalmente en la evidencia procedente de dos ECA, el SMC mencionó que dexmedetomidina no fue inferior a propofol ni a midazolam en el

porcentaje de tiempo dentro del rango de sedación objetivo en pacientes en UCI. Además, señaló que la duración de la ventilación mecánica fue numéricamente más corta con dexmedetomidina que con propofol y significativamente más corta que con midazolam.

Los estudios pivotaes PRODEX (dexmedetomidina vs propofol) (n=498) y MIDEX (dexmedetomidina vs midazolam) (n=500) (Jakob et al. 2012) fueron dos ECA, doble ciego y de fase III diseñados primero para determinar la no inferioridad (con un margen del 15 %) de dexmedetomidina vs propofol o midazolam en términos de mantener una profundidad de sedación objetivo, y luego para determinar la superioridad en términos de duración de la ventilación mecánica, en pacientes adultos con ventilación mecánica invasiva en UCI quienes requerían sedación leve a moderada por más de 24 horas. En la evaluación se menciona que en ambos se encontró que dexmedetomidina no fue inferior al comparador activo (propofol o midazolam) en términos de tiempo dentro del rango de sedación objetivo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dexmedetomidina y propofol en la duración de la ventilación mecánica, aunque la duración fue numéricamente más corta en el grupo de dexmedetomidina. La duración de la ventilación mecánica fue significativamente más corta en dexmedetomidina en comparación con el grupo de midazolam (análisis post-hoc *Gehan-Wilcoxon*, $p=0.03$). Además, hubo una mayor tasa de interrupción en el grupo de dexmedetomidina de cada estudio y las diferencias debidas a la falta de eficacia fueron significativas (dexmedetomidina: 14 % (36/251), propofol: 5.3 % (13/247), $p<0.001$; dexmedetomidina: 9.2 % (23/249), midazolam: 4 % (10/250), $p=0.02$). El uso de la medicación de rescate de primera línea para la sedación fue mayor en el grupo asignado a dexmedetomidina que en el grupo asignado a propofol (73 % y 64 %, respectivamente, $p=0.054$). En ambos estudios, la duración del seguimiento se limitó a 45 días, lo cual es insuficiente para permitir que se evalúen los efectos a largo plazo del uso en UCI (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático). Cabe mencionar que dexmedetomidina se asoció numéricamente, pero no siempre de forma estadísticamente significativa, a duraciones más cortas de ventilación mecánica y estancia en UCI. Los eventos adversos más comunes con dexmedetomidina fueron hipotensión, hipertensión y bradicardia.

Adicionalmente, se citó otro ECA doble ciego, de fase IV (SEDCOM) (Riker et al. 2009) que comparó la efectividad y seguridad de dexmedetomidina con midazolam en 366 pacientes en UCI con ventilación mecánica quienes requerían sedación leve (puntuación RASS -2 a 1) por más de 24 horas. En relación al estudio, se señala que, si bien este mostró que dexmedetomidina puede asociarse con menos delirio comparado con midazolam, los estudios pivotaes (PRODEX y MIDEX) no informaron diferencias entre dexmedetomidina y el propofol o el midazolam en la incidencia del delirio como evento adverso.

Sin embargo, lo que definió la decisión de aprobación de dexmedetomidina fueron las comparaciones económicas proporcionadas por la compañía *Orion Pharma*. Los resultados se presentaron como análisis de minimización de costos, asumiendo que no existen diferencias en los años de vida ajustados por la calidad (AVAC), y como análisis de costo-utilidad. Con respecto a la comparación dexmedetomidina vs propofol, el análisis de costo-minimización mostró que dexmedetomidina producía una reducción en el costo equivalente a £ 1,479.00 libras esterlinas, mientras que el análisis de costo-utilidad mostró que los pacientes tratados con dexmedetomidina ganaban 0.001 AVAC durante 45 días y ahorran al proveedor de la atención médica aproximadamente £ 1,479.00. Con respecto a la comparación dexmedetomidina vs midazolam, el análisis de costo-minimización mostró que dexmedetomidina producía una reducción en el costo equivalente a £ 2,143.00 libras esterlinas, mientras que el análisis de costo-utilidad mostró que los pacientes tratados con dexmedetomidina ganaban 0.002 AVAC durante 45 días y ahorran al proveedor de la atención médica aproximadamente £ 2,143.00. Cabe mencionar, que la principal variable que afectó el análisis de costos a favor de dexmedetomidina fue la duración de la ventilación mecánica en UCI. Por otro lado, se debe señalar que los costos de los medicamentos considerados para el análisis en el contexto escocés fueron los siguientes: dexmedetomidina: £ 31.00 a 188.00 por 24 horas, propofol: £ 10.00 a 131.00 por 24 horas, y midazolam: £ 4.00 a 24.00 por 24 horas. De este modo, al considerar que dexmedetomidina era un medicamento costo-efectivo en comparación al propofol y el midazolam, el SMC aprobó su uso en nuestra población de interés.

Esta decisión de aprobación guiada principalmente por una comparación económica que favorece a dexmedetomidina no es transferible a nuestro contexto por las siguientes razones: 1) según los datos proporcionados por el SMC, el costo de dexmedetomidina puede exceder hasta 8 veces el costo de su comparador, mientras que para el contexto de EsSalud, se estima que el costo de dexmedetomidina puede exceder hasta 25 veces el costo de su comparador, 2) el análisis económico del SMC, realizado por la compañía farmacéutica que produce dexmedetomidina, muestran un efecto sustancial (mayor a 1 día) sobre la duración de la ventilación mecánica a favor de dexmedetomidina respecto a sus comparadores, sin embargo, los resultados de la evidencia revisada por el SMC, al menos para la comparación con propofol, muestran lo contrario, que no existieron diferencias estadísticamente significativas en esta variable.

Finalmente, respecto a la información de importancia para la pregunta PICO de interés, esta ETS nos permite plantear, en base a la evidencia procedente de los estudios PRODEX y MIDEX, que no existen diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y propofol en la duración de la ventilación mecánica, pero que esta es más corta con dexmedetomidina en comparación con midazolam (análisis post-hoc





Gehan-Wilcoxon, $p=0.03$). Tampoco se reportaron diferencias en relación a la duración de la estancia en UCI. Además, es importante resaltar que existió una mayor tasa de interrupción con dexmedetomidina en ambos estudios pivotaes y que las diferencias debidas a la falta de eficacia fueron estadísticamente significativas, lo que crea incertidumbre en relación a la eficacia de dexmedetomidina como agente sedante. Con respecto al efecto de dexmedetomidina sobre la incidencia del delirio, se reportaron resultados inconsistentes con los hallazgos del estudio SEDCOM, por lo que existe incertidumbre en relación a este desenlace. Los tres estudios incluidos en la revisión del SMC forman parte de la evidencia incluida en el presente dictamen.



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014 – “Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety” (CADTH 2014)



Mediante este documento la CADTH realiza una revisión de la evidencia en relación a la eficacia y seguridad de dexmedetomidina en pacientes en UCI. La pregunta de investigación formulada por la CADTH difiere a la nuestra en que incluyó pacientes pediátricos y pacientes con ventilación mecánica no invasiva, y comparó dexmedetomidina con otras intervenciones que no son parte de la presente evaluación como morfina, lorazepam, haloperidol o placebo. La búsqueda de literatura se limitó a documentos publicados hasta diciembre del 2013.

Los estudios identificados en la búsqueda incluyeron una revisión sistemática (Mo and Zimmermann 2013), cuatro revisiones sistemáticas con meta-análisis (Fraser et al. 2013; Xia et al. 2013; Lin et al. 2012; Tan and Ho 2010), y cinco ECA doble ciego publicados en seis artículos (Aydogan et al. 2013; MacLaren et al. 2015; Prasad, Simha, and Jagadeesh 2012; Huang et al. 2012; Mirski et al. 2010; Goodwin et al. 2013). Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en su revisión forma parte de la evidencia incluida en el presente dictamen (MacLaren et al. 2015). Las cinco revisiones sistemáticas fueron excluidas por estar desactualizadas y los seis artículos de ECA fueron excluidos por tratarse de pacientes pediátricos (Aydogan et al. 2013) o con ventilación mecánica no invasiva (Huang et al. 2012) o con lesiones cerebrales primarias (Mirski et al. 2010; Goodwin et al. 2013), por presentar un riesgo de sesgo alto o incierto (MacLaren et al. 2015), o por comparar el efecto de dexmedetomidina con un comparador no considerado en la pregunta PICO (Prasad, Simha, and Jagadeesh 2012).

En líneas generales, los resultados de la CADTH mostraron inconsistencia entre los estudios en la mayoría de los desenlaces de relevancia evaluados. La evidencia revisada mostró que el uso de dexmedetomidina se asoció con una disminución de la estancia en

UCI y un periodo más corto de la ventilación mecánica; sin embargo, se asoció con mayores tasas de bradicardia que los comparadores.

Duración de la estancia en UCI

La estancia en UCI se informó en los cuatro meta-análisis (Fraser et al. 2013; Xia et al. 2013; Lin et al. 2012; Tan and Ho 2010) y dos ECA (Aydogan et al. 2013; Huang et al. 2012). Tres meta-análisis (Fraser et al. 2013; Xia et al. 2013; Tan and Ho 2010) y el ECA de Huang (Huang et al. 2012) informaron diferencias estadísticamente significativas a favor de dexmedetomidina respecto a sus comparadores, mientras que el meta-análisis de Lin (Lin et al. 2012) y el ECA de Aydogan (Aydogan et al. 2013) no reportaron diferencias estadísticamente significativas. La diferencia en la estancia en UCI entre dexmedetomidina y los comparadores osciló entre 0.5 y 1.5 días.

Duración de la ventilación mecánica

La duración de la ventilación mecánica se informó en cuatro meta-análisis (Fraser et al. 2013; Xia et al. 2013; Lin et al. 2012; Tan and Ho 2010) y dos ECA (Prasad, Simha, and Jagadeesh 2012; Huang et al. 2012). Los meta-análisis de Frazer (Fraser et al. 2013) y Lin (Lin et al. 2012) y los ECA de Prasad y Huang informaron diferencias estadísticamente significativas a favor de dexmedetomidina respecto a los grupos comparadores, mientras que los meta-análisis de Tan (Tan and Ho 2010) y Xia (Xia et al. 2013) no reportaron diferencias estadísticamente significativas. La diferencia en la duración de la ventilación mecánica osciló entre 2 horas y 1.8 días.

Mortalidad

La mortalidad se evaluó en los cuatro meta-análisis (Fraser et al. 2013; Xia et al. 2013; Lin et al. 2012; Tan and Ho 2010); ninguno mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de la mortalidad entre dexmedetomidina y los comparadores.

Delirio

La incidencia del delirio se evaluó en los cuatro meta-análisis (Fraser et al. 2013; Xia et al. 2013; Lin et al. 2012; Tan and Ho 2010), la revisión sistemática (Mo and Zimmermann 2013) y cuatro ECA (Aydogan et al. 2013; MacLaren et al. 2015; Huang et al. 2012; Mirski et al. 2010). Dos meta-análisis (Xia et al. 2013; Lin et al. 2012) reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de dexmedetomidina respecto a los comparadores (RR, 0.40 y 0.36, respectivamente), mientras que los meta-análisis de Frazer (Fraser et al. 2013) y Tan (Tan and Ho 2010) no reportaron diferencias estadísticamente significativas.



La revisión sistemática de Mo (Mo and Zimmermann 2013) informó que la incidencia del delirio no fue estadísticamente diferente entre dexmedetomidina y los comparadores en seis ensayos, y fue significativamente más baja con dexmedetomidina que con midazolam o propofol en dos estudios. El ECA de Aydogan (Aydogan et al. 2013) informó tasas significativamente más bajas de delirio con dexmedetomidina que con midazolam (12.5 % vs 31.3 %), mientras que los ECA de MacLaren (MacLaren et al. 2015) y Huang (Huang et al. 2012) no reportaron diferencias estadísticamente significativas. Además, el ECA de Mirski (Mirski et al. 2010) informó un caso de delirio pero no identificó en qué grupo se reportó este caso.



Bradicardia



La bradicardia se informó en tres meta-análisis (Xia et al. 2013; Lin et al. 2012; Tan and Ho 2010) y tres ECA (Aydogan et al. 2013; MacLaren et al. 2015; Huang et al. 2012). Un meta-análisis (Lin et al. 2012) informó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de bradicardia en contra de dexmedetomidina respecto a sus comparadores (RR, 2.08), mientras que los otros dos meta-análisis (Xia et al. 2013; Tan and Ho 2010) no mostraron diferencias en el riesgo de bradicardia. Además, los tres ECA (Aydogan et al. 2013; MacLaren et al. 2015; Huang et al. 2012) informaron una mayor tasa de bradicardia con dexmedetomidina que con midazolam (18.2 % vs 0 %), pero solo el estudio de Huang (Huang et al. 2012) reportó una diferencia estadísticamente significativa.

Entre las principales limitaciones de esta ETS se encuentra la falta de consideración en el análisis de la condición médica que motivó el ingreso a UCI y de los factores asociados con el manejo de la sedación, como la dosis y los protocolos de administración. Cabe mencionar que la condición médica del paciente puede afectar los desenlaces clínicos como la duración de la estadía en UCI y la duración de la ventilación mecánica. De igual manera, la variación de los regímenes y protocolos de sedación pueden afectar los resultados reportados de manera conjunta. Debido a ello, los resultados del análisis realizado por CADTH deben ser interpretados con precaución.

Con respecto a la aplicabilidad de estos resultados para responder nuestra PICO de interés, es de notar que la información revisada por la CADTH no fue específica para la población y las comparaciones de interés. De hecho, observamos que los estudios incluidos en la evaluación reportaron resultados sobre la eficacia y seguridad de dexmedetomidina en comparación con un grupo de intervenciones que incluyeron medicamentos que no forman parte de esta evaluación. Además, no existieron restricciones en cuanto a la población evaluada, por lo que se incluyeron estudios realizados en pacientes pediátricos y pacientes con ventilación mecánica no invasiva, lo

cual difiere a nuestra población de interés. En consecuencia, los hallazgos generales de la CADTH no responden directamente a nuestra pregunta PICO.

Así, esta ETS muestra que la evidencia publicada hasta diciembre de 2013 es inconsistente en relación con los desenlaces clínicamente relevantes, lo que puede deberse a los diversos subgrupos de poblaciones e intervenciones incluidos en el análisis. Esta evidencia si bien puede considerarse como antecedente importante, no responde directamente a nuestra pregunta PICO, y dado que también evalúa grupos de pacientes que no forman parte del presente dictamen, no es adecuado extrapolar sus resultados a nuestra población de interés.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, 2014 – “Efectividad y seguridad del clorhidrato de dexmedetomidina comparado con midazolam, lorazepam, propofol y ketamina para pacientes que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos” (Martínez Soto, Vanegas Escamilla, and Perea 2014)

Esta evaluación de tecnología tuvo como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de dexmedetomidina en pacientes que requieren sedación en UCI. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, publicados entre el 2010 y el 2014. Los desenlaces evaluados fueron estancia en unidad de cuidados intensivos, tiempo hasta la extubación, mortalidad, delirio y bradicardia. A diferencia de nuestra pregunta PICO, la pregunta de investigación formulada por el IETS incluyó pacientes pediátricos y otros comparadores que no forman parte del presente dictamen, como lorazepam y ketamina.

Los resultados de la evaluación del IETS están basados en la RS-MA de Tan et al., que incluye 24 ECA y 2419 pacientes críticamente enfermos. Esta publicación fue seleccionada por tener una calificación de la evidencia alta (puntaje 9/11), basado en la evaluación realizada por el equipo del IETS utilizando la herramienta AMSTAR. La calidad de la evidencia utilizando la metodología GRADE fue moderada. Esta revisión no fue incluida en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen por existir RS-MA más actualizadas.

La RS-MA de Tan comparó diferentes tipos de agentes sedantes en UCI frente a dexmedetomidina. Los comparadores utilizados para realizar el meta-análisis fueron placebo, lorazepam, midazolam, propofol, morfina y haloperidol. Los resultados mostraron que el uso de dexmedetomidina estaba asociado con una reducción significativa de la estancia en UCI (DM -0.48 días, IC95 % -0.18 a -0.78, p = 0.002), sin tener efecto en la



duración de la ventilación mecánica. También se asoció con un incremento en el riesgo de bradicardia que requirió intervención cuando se usó una dosis de carga o mantenimiento mayor a $0.7\mu\text{kg/hr}$ (RR 7.3, IC95 % 1.73 – 30.81, $p=0.007$). No se observaron diferencias en otros desenlaces de interés como mortalidad, delirio, hipotensión, auto extubación, infarto del miocardio o fibrilación auricular. Basándose en esta evidencia, el IETS emite una sugerencia a favor del uso de dexmedetomidina en pacientes que requieren sedación en UCI. Al mismo tiempo, menciona que la evidencia es limitada para generalizar el uso de dexmedetomidina en todos los pacientes que ingresan a UCI y que su uso debería limitarse poblaciones similares a la de los estudios incluidos debido a la variabilidad clínica que estos presentan.



Al igual que la ETS realizada por la CADTH, la ETS del IETS representa evidencia indirecta para responder a nuestra pregunta PICO, pues evalúa los efectos de dexmedetomidina en comparación a un conjunto de intervenciones que no forman parte del presente dictamen, como placebo, lorazepam, morfina y haloperidol. De este modo, los efectos observados con dexmedetomidina no necesariamente reflejan el verdadero efecto atribuido a su uso en comparación con los sedantes tradicionales de interés, esto es, midazolam y propofol. A su vez, es importante recalcar que la RS-MA incluida en la evaluación del IETS representa una revisión desactualizada, que incluye ECA publicados hasta diciembre del 2009, excluyendo de este modo estudios relevantes para responder a nuestra pregunta PICO, como los estudios pivotaes PRODEX y MIDEX publicados en el 2012. Por ello, los resultados de esta evaluación deben ser interpretados con cautela, en vista de la disponibilidad de evidencia más actualizada que permite responder directamente a nuestra pregunta PICO en cuestión.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS CON META-ANÁLISIS

Cruickshank et al., 2016 – “Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review” (Cruickshank et al. 2016)



Esta evaluación forma parte del programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del NIHR del Reino Unido. El objetivo fue realizar una revisión sistemática de ECA para evaluar los efectos comparativos de los agonistas alfa-2 (dexmedetomidina y clonidina) y propofol o benzodiazepinas (midazolam y lorazepam) en adultos con ventilación mecánica ingresados en UCI. En relación a los conflictos de interés, uno de los nueve autores de la revisión declaró ser speaker y haber recibido financiamiento por parte del fabricante de dexmedetomidina, *Orion Pharma*. La última búsqueda sistemática se realizó en noviembre del 2014. El riesgo de sesgo de los ECA fue evaluado con la herramienta Cochrane.

La población considerada para esta evaluación fue adultos críticamente enfermos ingresados en UCI que requieren ventilación mecánica. Las personas con lesiones cerebrales primarias, como traumatismo o sangrado/infarto intracerebral, no se consideran adecuadas para su inclusión, ya que sus condiciones clínicas requieren un manejo muy específico y, a menudo, un nivel más profundo de sedación.

En total, se incluyeron 18 ECA, 17 de los cuales compararon dexmedetomidina con propofol o benzodiazepinas (midazolam o lorazepam). Nueve ECA (n=1134) compararon dexmedetomidina con propofol (Abdulatif et al. 2004; Corbett et al. 2005; Elbaradie, El Mahalawy, and Solyman 2004; Herr, Sum-ping, and England 2003; Memiş, Kargi, and Sut 2009; Shah et al. 2014; Tasdogan et al. 2009; Venn and Grounds 2001; Jakob et al. 2012), 4 ECA (n=939) con midazolam (Esmoğlu et al. 2009; MacLaren et al. 2015; Riker et al. 2009; Jakob et al. 2012), 1 ECA (n=118) con propofol y midazolam (tres brazos de tratamiento) (Maldonado et al. 2009), 2 ECA (n=122) con el tratamiento estándar (propofol y/o midazolam) (Ruokonen et al. 2009; Shehabi et al. 2013) y 1 ECA (n=106) con lorazepam (Pandharipande et al. 2007). Seis ECA evaluaron dexmedetomidina en pacientes ingresados en UCI después de una cirugía electiva (Maldonado et al. 2009; Corbett et al. 2005; Elbaradie, El Mahalawy, and Solyman 2004; Herr, Sum-ping, and England 2003; Shah et al. 2014; Venn and Grounds 2001), mientras que los ensayos restantes incluyeron pacientes generales en UCI. Además, nueve ECA declararon financiamiento por los fabricantes de dexmedetomidina y los ocho restantes no reportaron explícitamente la fuente del financiamiento.

Los ensayos variaron considerablemente con respecto a la población clínica, tipo de comparadores, dosis de agentes sedantes, medidas de desenlaces y duración del seguimiento. En general, el riesgo de sesgo fue alto o incierto, y pocos ensayos cegaron a los investigadores. Del total de los ECA incluidos, solo cuatro se consideraron con bajo riesgo de sesgo; estos fueron los estudios PRODEX (dexmedetomidina vs propofol), MIDEX (dexmedetomidina vs midazolam), SEDCOM (dexmedetomidina vs midazolam) y MENDS (dexmedetomidina vs lorazepam) (Jakob et al. 2012; Riker et al. 2009; Pandharipande et al. 2007). La mayoría de ensayos tuvo un seguimiento de corta duración (24 a 72 horas).

Como los pacientes ingresados en UCI después de la cirugía electiva representan un tipo distinto de población (corta duración de sedación y ventilación mecánica y una menor tasa de mortalidad), se consideró inadecuado combinar los ECA que incluyeron estos pacientes con los pacientes críticamente enfermos en UCI. Debido a ello, el meta-análisis se realizó con la información de los ECA en pacientes generales en UCI, mientras que la información de los ECA en pacientes después de la cirugía electiva se resumió narrativamente. Los resultados se reportaron como riesgo relativo (RR) para las variables

cualitativas y como diferencia de medias (DM) para las variables cuantitativas, utilizando el modelo de efectos aleatorios.

Pacientes generales en UCI

En cuanto a la comparación general de dexmedetomidina vs propofol o benzodiazepinas, los autores concluyeron que esta podría ser efectiva en la reducción de la duración de la estancia en UCI y el tiempo hasta la extubación. Además, mencionaron que el riesgo de bradicardia fue mayor entre los pacientes tratados con dexmedetomidina, pero que este no tuvo impacto en la mortalidad. También refirieron que no hubo pruebas claras de que dexmedetomidina sea superior a otros agentes sedantes para reducir el riesgo de delirio. Sin embargo, para fines del presente dictamen a continuación se reportan los resultados del meta-análisis para la comparación dexmedetomidina vs propofol y dexmedetomidina vs midazolam. Para las variables cuantitativas (duración de la ventilación mecánica, duración de la estancia en la UCI, tiempo hasta a la extubación), se presentan los resultados con imputación de datos (asignación de valores sustitutos para datos faltantes).

- **Mortalidad**

- Propofol: 3 ECA, n=578, RR 0.86, IC95 % 0.60 a 1.23, I²=0 %; p=0.41.
- Midazolam: 3 ECA, n=889, RR 1.11, IC95 % 0.82 a 1.50, I²=22 %; p=0.50.

- **Duración de la ventilación mecánica (días)**

Con imputación de datos

- Propofol: 2 ECA, n=535, DM 0.84, IC95 % 0.11 a 1.57, I²=0 %; p=0.02. A favor de propofol.
- Midazolam: 1 ECA, n=500, DM -0.88, IC95 % -2.65 a 0.88; p=0.33.

- **Duración de la estancia en UCI (días)**

Con imputación de datos

- Propofol: 3 ECA, n=568, DM -0.40, IC95 % -1.41 a 0.61, I²=8%; p=0.44.
- Midazolam: 3 ECA, n=906, DM -1.86, IC95 % -2.71 a -1.01, I²=21%; p<0.0001¹.
A favor de dexmedetomidina.

- **Tiempo hasta la extubación (días)**

Con imputación de datos

¹ Interpretar con precaución dado que se utilizaron datos sustitutos de medias cuando estas no fueron reportadas en los estudios. Los resultados de este análisis no son consistentes con los reportados en los estudios individuales.



- Propofol: 1 ECA, n=498, DM -1.83, IC95 % -3.06 a -0.59; $p=0.004^2$. A favor de dexmedetomidina.
- Midazolam: 2 ECA, n=866, DM -1.86, IC95 % -2.83 a -0.89, $I^2=0\%$; $p=0.0002^2$. A favor de dexmedetomidina.

- **Incidencia de delirio**

- Propofol: 1 ECA, n=493, RR 0.50, IC95 % 0.26 a 0.98; $p=0.04$. A favor de dexmedetomidina.
- Midazolam: 3 ECA, n=886, RR 0.71, IC95 % 0.61 a 0.82, $I^2=0\%$; $p<0.00001^3$. A favor de dexmedetomidina.

- **Bradicardia**

- Propofol: 1 ECA, n=493, RR 1.29, IC95 % 0.79 a 2.10; $p=0.32$.
- Midazolam: 3 ECA, n=886, RR 1.94, IC95 % 1.20 a 3.13, $I^2=56\%$; $p=0.006$. En contra de dexmedetomidina.

- **Hipotensión**

- Propofol: 1 ECA, n=493, RR 0.97, IC95 % 0.62 a 1.53; $p=0.91$.
- Midazolam: 3 ECA, n=886, RR 1.41, IC95 % 0.90 a 2.22, $I^2=76\%$; $p=0.14$.

- **Hipertensión**

- Propofol: 1 ECA, n=493, RR 1.41, IC95 % 0.96 a 2.07; $p=0.08$.
- Midazolam: 2 ECA, n=863, RR 1.00, IC95 % 0.82 a 1.22, $I^2=0\%$; $p=0.99$.

- **Taquicardia**

- Propofol: 1 ECA, n=493, RR 1.72, IC95 % 1.12 a 2.65; $p=0.01$. En contra de dexmedetomidina.
- Midazolam: 3 ECA, n=886, RR 0.71, IC95 % 0.47 a 1.07, $I^2=60\%$; $p=0.10$.

Pacientes después de la cirugía electiva

No se reportaron diferencias entre dexmedetomidina comparado con propofol o midazolam en mortalidad, duración de la ventilación mecánica, hipotensión, bradicardia y tiempo hasta la extubación. En un ensayo, en el que los pacientes fueron sedados después de la cirugía electiva de injerto de bypass coronario, la hipertensión ocurrió con

² Interpretar con precaución dado que se utilizaron datos sustitutos de medias cuando estas no fueron reportadas en los estudios. Los resultados de este análisis sobreestiman el efecto observado en los estudios originales.

³ Interpretar con precaución dado que se utilizaron los datos de prevalencia de delirio del estudio SEDCOM.



mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron dexmedetomidina que entre los que recibieron propofol ($p=0.018$). Por otro lado, dos ensayos informaron sobre la proporción de pacientes con episodios de delirio. En un ensayo, el número de pacientes con episodios de delirio fue similar en ambos grupos de intervención (1 de 43 en el grupo de dexmedetomidina comparado con 1 de 46 en el grupo propofol). En el otro ensayo, la incidencia de delirio fue del 10 % (4 de 40) entre los pacientes que recibieron dexmedetomidina, del 44 % (16 de 36) entre los que recibieron propofol y del 44% (17 de 40) para los que recibieron midazolam.



Análisis crítico

Comparación dexmedetomidina versus Propofol



De acuerdo a los hallazgos reportados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y propofol en los desenlaces mortalidad, duración de la estancia en UCI, bradicardia, hipotensión e hipertensión. Se reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de propofol en la duración de la ventilación mecánica (utilizando datos imputados) y la incidencia de taquicardia ($p<0.05$). Se reportó una diferencia estadísticamente significativa a favor de dexmedetomidina en el tiempo hasta la extubación ($p<0.005$) (utilizando datos imputados). También se reportó una diferencia marginalmente significativa ($p=0.04$) a favor de dexmedetomidina en la incidencia del delirio, esto basado en la información de un solo ECA: el estudio PRODEX. Al respecto, cabe mencionar que los mismos fueron reportados como no significativos en el estudio original ($p=0.06$), utilizando un modelo de ecuación de estimación generalizada con factores de tratamiento, tiempo y país. Aquí, es importante señalar que el uso de modelos no ajustados para el cálculo del RR, como es el caso de esta revisión, puede llevar a conclusiones erróneas, especialmente si se analizan datos longitudinales, que requieren de la consideración de la posible correlación entre las observaciones de cada sujeto. Por esta razón, no es correcto concluir en base a una estimación sesgada que resulta de un análisis secundario de la información proporcionada en el estudio PRODEX, en vista de la existencia de un análisis original que utiliza técnicas estadísticas apropiadas.

Comparación dexmedetomidina versus midazolam

La evidencia revisada sostiene que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en los desenlaces mortalidad, duración de la ventilación mecánica, hipotensión, hipertensión y taquicardia. Se reportó una diferencia estadísticamente significativa en contra de dexmedetomidina en la ocurrencia de bradicardia ($p<0.05$). Por otro lado, se reportaron diferencias estadísticamente



significativas a favor de dexmedetomidina en la duración de la estancia en UCI (utilizando datos imputados), el tiempo hasta la extubación (utilizando datos imputados) y la incidencia de delirio ($p < 0.005$). En relación a la incidencia de delirio, con información procedente de tres ECA (MacLaren et al. 2015; Riker et al. 2009; Jakob et al. 2012), se debe precisar que los resultados se encuentran altamente influenciados por uno de los ensayos, el estudio SEDCOM (Riker et al. 2009), el cual proporcionó datos de prevalencia que estarían afectados por un mayor uso de la sedación de rescate a etiqueta abierta en el grupo de dexmedetomidina. En consecuencia, consideramos que el análisis del delirio puede estar potencialmente sesgado.



Además, en relación a la comparación de la duración de la estancia en UCI entre dexmedetomidina y midazolam, se observa que el análisis se realizó únicamente con datos transformados e imputados, reportándose una significancia estadísticamente significativa, contrario a lo reportado en los estudios originales. La imputación estadística es una técnica utilizada para asignar datos sustitutos cuando estos no se reportan en los estudios. En este caso, los autores de la revisión calcularon las diferencias de medias entre las intervenciones, cuando estas no habían sido reportadas en los estudios. En su lugar, los estudios reportaron valores de medianas, lo que sugiere que los datos no tenían distribución normal. El tratamiento estadístico para normalizar estos datos, a menudo involucra que los datos transformados e imputados tengan poco o nada en común con los datos originales, lo que puede conllevar a conclusiones erróneas, como es el caso de la comparación de dexmedetomidina y midazolam en torno al desenlace duración de la estancia en UCI. Esta es una de las desventajas observadas en los meta-análisis cuando no se dispone de la información adecuada para la combinación estadística y se recurre a técnicas para forzar la normalización de la información, lo que pueden llevar a una interpretación sesgada de los resultados experimentales. De este modo, consideramos que los hallazgos de este meta-análisis para la estancia en UCI tienen una validez incierta, en vista del uso de información imputada que no se condice con los resultados de los estudios originales incluidos.



Con respecto a los desenlaces duración de la ventilación mecánica y tiempo hasta la extubación, ambos son relevantes y deberían traducirse en un destete satisfactorio de la ventilación mecánica invasiva⁴. A lo largo de nuestra evaluación de la evidencia observamos que estos dos desenlaces son utilizados indistintamente; no obstante, en la presente revisión los autores realizan un análisis para cada uno de los desenlaces. En los

⁴ La retirada de la ventilación mecánica implica dos procesos: la desconexión y la extubación definitiva. La desconexión no es más que la separación temporal del ventilador para someter al paciente a un ensayo de respiración espontánea, pero manteniendo la vía aérea artificial que puede ser el tubo endotraqueal o la cánula de traqueotomía. La extubación es la restitución completa del eje faringolaríngeo-traqueal una vez que el paciente ha sido capaz de mantener una respiración espontánea adecuada dentro de un tiempo de 24 horas después de la desconexión del ventilador, proceso definido como destete satisfactorio.



resultados observamos que el tamaño del efecto en el desenlace tiempo hasta la extubación es más grande en comparación al desenlace duración de la ventilación mecánica. La razón de dicha diferencia radica en que los resultados de la duración de la ventilación mecánica se basan principalmente en los estudios PRODEX y MIDEX, cuya definición incluyó la liberación de la ventilación mecánica no invasiva, considerada como terapia de soporte en paciente extubados con alto riesgo de reintubación según algunos protocolos. No obstante, para fines del presente dictamen, el desenlace de interés es el tiempo hasta la extubación.



En cuanto a los resultados del tiempo hasta la extubación, estos deben ser interpretados con cautela ya que se utilizaron datos imputados que llevaron a la sobreestimación de los efectos reportados en los estudios individuales. En ese sentido, consideramos que para concluir en relación a este desenlace se requiere de una evaluación exhaustiva de los métodos estadísticos y las limitaciones metodológicas de cada uno de los estudios incluidos en este análisis, que son los estudios PRODEX, MIDEX y SEDCOM.

Con todo ello, concluimos que los resultados de este meta-análisis para nuestras comparaciones de interés tienen un alto riesgo de sesgo y que las estimaciones del tamaño del efecto de dexmedetomidina para algunos desenlaces tienen una validez cuestionable. La evaluación de esta revisión sistemática nos condujo a la necesidad de evaluar detalladamente cada uno de los ECA considerados con bajo riesgo de sesgo por los autores de esta revisión, esto son, los estudios PRODEX, MIDEX y SEDCOM, los que además constituyen la principal fuente de información para la evaluación de los efectos de dexmedetomidina, en comparación con propofol y midazolam, en pacientes médicos y quirúrgicos en UCI, en base a toda la evidencia revisada hasta el momento. En cuanto al grupo de pacientes ingresados en UCI después de una cirugía electiva, no se observaron diferencias sustanciales entre dexmedetomidina y propofol o midazolam, de acuerdo a la evidencia procedente de estudios con riesgo de sesgo alto o incierto.



iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Jakob et al., 2012 – “Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation during Prolonged Mechanical Ventilation. Two Randomized Controlled Trials” (Jakob et al. 2012)

Se trata de dos ensayos de fase III, doble ciego, multicéntrico, de no-inferioridad (con un margen de 15 %) que evaluaron la eficacia de dexmedetomidina vs propofol (estudio PRODEX) o midazolam (estudio MIDEX) en mantener la sedación objetivo (puntuación RASS de 0 a -3) en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de sedación ligera a moderada durante más de 24 horas después de la aleatorización. Otros desenlaces evaluados fueron la duración de la ventilación mecánica (desde la aleatorización al medicamento de estudio hasta que los pacientes estuvieron libres de ventilación mecánica, incluyendo la no invasiva, sin restitución durante las siguientes 48 horas), la duración de la estancia en UCI, tiempo hasta la extubación y la seguridad. La medicación del estudio se continuó hasta un máximo de 14 días desde la asignación al azar y se detuvo en el momento de la extubación. Los pacientes fueron seguidos durante 45 días. Las características del estudio PRODEX y MIDEX se muestran en las Tablas 2 y 3 del Material Suplementario, respectivamente. Los ensayos fueron patrocinados por el fabricante de dexmedetomidina, *Orion Pharma*.

El análisis de los desenlaces de eficacia de interés se realizó en la población de intención a tratar, mientras que el análisis de los eventos adversos se realizó en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento. El análisis primario de la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI y el tiempo hasta la extubación se basó en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Dado que los supuestos de riesgos proporcionales solo se cumplieron para la duración de la estancia en UCI en el estudio PRODEX, se utilizó la prueba de Gehan-Wilcoxon post hoc para los demás desenlaces en ambos estudios. El cálculo de las medianas descriptivas y los rangos intercuartílicos excluyó los casos censurados. Los análisis proporcionales para los datos longitudinales se basaron en un modelo de ecuación de estimación generalizada con factores de tratamiento, tiempo y país.

Ensayo clínico de fase III PRODEX ClinicalTrials.gov ID: NCT00479661

Los hallazgos principales del estudio PRODEX se muestran en la Tabla 2 del Material Suplementario. Las características de los pacientes al inicio del estudio fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Las tasas de abandono del fármaco en el



estudio fueron similares para ambos grupos (dexmedetomidina, 71/251 [28 %], frente a propofol, 58/247 [23 %]), pero la interrupción por falta de eficacia fue más frecuente en pacientes con dexmedetomidina (dexmedetomidina, 36/251 [14 %], vs propofol, 13/247 [5 %]; $p < 0.001$). Una mayor proporción de pacientes en el grupo dexmedetomidina requirió sedación de rescate (dexmedetomidina, 182/251 [72.5 %], vs propofol, 159/247 [64.4 %]; $p = 0.05$) y se sometió a pruebas de respiración espontánea (dexmedetomidina, 257/437 [58.8 %], vs propofol, 324/630 [51.4 %]; $p = 0.02$).

Eficacia



No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y propofol en la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI y la mortalidad. Se observó una significancia estadística marginal a favor de dexmedetomidina en el desenlace tiempo hasta la extubación ($p = 0.04$).

Seguridad



Se observaron bloqueos atrioventriculares de primer grado en 9 pacientes del grupo dexmedetomidina y 2 pacientes del grupo propofol ($p = 0.04$). La polineuropatía del paciente crítico fue menos común en los pacientes que recibieron dexmedetomidina que en aquellos que recibieron propofol (2 pacientes vs 11 pacientes, respectivamente; $p = 0.02$). No hubo diferencias en el número de pacientes que necesitaban restablecer la sedación debido a la agitación y la ansiedad, o en el delirio evaluado mediante el *Confusion Assessment Method for ICU Patients* (CAM-UCI) 48 horas después de interrumpir la sedación del estudio. Tampoco existieron diferencias en los eventos adversos serios, los eventos adversos infecciosos, la hipotensión y la bradicardia. No existieron diferencias en cuanto al uso de fentanilo.

Si bien se trata de un estudio doble ciego, la evaluación *post-hoc* (sin mantener el ciego) de los desenlaces duración de la ventilación mecánica y tiempo hasta la extubación, disminuye la confiabilidad en torno a los hallazgos reportados para estos desenlaces. El desenlace de interés para el presente dictamen, tiempo hasta la extubación, mostró diferencias marginales entre dexmedetomidina y propofol mediante la prueba de Gehan-Wilcoxon ($p = 0.04$), que da más peso a los eventos en los primeros momentos del tiempo. Sin embargo, el análisis visual de las curvas de supervivencia para este desenlace no muestra diferencias sustanciales a lo largo del seguimiento. Además, se debe tener en cuenta la significancia estadística no contempló el ajuste por múltiples comparaciones, por lo que, para que los resultados en torno a este análisis sean verosímiles tendrían que reportarse un valor p extremadamente bajo. Otro aspecto importante a tener en consideración es que en el estudio PRODEX, una mayor proporción de pacientes en el



grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia y utilizó sedación de rescate (midazolam). Esto podría llevar al reporte de efectos sesgados atribuidos al uso de dexmedetomidina cuando en realidad podrían estar confundidos debido al uso de otras intervenciones.

Con respecto a la información de relevancia para responder nuestra pregunta PICO, concluimos que 1) el estudio PRODEX no proporciona evidencia suficiente que sustente un beneficio clínicamente importante con el uso de dexmedetomidina en comparación con el uso de propofol en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de sedación ligera a moderada durante más de 24 horas, 2) los resultados del estudio PRODEX no muestran diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y propofol en la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI, la mortalidad, los eventos adversos serios, el delirio, la hipotensión y la bradicardia, 3) la significancia estadística marginal a favor de dexmedetomidina en el tiempo hasta la extubación puede ser una estimación sesgada consecuencia del análisis *post-hoc* con la prueba de Gehan-Wilcoxon, que magnifica las pequeñas diferencias observadas tempranamente en las curvas de supervivencia, en vista de que no se observaron diferencias sustanciales durante el seguimiento entre ambas intervenciones, 5) dexmedetomidina como agente sedante es menos efectivo que propofol, pues en el estudio PRODEX una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia, e utilizó sedación de rescate (midazolam), 4) el estudio PRODEX no reporta diferencias importantes entre dexmedetomidina y propofol en relación a la seguridad.



Ensayo clínico de fase III MIDEX ClinicalTrials.gov ID: NCT00481312

Los hallazgos principales del estudio MIDEX se muestran en la Tabla 3 del Material Suplementario. Las características de los pacientes al inicio del estudio fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Las tasas de abandono del fármaco en el estudio fueron similares para ambos grupos (dexmedetomidina, 60/249 [24 %], frente a midazolam, 50/250 [20 %]), pero la interrupción por falta de eficacia fue más frecuente en pacientes con dexmedetomidina (dexmedetomidina, 23/249 [9 %], vs midazolam, 19/250 [4 %]; $p=0.02$). Una mayor proporción de pacientes en el grupo dexmedetomidina se sometió a pruebas de respiración espontánea (dexmedetomidina, 317/539 [58.8 %], vs midazolam, 306/656 [46.6 %]; $p<0.001$).



Eficacia

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en UCI y la mortalidad. Se informó una significancia estadística a favor de dexmedetomidina en los desenlaces duración de la ventilación mecánica ($p=0.03$) y tiempo hasta la extubación ($p=0.01$).



Si bien no estadísticamente significativo, en el estudio MIDEX se observó un mayor número de muertes con dexmedetomidina que con midazolam (68/249 [27.3 %] vs 53/251 [21.1 %]; $p=0.11^5$), valor que superaba sustancialmente el número de casos observados con dexmedetomidina en el estudio PRODEX (37/251).

Seguridad

Se observó una mayor tasa de hipotensión en los pacientes tratados con dexmedetomidina que en los pacientes tratados con midazolam (51/247 [20.6 %] vs 29/250 [11.6 %], respectivamente; $p=0.007$). La tasa de bradicardia también fue significativamente mayor con dexmedetomidina (35/247 [14.2 %] vs 13/250 [5.2 %], respectivamente; $p<0.001$). Se observaron bloqueos atrioventriculares de primer grado en 3 pacientes en cada grupo. No hubo diferencias en el número de pacientes que necesitaban restablecer la sedación debido a la agitación y la ansiedad, o en el delirio evaluado mediante el CAM-UCI 48 horas después de interrumpir la sedación del estudio. Tampoco existieron diferencias en los eventos adversos serios y los eventos adversos infecciosos. No existieron diferencias en cuanto al uso de fentanilo.



Al igual que en el estudio PRODEX, el estudio MIDEX tiene la limitación de utilizar un análisis *post-hoc* para la mayoría de los desenlaces de eficacia de interés, como lo son la duración de la estancia en UCI, la duración de la ventilación mecánica y el tiempo hasta la extubación. Para estos dos últimos desenlaces, los autores reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de dexmedetomidina utilizando la prueba de Gehan-Wilcoxon. Sin embargo, al analizar visualmente las curvas de sobrevida para ambos desenlaces, observamos que las curvas se superponen a partir del día 9 (no hay diferencias en la proporción de pacientes ventilados entre dexmedetomidina y midazolam) y se entrecruzan en el día 16 (existe una mayor proporción de pacientes ventilados con dexmedetomidina), manteniéndose el efecto constante a favor de midazolam hasta la terminación del ensayo (día 45). Si bien lo previamente mencionado no se condice con la significancia estadística a favor de dexmedetomidina reportada por los autores, se debe subrayar que los mismos utilizaron una prueba estadística que brinda un mayor valor a los eventos ocurridos tempranamente. Al respecto, los autores del estudio refirieron que este

⁵ Según los cálculos realizados por el equipo técnico del IETSI utilizando el comando *csi*.



fenómeno podría explicarse por la corta duración de la sedación con dexmedetomidina, con un máximo de 14 días de acuerdo al protocolo, de modo que las inconsistencias observadas a partir de ese día en adelante podrían resultar del uso de terapia de soporte tras la discontinuación del sedante. Sin embargo, considerando que, según la información de la etiqueta de la FDA, dexmedetomidina no debería ser usado por más de 24 horas (indicación) debido a su asociación con la tolerancia y la taquifilaxia⁶ y con un aumento de los eventos adversos (advertencias y precauciones), se espera que el patrón observado en los resultados del estudio MIDEX sean similares en la práctica clínica.



Trasladando los hallazgos del estudio MIDEX al contexto clínico, los efectos reportados en los desenlaces duración de la ventilación mecánica y el tiempo hasta la extubación no se traducen en un beneficio clínico importante, ya que para nuestra población de interés existe la necesidad médica de facilitar el destete hasta la extubación, y sin embargo, los hallazgos de este ensayo muestran lo contrario, que al término del estudio una mayor proporción de pacientes tratados con dexmedetomidina estaban ventilados e intubados. Cabe señalar que dexmedetomidina estuvo asociada con una tasa significativa de hipotensión y bradicardia, y aunque no estadísticamente significativa, también se observó una mayor tasa de mortalidad. Para este último desenlace, es posible que la no significancia se deba a un poder estadístico insuficiente.



Con respecto a la información de relevancia para responder nuestra pregunta PICO, concluimos que 1) el estudio MIDEX no proporciona evidencia suficiente que sustente un beneficio clínicamente importante con el uso de dexmedetomidina en comparación con el uso de midazolam en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de sedación ligera a moderada durante más de 24 horas, 2) los resultados del estudio MIDEX no muestran diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en UCI, la mortalidad, los eventos adversos serios y el delirio, 3) la significancia estadística a favor de dexmedetomidina en la duración de la ventilación mecánica y el tiempo hasta la extubación puede ser una estimación sesgada consecuencia del análisis *post-hoc* con la prueba de Gehan-Wilcoxon, particularmente porque los efectos se invirtieron durante el seguimiento, lo que dificulta la interpretación y cuestiona la relevancia clínica de estos resultados, 4) dexmedetomidina como agente sedante es menos efectivo que midazolam, pues en el estudio MIDEX una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia, 5) el uso de dexmedetomidina se asocia con una tasa significativa de hipotensión y bradicardia, y aunque no estadísticamente significativo, se observó un mayor número de muertes con dexmedetomidina.

⁶ Aumento progresivo de la tolerancia farmacológica, que requiere dosis cada vez superiores para obtener el efecto deseado.



Riker et al., 2009 – “Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients. A randomized trial” (Riker et al. 2009)

Ensayo clínico de fase IV SEDCOM ClinicalTrials.gov ID: NCT00216190

Ensayo de fase IV, doble ciego y multicéntrico que evaluó la efectividad y seguridad de dexmedetomidina vs midazolam en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de ventilación y sedación de al menos 3 días más. Los pacientes que no alcanzaban la sedación objetivo (rango de puntuación RASS de -2 a 1) podían recibir midazolam a etiqueta abierta. El desenlace principal fue el tiempo dentro de la sedación objetivo durante el periodo doble ciego. Otros desenlaces fueron la prevalencia del delirio, días libre de delirio durante la exposición al fármaco del estudio, la duración de la estancia en UCI, tiempo hasta la extubación y la seguridad. La infusión de la medicación del estudio se detuvo en el momento de la extubación en ambos grupos, después de un máximo de 30 días, o si el investigador consideró que era lo mejor para el paciente. Las características del estudio SEDCOM se muestran en la Tabla 4 del Material Suplementario. El ensayo fue patrocinado por el distribuidor de dexmedetomidina fuera de Europa, *Hospira*.



El análisis primario de los desenlaces de eficacia y seguridad se realizó en los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento. El tiempo hasta la extubación y la duración de la estancia en UCI se calcularon mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, y las diferencias entre los grupos de tratamiento se evaluaron mediante la prueba *log-rank*. Los valores de *p* de la prueba *log-rank* para ambos desenlaces se ajustaron por comparaciones múltiples utilizando el método de Bonferroni. La extubación satisfactoria se definió como la no reintubación dentro de las 48 horas, y el tiempo hasta la extubación se definió desde el inicio del medicamento del estudio hasta la extubación satisfactoria. La duración de la estancia en UCI se definió desde el inicio del medicamento del estudio hasta el momento de la orden de transferencia. Los pacientes sin extubación o dados de alta de UCI fueron censurados en el momento de la suspensión del fármaco del estudio. Los eventos adversos fueron registrados desde la primera dosis del medicamento del estudio hasta 48 horas después de su discontinuación; la mortalidad fue evaluada a los 30 días desde la admisión en UCI. Se realizó un análisis secundario en la población de intención a tratar.



Los hallazgos principales del estudio SEDCOM se muestran en la Tabla 4 del Material Suplementario. Un total de 375 pacientes elegibles fueron aleatorizados y 366 pacientes recibieron la medicación del estudio, comprendiendo la población del análisis primario. Nueve pacientes aleatorizados (6 en el grupo dexmedetomidina, 3 en el grupo midazolam) nunca recibieron la medicación del estudio, de los cuales 3 fallecieron y 6 tuvieron un



cambio en la condición clínica impidiendo su participación. Las características de los pacientes al inicio del estudio fueron comparables entre los grupos de tratamiento. No se proporcionó información sobre las tasas de abandono o discontinuación. Una mayor proporción de pacientes en el grupo dexmedetomidina requirió sedación de rescate (midazolam a etiqueta abierta) (dexmedetomidina, 153/244[63.0 %], vs midazolam, 60/122 [49.0 %]; $p=0.02$).

Eficacia



No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en UCI y la mortalidad (a los 30 días). Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de dexmedetomidina en el desenlace tiempo hasta la extubación ($p=0.01$). Si bien se menciona que los resultados en la población de intención a tratar fueron similares a aquellos del análisis primario para el tiempo hasta la extubación y la duración de la estancia en UCI, no se reportaron los valores de p para estos desenlaces. No se reportó los hallazgos de la mortalidad en la población de intención a tratar.



Seguridad

La prevalencia de delirio durante el tratamiento fue del 54 % (132/244) en los pacientes tratados con dexmedetomidina frente al 76.6 % (93/122) en los pacientes tratados con midazolam (diferencia, 22.6 %, IC95 % 14 % a 33 %; $p<0.001$). Dexmedetomidina se asoció con un mayor número de días libres de delirio (promedio, 2.5 días vs 1.7 días, $p=0.002$). Los pacientes tratados con dexmedetomidina fueron más propensos a desarrollar bradicardia (42.2% [103/244] vs 18.9 % [23/122]; $p<0.001$), pero menos propensos a desarrollar taquicardia (25.4 % [62/244] vs 44.3 % [54/122]; $p<0.001$). No se reportaron diferencias en la hipotensión e hipertensión. La incidencia de infecciones fue menor en los pacientes tratados con dexmedetomidina que en los pacientes tratados con midazolam (10.2 % [25/244] vs 19.7 % [24/122]; $p=0.02$). Además, la hiperglicemia ocurrió con más frecuencia entre los pacientes tratados con dexmedetomidina (56.6 % [138/244] vs 42.6 % [52/122]; $p=0.02$). No se reportaron las tasas eventos adversos serios. No existieron diferencias en cuanto al uso de fentanilo. No se reportaron diferencias en el uso de haloperidol para tratar el delirio, sin embargo, no se menciona si existieron diferencias en su uso para tratar la agitación.

Sobre la ocurrencia de bradicardia, se observa que esta fue notoriamente más elevada que la reportada en los estudios PRODEX y MIDEX probablemente porque el estudio SEDCOM permitió el uso de dexmedetomidina por un tiempo más prolongado (duración promedio, estudio PRODEX y MIDEX, 1.8 días, estudio SEDCOM, 3.5 días), lo que a su



vez pudo conllevar a un mayor número de eventos adversos, como la alta ocurrencia de bradicardia.

Con respecto a la valoración crítica de este estudio SEDCOM, hay muchos aspectos que llaman la atención en cuanto a la metodología utilizada:

- La primera es que se haya decidido que el análisis principal de los resultados de eficacia se realice en la población que recibió al menos una dosis del medicamento asignado y no en la población de intención a tratar, lo que quiere decir que para el reporte de estos resultados no se respetó la aleatorización inicial del estudio. La no inclusión de un grupo de pacientes en el análisis primario, así sea pequeño, puede repercutir sobre la significancia estadística reportada en el estudio. La aleatorización es proceso elemental en los ECA porque permiten que ambos grupos evaluados sean comparables, reduciendo el riesgo de los sesgos de selección (diferencias sistemáticas en las características basales entre los brazos del estudio).
- En segundo lugar, si bien el estudio tuvo un diseño de doble ciego, este permitió el uso de la sedación de rescate a etiqueta abierta, y el punto más crítico de este estudio es precisamente que los pacientes inicialmente asignados a recibir dexmedetomidina, en su mayoría recibieron tratamiento de rescate con midazolam, el mismo medicamento asignado como comparador en el estudio. Debido a esto, no es posible atribuir el efecto observado exclusivamente al uso de dexmedetomidina, sino que este podría ser el resultado de un efecto en el que ha contribuido midazolam. Esto crea incertidumbre sobre la validez de los resultados de eficacia reportados, más aún porque los desenlaces de eficacia de interés para el presente dictamen no fueron evaluados durante el periodo doble ciego.
- En tercer lugar, observamos que se realizó un reporte selectivo de la información, ya que no se informaron resultados con respecto a desenlaces altamente relevantes como la tasa de abandonos y la tasa de eventos adversos serios y mortalidad a las 48 horas de la interrupción de la sedación del estudio. Aquí se debe resaltar que, a diferencia de los eventos adversos, que fueron reportados hasta las 48 horas después de la discontinuación de la medicación del estudio, la mortalidad fue reportada a los 30 días después del ingreso en UCI, hallazgo que podría estar sesgado por el uso de la intervención de rescate a etiqueta abierta. Esto aumenta la incertidumbre sobre la seguridad de dexmedetomidina, especialmente porque los resultados del estudio MIDEX, aunque no son estadísticamente significativos, muestran un mayor número de muertes en el grupo asignado a dexmedetomidina.



- 
- 
- 
- Y finalmente, con respecto a la prevalencia del delirio, se detectaron sesgos asociados con un mayor número de pacientes sin evaluaciones basales de delirio en el grupo de dexmedetomidina (i.e., 6 % de la población con intención a tratar (ITT) en dexmedetomidina y 3 % en midazolam), quienes no fueron considerados en el balance inicial del delirio, y con un mayor uso de la sedación de rescate a etiqueta abierta en el grupo de dexmedetomidina, esto último reconocido también por los mismos autores del estudio SEDCOM. Cabe señalar que la medición del delirio en un contexto de etiqueta abierta puede conducir a interpretaciones subjetivas y a un mayor riesgo de sesgos de observación por parte de los investigadores del estudio. En referencia a los días libres de delirio, se debe tener en cuenta que la medición de este desenlace estuvo sujeta a la duración de la exposición al fármaco del estudio, lo que difirió entre el grupo asignado a dexmedetomidina y el asignado a propofol. En ese sentido, el mayor número de días libres de delirio asociado con el uso de dexmedetomidina, podría ser un resultado sesgado consecuencia de la menor duración del uso de dexmedetomidina en el estudio. Sumado a ello, se tiene que los resultados de delirio reportados en el estudio SEDCOM no son consistentes con los reportados en el estudio MIDEX, en donde no se informan diferencias en la incidencia del delirio. Todo lo previamente mencionado aumenta la incertidumbre sobre los efectos del uso de dexmedetomidina respecto a midazolam en la reducción del delirio.

Con respecto a la información de relevancia para responder nuestra pregunta PICO, concluimos que 1) el estudio SEDCOM no proporciona evidencia suficiente que sustente un beneficio clínicamente importante con el uso de dexmedetomidina en comparación con el uso de midazolam en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de ventilación y sedación durante más de 72 horas, 2) el estudio SEDCOM no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en UCI y la mortalidad, pero reporta diferencias estadísticamente significativas, a favor de dexmedetomidina, en el tiempo hasta la extubación, la prevalencia del delirio y los días libre de delirio, hallazgos cuya validez es incierta 3) el estudio SEDCOM presenta un gran número de limitaciones que afectan la validez de los resultados, como la realización de un análisis primario por protocolo, el uso de sedación de rescate a etiqueta abierta con midazolam, y el reporte selectivo de la información al no mostrar resultados respecto a desenlaces de alta relevancia como la tasa de abandonos y la tasa de eventos adversos serios y mortalidad a las 48 horas de la interrupción de la sedación del estudio, 4) dexmedetomidina como agente sedante es menos efectivo que midazolam, pues en el estudio SEDCOM una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina utilizó sedación de rescate (midazolam), 5)

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMETETOMIDINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS



existe incertidumbre con respecto a los efectos de dexmedetomidina en comparación con midazolam sobre la reducción del delirio, ya que los resultados del estudio SEDCOM no son consistentes con los resultados del estudio MIDEX, además se detectaron sesgos que afectarían la validez de los resultados de la prevalencia y los días libres de delirio, el primero asociado con diferencias de selección en la línea base y el uso de sedación de rescate a etiqueta abierta, y el segundo con la menor duración de la exposición a dexmedetomidina, 6) el uso de dexmedetomidina se asocia con una alta ocurrencia de eventos de bradicardia, que estaría relacionada con el uso prolongado del mismo, 7) existe una alta incertidumbre respecto a la seguridad de dexmedetomidina, debido a la falta de información sobre los eventos adversos serios y la mortalidad durante el periodo doble ciego, que tampoco está disponible en el sitio web *ClinicalTrials.gov*.



V. DISCUSIÓN



La sedación es un tratamiento importante en UCI, especialmente para aquellos que se someten a ventilación mecánica (Chen et al. 2015). La sedación podría reducir los niveles de ansiedad y estrés, facilitar la prestación de cuidados de enfermería, prevenir la auto-extubación y asegurar la sincronía con la ventilación mecánica (Gehlbach and Kress 2002).



En EsSalud, se dispone de propofol y midazolam (terapia estándar) para la sedación leve a moderada de adultos con ventilación mecánica invasiva en UCI. Sin embargo, algunos especialistas argumentan que estos agentes sedantes pueden causar depresión respiratoria, retraso en el despertar e incrementar el riesgo de delirio si son administrados por periodos largos. Al respecto, alegan que dexmedetomidina es una alternativa que ofrecería la ventaja de un despertar más rápido y una menor incidencia de delirio, lo que facilitaría la extubación del paciente, mejorando su calidad de vida y reduciendo la estancia en UCI. En ese sentido, el presente documento tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.



Tras nuestra búsqueda sistemática de literatura, que incluye documentos publicados hasta diciembre del 2018, se identificó la siguiente evidencia que ayuda a responder nuestra pregunta de investigación: una GPC elaborada por la SCCM (Devlin et al. 2018), tres ETS realizadas por la CADTH de Canadá, el SMC de Escocia y el IETS de Colombia (CADTH 2014; SMC 2012; Martínez Soto, Vanegas Escamilla, and Perea 2014), una RS-MA del NIHR del Reino Unido (Cruickshank et al. 2016) y 3 ECA doble ciego que evalúan el efecto de dexmedetomidina en nuestra población de interés: los estudios pivotaes PRODEX y MIDEX (Jakob et al. 2012) y el estudio SEDCOM (Riker et al. 2009).

La guía de la SCCM recomienda el uso de dexmedetomidina o propofol en lugar de benzodiazepinas (midazolam o lorazepam), sin priorizar uno sobre otro, en la subpoblación de pacientes adultos médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI. En los pacientes ventilados mecánicamente después de la cirugía cardíaca, la SCCM recomienda el uso de propofol en vez de benzodiazepinas, pero no refiere el uso de dexmedetomidina, por lo que implícitamente no recomienda su uso en esta subpoblación de pacientes. Ambas recomendaciones son catalogadas como débiles y basada en evidencia de baja calidad.

En la evaluación de la eficacia y seguridad de dexmedetomidina versus benzodiazepinas en los pacientes médicos y quirúrgicos, la SCCM cita 6 ECA, de los cuales uno, el estudio



SEDCOM (Riker et al. 2009), fue catalogado con el riesgo de sesgo más bajo e influyó en cómo se calificó la evidencia al desarrollar su recomendación. Es importante mencionar que, si bien el estudio SEDCOM reportó el mayor beneficio en torno al tiempo hasta la extubación, el análisis combinado de todos los estudios evaluados no mostró un beneficio significativo de dexmedetomidina en comparación con las benzodiazepinas para la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI y el riesgo del delirio. Además, el estudio SEDCOM demostró una mayor incidencia de cardiopatía con dexmedetomidina. Por otro lado, en la evaluación de la eficacia y seguridad de dexmedetomidina vs propofol en los pacientes médicos y quirúrgicos, se incluyó el análisis de tres ECA, de los cuales, el estudio PRODEX fue el que más influyó los resultados. Al respecto, los elaboradores de la guía llegaron a la conclusión de que no existían diferencias importantes entre dexmedetomidina y propofol. Adicionalmente, mencionaron que la implementación dependería de la disponibilidad del medicamento y su costo asociado en las instituciones individuales. Con todo ello, el SCCM concluyó que las consecuencias deseables e indeseables del uso de dexmedetomidina versus propofol estaban equilibradas, e emitió una recomendación condicional para usar cualquiera de los dos agentes para la sedación de pacientes adultos médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI.



La SMC formuló una recomendación a favor del uso de dexmedetomidina para su uso dentro del sistema de salud de Escocia para la sedación de pacientes adultos en UCI que requieren un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a la Escala RASS 0 a -3). Basado en la evidencia procedente de los estudios PRODEX y MIDEX, el SMC mencionó que dexmedetomidina no fue inferior a propofol ni a midazolam en el porcentaje de tiempo dentro del rango de sedación objetivo en pacientes con ventilación mecánica en UCI. Además, indicó que dexmedetomidina se asoció numéricamente, pero no siempre de forma significativa, a duraciones más cortas de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI. También refirió que, en ambos estudios, el grupo de dexmedetomidina presentó una mayor tasa de interrupción debido a una falta de eficacia, y que estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Además, debido al corto periodo de seguimiento de los pacientes en los estudios, no fue posible evaluar los efectos del uso de dexmedetomidina a largo plazo (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático). Respecto al estudio SEDCOM, la SMC mencionó que sus resultados de delirio no fueron consistentes con los resultados de los estudios pivotaes (PRODEX y MIDEX). Cabe resaltar que la decisión de aprobación de dexmedetomidina por parte de la SMC se definió en base a las comparaciones económicas proporcionadas por la compañía *Orion Pharma*, quienes, al sobreestimar el efecto de dexmedetomidina en la duración de la ventilación mecánica, mostraron que dexmedetomidina era un medicamento costo-efectivo en comparación con propofol y midazolam. Sin embargo, esta decisión de aprobación no es transferible a





nuestro contexto debido a que en el contexto escoces el costo de dexmedetomidina puede exceder hasta 8 veces el costo de su comparador, mientras que para el contexto de EsSalud, se estima que el costo de dexmedetomidina puede exceder hasta 25 veces el costo de su comparador.



En relación a la ETS de CADTH, se debe mencionar que su pregunta de investigación difirió a la nuestra en que incluyó pacientes pediátricos y pacientes con ventilación mecánica no invasiva, y además comparó dexmedetomidina con otras intervenciones que no son parte de la presente evaluación como morfina, lorazepam, haloperidol o placebo. Su evaluación se basó en la evidencia procedente de 5 RS y 5 ECA, los cuales fueron excluidos del presente dictamen por estar desactualizados, no responder a nuestra pregunta PICO o debido a un riesgo de sesgo alto o incierto. En síntesis, los resultados mostraron una inconsistencia entre los estudios para la mayoría de los desenlaces de relevancia (duración de la estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica, delirio y bradicardia). Esta alta heterogeneidad pudo deberse a los diversos subgrupos de poblaciones e intervenciones incluidos en el análisis. Ningún estudio reportó diferencias en la mortalidad. Con respecto a la aplicabilidad de estos resultados para responder nuestra PICO de interés, cabe destacar que la información revisada por la CADTH no fue específica para la población y las comparaciones de interés, en consecuencia, sus conclusiones generales no responden directamente a nuestra pregunta PICO.



Al igual que la ETS de la CADTH, a ETS realizada por el IETS de Colombia, tuvo una pregunta de investigación diferente a la nuestra ya que incluyó pacientes pediátricos y otros comparadores que no forman parte del presente dictamen como placebo, lorazepam, morfina y haloperidol. Los resultados de la evaluación del IETS están basados en la RS-MA de Tan, que fue excluida del presente dictamen por existir RS-MA más actualizadas. Los resultados mostraron que dexmedetomidina estaba asociada con una disminución significativa de la estancia en UCI, pero no de la duración de la ventilación mecánica. También se asoció con un incremento en el riesgo de bradicardia que requirió intervención cuando se usaron dosis mayores a 0.7 μ /kg/hr. No se observaron diferencias en otros desenlaces de interés como mortalidad, delirio, hipotensión, auto extubación, infarto del miocardio o fibrilación auricular. Al respecto, se debe tener en cuenta que la RS-MA de Tan representa una revisión desactualizada de la evidencia científica disponible que excluye estudios relevantes para responder a nuestra pregunta PICO, como los estudios pivotaes PRODEX y MIDEX publicados en el 2012. En ese sentido, sus resultados deben ser interpretados con precaución.

El objetivo de la RS-MA del NIHR del Reino Unido fue evaluar los efectos comparativos de los agonistas alfa-2 (dexmedetomidina y clonidina) y propofol o benzodiazepinas (midazolam y lorazepam) en adultos con ventilación mecánica ingresados en UCI. En



cuanto a la comparación general de dexmedetomidina versus propofol o benzodiazepinas en los pacientes generales (médicos y quirúrgicos), los autores concluyeron que esta tendría una efectividad similar a sus comparadores en términos de duración de la estancia en UCI y tiempo hasta la extubación. Además, mencionaron que el riesgo de bradicardia fue mayor entre los pacientes tratados con dexmedetomidina, pero que no existieron diferencias en las tasas de mortalidad y delirio. Con respecto a las comparaciones específicas, dexmedetomidina versus propofol y dexmedetomidina vs midazolam, se detectaron estimaciones sesgadas y erróneas que resultaron del uso de métodos estadísticos de transformación e imputación de datos. La evaluación de esta RS-MA nos condujo a la necesidad de evaluar detalladamente cada uno de los ECA considerados con bajo riesgo de sesgo por los autores de esta revisión, esto son, los estudios PRODEX, MIDEX y SEDCOM, los que además constituyen la principal fuente de información que ayuda a responder nuestra pregunta PICO de interés, de acuerdo a las GPC y ETS revisadas en el presente dictamen.



Los estudios PRODEX y MIDEX son dos ensayos de fase III, doble ciego, multicéntrico, de no-inferioridad y patrocinados por el fabricante de dexmedetomidina, *Orion Pharma*, que evaluaron la eficacia de dexmedetomidina versus propofol (estudio PRODEX) o midazolam (estudio MIDEX) en mantener la sedación objetivo (puntuación RASS de 0 a -3) en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de sedación ligera a moderada durante más de 24 horas después de la aleatorización. La medicación del estudio se continuó hasta un máximo de 14 días desde la asignación al azar y los pacientes fueron seguidos durante 45 días.



En el estudio PRODEX no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y propofol en la duración de la ventilación mecánica, la duración de la estancia en UCI, la mortalidad, los eventos adversos serios, la incidencia del delirio, la hipotensión y la bradicardia, pero se observó una significancia estadística marginal a favor de dexmedetomidina en el desenlace tiempo hasta la extubación ($p=0.04$). Al respecto valoramos que esta última pudo ser una estimación sesgada consecuencia del análisis *post-hoc* con la prueba de Gehan-Wilcoxon, que magnifica las pequeñas diferencias observadas tempranamente en las curvas de supervivencia, en vista de que no se observaron diferencias sustanciales durante el seguimiento entre ambas intervenciones. Además, dexmedetomidina como agente sedante mostró ser menos efectivo que propofol, ya que una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia, e utilizó sedación de rescate (midazolam). Por otro lado, el estudio PRODEX no reportó diferencias importantes entre dexmedetomidina y propofol en relación a la seguridad.



Por su parte, en el estudio MIDEX no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en UCI, la mortalidad, los eventos adversos serios y la incidencia del delirio, pero se informó una significancia estadística a favor de dexmedetomidina en los desenlaces duración de la ventilación mecánica ($p=0.03$) y tiempo hasta la extubación ($p=0.01$). Al respecto, consideramos que esta significancia para ambos desenlaces pudo representar una estimación sesgada consecuencia del análisis *post-hoc* con la prueba de Gehan-Wilcoxon, particularmente porque los efectos se invirtieron durante el seguimiento, lo que dificulta la interpretación y cuestiona la relevancia clínica de estos resultados. Además, dexmedetomidina como agente sedante mostró ser menos efectivo que midazolam, pues una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia. Al mismo tiempo, el uso de dexmedetomidina se asoció con una tasa significativa de hipotensión y bradicardia, y aunque no estadísticamente significativo, se observó un mayor número de muertes con dexmedetomidina.



El estudio SEDCOM es un ensayo de fase IV, doble ciego, multicéntrico, y patrocinado por el distribuidor de dexmedetomidina fuera de Europa, *Hospira*, que evaluó la efectividad y seguridad de dexmedetomidina versus midazolam en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de ventilación y sedación de al menos 3 días más. Los pacientes que no alcanzaban la sedación objetivo (rango de puntuación RASS de -2 a 1) podían recibir midazolam a etiqueta abierta. La medicación del estudio se detuvo después de un máximo de 30 días.



Sus resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en UCI y la mortalidad (a los 30 días); pero se reportó una diferencia estadísticamente significativa a favor de dexmedetomidina en el tiempo hasta la extubación, la prevalencia del delirio y los días libres de delirio. Sin embargo, al valorar la calidad de la evidencia y confiabilidad sobre los resultados, notamos que el estudio SEDCOM presentó un gran número de limitaciones que afectaron la validez de sus resultados, como la realización de un análisis primario por protocolo, el uso de sedación de rescate a etiqueta abierta con midazolam, y el reporte selectivo de la información al no mostrar resultados respecto a desenlaces de alta relevancia como la tasa de abandonos y la tasa de eventos adversos serios y mortalidad a las 48 horas de la interrupción de la sedación del estudio. Además, el estudio SEDCOM mostró que dexmedetomidina como agente sedante fue menos efectivo que midazolam, ya que una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina tuvo que utilizar la sedación de rescate (midazolam). Este mayor uso de la sedación de rescate en el grupo de dexmedetomidina pudo haber influenciado los resultados de eficacia de interés a favor de dexmedetomidina, llevando a la posibilidad de que los efectos observados en realidad representen un resultado sesgado en donde ha contribuido



midazolam. En cuanto a la evaluación de la prevalencia del delirio, se detectaron sesgos asociados con un mayor uso de la sedación de rescate a etiqueta abierta en el grupo de dexmedetomidina y un mayor número de pacientes sin evaluaciones basales de delirio en el grupo de dexmedetomidina, quienes no fueron considerados en el balance inicial del delirio. Respecto a los días libres de delirio, la medición de este desenlace estuvo fuertemente condicionada a la duración de la exposición al fármaco del estudio que, como ya se ha mencionado, difirió entre el grupo asignado a dexmedetomidina y el asignado a propofol. En ese sentido, el mayor número de días libres de delirio con dexmedetomidina podría ser un resultado sesgado que refleja la menor duración del uso de dexmedetomidina en el estudio. Además, se debe tener en cuenta que los resultados de delirio reportados en el estudio SEDCOM no son consistentes con los reportados en el estudio MIDEX, donde no se informan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del delirio. Todo lo mencionado anteriormente aumenta la incertidumbre sobre los efectos de dexmedetomidina en comparación con midazolam en la reducción del delirio. Finalmente, respecto a la seguridad, el uso de dexmedetomidina se asoció con una alta ocurrencia de eventos de bradicardia durante el periodo doble ciego, que estaría relacionada con el uso prolongado del mismo. Asimismo, existió una alta incertidumbre respecto a la seguridad de dexmedetomidina, debido a la falta de información sobre los eventos adversos serios y la mortalidad durante el periodo doble ciego.



De este modo, concluimos que no existe evidencia suficiente que sustente un beneficio clínicamente importante con el uso de dexmedetomidina en comparación con el uso de propofol o midazolam en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de ventilación y sedación durante más de 24 horas, y que, además, dexmedetomidina está asociada a una eficacia reducida que requiere del uso de sedación de rescate (midazolam) para lograr la sedación objetivo, como también a una alta ocurrencia de eventos de bradicardia que estaría relacionada con el uso prolongado de dexmedetomidina. Nuestras conclusiones se condicen con lo reportado en la etiqueta de dexmedetomidina aprobada por la FDA, que menciona que este sedante no debe ser usado por más de 24 horas (indicación) debido a su asociación con la tolerancia y la taquifilaxia y con un aumento de los eventos adversos (advertencias y precauciones). Asimismo, los resultados de nuestra evaluación son consistentes con las recomendaciones del ACCM, quienes optan por recomendar el uso de dexmedetomidina o propofol, sin preferencias entre uno u otro, para pacientes médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI, y no recomendar el uso de dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, es importante mencionar que la recomendación de dexmedetomidina o propofol por sobre midazolam en el primer grupo de pacientes fue influenciada por los resultados del estudio SEDCOM que, según nuestra valoración crítica, reportó resultados poco confiables. Por otro lado, dentro del marco normativo nacional, se debe mencionar, que nuestros resultados son concordantes con





los emitidos por la DIGEMID en el año 2015, quienes tras un proceso de evaluación del uso de dexmedetomidina como parte de del proceso de revisión y actualización del Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME), concluyen que dexmedetomidina no presenta mayor eficacia, mejor seguridad ni menor costo en comparación con las alternativas existentes en el PNUME (midazolam y propofol), por lo que se acordó no incluirlo en el PNUME (DIGEMID - MINSA 2015).

Así, en vista de la disponibilidad de propofol y midazolam en EsSalud, que es la terapia estándar para la sedación de pacientes en UCI, el IETSI no encuentra argumentos técnicos para aprobar el uso de dexmedetomidina en la institución, más aún en vista de una alta incertidumbre con respecto a su relación riesgo/beneficio en nuestra población de interés. De este modo, no se puede concluir que el dexmedetomidina ofrezca un beneficio tangible adicional a continuar con la terapia estándar en la sedación de pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam y propofol en pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.
- Nuestra revisión de la evidencia disponible hasta diciembre del 2018, permitió identificar los estudios PRODEX (dexmedetomidina vs propofol), MIDEX (dexmedetomidina vs midazolam) y SEDCOM (dexmedetomidina vs midazolam), como la principal fuente de información para la evaluación de los efectos de dexmedetomidina en pacientes médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI.
- Se trata de tres ensayos doble ciego, multicéntricos, y patrocinados por el fabricante o distribuidor de dexmedetomidina, *Orion Pharma/Hospira*; los dos primeros de fase III, con 45 días de seguimiento (un máximo de 14 días con sedación de estudio) y el tercero de fase IV, con 30 días de seguimiento (un máximo de 30 días con sedación de estudio). En el estudio SEDCOM, los pacientes que no alcanzaban la sedación objetivo podían recibir midazolam a etiqueta abierta.
- Tras la valoración crítica de la evidencia, concluimos que no existe evidencia suficiente que sustente un beneficio clínicamente importante con el uso de dexmedetomidina en comparación con el uso de midazolam o propofol en pacientes adultos en UCI con ventilación mecánica invasiva y requerimiento anticipado de ventilación y sedación durante más de 24 horas, y que, además, dexmedetomidina está asociada a una eficacia reducida que requiere del uso de sedación de rescate (midazolam) para lograr la sedación objetivo, como también a una alta ocurrencia de eventos de bradicardia que estaría relacionada con el uso prolongado de dexmedetomidina.
- Nuestras conclusiones se condicen con lo reportado en la etiqueta de dexmedetomidina aprobada por la FDA, que menciona que este sedante no debe ser usado por más de 24 horas (indicación) debido a su asociación con la tolerancia y la taquifilaxia y con un aumento de los eventos adversos (advertencias y precauciones). Asimismo, los resultados de nuestra evaluación son consistentes con las recomendaciones del ACCM, quienes optan por recomendar el uso de dexmedetomidina o propofol, sin preferencias entre uno u otro, para pacientes médicos y quirúrgicos con ventilación mecánica en UCI, y no recomendar el uso de dexmedetomidina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Sin embargo, es

importante mencionar que la recomendación de dexmedetomidina o propofol por sobre midazolam en el primer grupo de pacientes fue influencia por los resultados del estudio SEDCOM que, según nuestra valoración crítica, reportó resultados poco confiables.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de dexmedetomidina para la sedación de pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva.



VII. RECOMENDACIONES

Se requieren estudios del tipo ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que permitan evidenciar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina, con respecto a propofol o midazolam, en la sedación de pacientes adultos en UCI con requerimiento de sedación leve a moderada para destete de la ventilación mecánica invasiva. Estos estudios deberían evaluar los efectos de dexmedetomidina a largo plazo y en poblaciones específicas de pacientes, con características y contextos clínicos similares. Por ejemplo, una subpoblación de interés son los pacientes quemados como diagnóstico de admisión, quienes motivaron la evaluación de dexmedetomidina en el presente dictamen y quienes fueron excluidos de los estudios PRODEX, MIDEX y SEDCOM.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdulatif, M, HM Hamed, K El-Borolossy, and DO Teima. 2004. "A Comparative Study of the Use of Dexmedetomidine and Propofol as Sedatives for Mechanically Ventilated Patients in ICU." *Egyptian Journal of Anaesthesia* 20 (4): 437–42.

Adams, R., G. T. Brown, M. Davidson, E. Fisher, J. Mathisen, G. Thomson, and N. R. Webster. 2013. "Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam for Sedation in Adult Intensive Care Patients: A Systematic Review." *British Journal of Anaesthesia* 111 (5). The Author(s): 703–10. doi:10.1093/bja/aet194.

Aydogan, Mustafa S, Mehmet F Korkmaz, Mehmet A Erdogan, Aytac Yucel, Abdurrahman Karaman, Turkan Tugal, Mahmut Durmus, and Cemil Colak. 2013. "Pain , Fentanyl Consumption , and Delirium in Adolescents after Scoliosis Surgery : Dexmedetomidine vs Midazolam." *Pediatric Anesthesia* 23: 446–52. doi:10.1111/pan.12128.

Azeem, TM, NE Yosif, AM Alansary, IM Esmat, and AK Mohamed. 2018. "Dexmedetomidine vs Morphine and Midazolam in the Prevention and Treatment of Delirium after Adult Cardiac Surgery; a Randomized, Double-blinded Clinical Trial." *Saudi Journal of Anesthesia* 12: 190–97. doi:10.4103/sja.SJA.

Barr, Juliana, Gilles L. Fraser, Kathleen Puntillo, E. Wesley Ely, Céline Gélinas, Joseph F. Dasta, Judy E. Davidson, et al. 2013. "Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit." *Critical Care Medicine* 41 (1): 263–306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.

CADTH. 2014. "Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety." Ottawa.

CADTH. 2017. "Dexmedetomidine for Sedation in the Critical Care Setting: An Economic Assessment." *CADTH Technology Review*; no.6. Ottawa.

Celis-Rodríguez, E., C. Birchenall, M.Á. de la Cal, G. Castorena Arellano, A. Hernández, D. Ceraso, J.C. Díaz Cortés, et al. 2013. "Guía de Práctica Clínica Basada En La Evidencia Para El Manejo de La Sedoanalgesia En El Paciente Adulto Críticamente Enfermo." *Medicina Intensiva* 37 (8): 519–74. doi:10.1016/S0210-5691(07)74853-2.

Chen, K, Z Lu, Xin Yc, Y Cai, Y Chen, and Pan Sm. 2015. "Alpha-2 Agonists for Long-Term Sedation during Mechani-Cal Ventilation in Critically Ill Patients." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1. doi:10.1002/14651858.CD010269.pub2.www.cochranelibrary.com.

Constantin, Jean Michel, Aurelien Momon, Jean Mantz, Jean François Payen, Bernard De Jonghe, Sebastien Perbet, Sophie Cayot, Gerald Chanques, and Bruno Perreira. 2016. "Efficacy and Safety of Sedation with Dexmedetomidine in Critical Care Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* 35 (1): 7–15. doi:10.1016/j.accpm.2015.06.012.

Conti, Giorgio, Vito Marco Ranieri, Roberta Costa, Chris Garratt, Andrew Wighton, Giorgia



Spinazzola, Rosario Urbino, et al. 2016. "Effects of Dexmedetomidine and Propofol on Patient-Ventilator Interaction in Difficult-to-Wean, Mechanically Ventilated Patients: A Prospective, Open-Label, Randomised, Multicentre Study." *Critical Care* 20 (206). Critical Care. doi:10.1186/s13054-016-1386-2.

Corbett, Stephanie Mallow, Jill A. Rebeck, Christopher M. Greene, Peter W. Callas, Bruce W. Neale, Mark A. Healey, and Bruce J. Leavitt. 2005. "Dexmedetomidine Does Not Improve Patient Satisfaction When Compared with Propofol during Mechanical Ventilation." *Critical Care Medicine* 33 (5): 940–45. doi:10.1097/01.CCM.0000162565.18193.E5.



Cruickshank, Moira, Lorna Henderson, Graeme MacLennan, Cynthia Fraser, Marion Campbell, Bronagh Blackwood, Anthony Gordon, and Miriam Brazzelli. 2016. "Alpha-2 Agonists for Sedation of Mechanically Ventilated Adults in Intensive Care Units: A Systematic Review." *Health Technology Assessment* 20 (25): 1–118. doi:10.3310/hta20250.

Devlin, John W., Yoanna Skrobik, Céline Gélinas, Dale M. Needham, Arjen J. C. Slooter, Pratik P. Pandharipande, Paula L. Watson, et al. 2018. *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Critical Care Medicine*. Vol. 46. doi:10.1097/CCM.0000000000003299.



DIGEMID - MINSA. 2015. "Revisión Y Actualización Del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Medicamento Solicitado: Dexmedetomidina 200 Mcg Inyectable." *Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA*. Lima, Peru. http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/11_Evaluacion/01_Informes_PNUME_2015/INFORME_DEXMEDETOMIDINA.pdf.

DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

Djaiani, George, Natalie Silverton, Ludwik Fedorko, Jo Carroll, Rima Styra, Vivek Rao, and Rita Katznelson. 2016. "Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery." *Anesthesiology* 124: 362–68.

Elbaradie, Samia, Faten H El Mahalawy, and Amira H Solyman. 2004. "Dexmedetomidine vs. Propofol for Short-Term Sedation of Postoperative Mechanically Ventilated Patients." *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst* 16 (3): 153–58. doi:10.1097/PCC.0b013e3181ae49af.

Elgebaly, Ahmed Said, and Mohab Sabry. 2018. "Sedation Effects by Dexmedetomidine versus Propofol in Decreasing Duration of Mechanical Ventilation after Open Heart Surgery." *Ann Card Anaesth* 21: 235–42. doi:10.4103/aca.ACA.

Esmaglu, Aliye, Ayşe Ulgey, Aynur Akin, and Adem Boyaci. 2009. "Comparison between Dexmedetomidine and Midazolam for Sedation of Eclampsia Patients in the Intensive Care Unit." *Journal of Critical Care* 24: 551–55. doi:10.1016/j.jcrc.2009.02.001.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines."

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp

Fan, Heng, Yu Zhao, Min Sun, Ji-Hui Ye, Guo-Dong Chen, and Jian-Hua Zhu. 2017. "Dexmedetomidine Based Sedation for Post-Surgery Critically Ill Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Iranian Journal of Public Health* 46 (12): 1611–22.

Fraser, Gilles L, John W Devlin, Craig P Worby, Waleed Alhazzani, Juliana Barr, Joseph F Dasta, John P Kress, Judy E Davidson, and Frederick A Spencer. 2013. "Benzodiazepine Versus Nonbenzodiazepine-Based Sedation for Mechanically Ventilated, Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials." *Crit Care Med* 41 (9): 30–39. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16898.

Fuchs, Barry, and Cassandra Bellamy. 2018. "Sedative-Analgesic Medications in Critically Ill Adults: Selection, Initiation, and Withdrawal." Edited by Polly E Parsons, Michael F O'Connor, and Geraldine Finlay. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

Gehlbach, Brian K, and John P Kress. 2002. "Sedation in the Intensive Care Unit." *Current Opinion in Critical Care* 8 (4): 290–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12386488>.

Goodwin, Haley E, Randeep S Gill, Peter N Murakami, Carol B Thompson, John J Lewin, and Marek A Mirski. 2013. "Dexmedetomidine Preserves Attention / Calculation When Used for Cooperative and Short-Term Intensive Care Unit Sedation ☆." *Journal of Critical Care* 28: 1113.e7–1113.e10. doi:10.1016/j.jcrc.2013.07.062.

Gupta, Shikha, Dupinder Singh, Dinesh Sood, and Suneet Kathuria. 2015. "Role of Dexmedetomidine in Early Extubation of the Intensive Care Unit Patients." *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 31 (1): 92–98. doi:10.4103/0970-9185.150554.

Herr, Daniel L, S T John Sum-ping, and Michael England. 2003. "ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine- Based Versus Propofol-Based Sedation Regimens." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 17 (5): 576–84. doi:10.1053/S1053-0770(03)00200-3.

Huang, Zhao, Yu-sheng Chen, Zi-li Yang, and Ji-yun Liu. 2012. "Dexmedetomidine Versus Midazolam for the Sedation of Patients with Non-Invasive Ventilation Failure." *Intern Med* 51: 2299–2305. doi:10.2169/internalmedicine.51.7810.

Jakob, Stephan M., Esko Ruokonen, Michael Grounds, Toni Sarapohja, Chris Garratt, Stuart J. Pocock, Raymond Bratty, and Jukka Takala. 2012. "Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation. Two Randomized Controlled Trials." *Jama* 307 (11): 1151. doi:10.1001/jama.2012.304.

Lin, Yi Yun, Bin He, Jian Chen, and Zhi Nong Wang. 2012. "Can Dexmedetomidine Be a Safe and Efficacious Sedative Agent in Post-Cardiac Surgery Patients? A Meta-Analysis." *Critical Care* 16 (5). BioMed Central Ltd: R169. doi:10.1186/cc11646.

Lu, Xing, Jun Li, Tong Li, Jie Zhang, Zhi Bo Li, Xin Jing Gao, and Lei Xu. 2016. "Clinical Study of Midazolam Sequential with Dexmedetomidine for Agitated Patients Undergoing



Wearing to Implement Light Sedation in Intensive Care Unit." *Chinese Journal of Traumatology - English Edition* 19 (2). Elsevier Ltd: 94–96. doi:10.1016/j.cjte.2015.09.007.

MacLaren, Robert, Candice R. Preslaski, Scott W. Mueller, Tyree H. Kiser, Douglas N. Fish, James C. Lavelle, and Stephen P. Malkoski. 2015. "A Randomized, Double-Blind Pilot Study of Dexmedetomidine versus Midazolam for Intensive Care Unit Sedation: Patient Recall of Their Experiences and Short-Term Psychological Outcomes." *Journal of Intensive Care Medicine* 30 (3): 167–75. doi:10.1177/0885066613510874.

Maldonado, José R., Ashley Wysong, Pieter J.A. van der Starre, Thaddeus Block, Craig Miller, and Bruce A. Reitz. 2009. "Dexmedetomidine and the Reduction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery." *Psychosomatics* 50: 206–17. doi:10.1176/appi.psy.50.3.206.

Martínez Soto, Damián, Egda Patricia Vanegas Escamilla, and Ana H Perea. 2014. "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. <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin> Reportes/Reporte dexmedetomidina.pdf.

Memiş, Dilek, M. Kargi, and N. Sut. 2009. "Effects of Propofol and Dexmedetomidine on Indocyanine Green Elimination Assessed with LIMON to Patients with Early Septic Shock: A Pilot Study." *Journal of Critical Care* 24: 603–8. doi:10.1016/j.jcrc.2008.10.005.

Mirski, Marek A., John J. Lewin III, Shannon LeDroux, Carol Thompson, Peter Murakami, Elizabeth K. Zink, and Michael Griswold. 2010. "Cognitive Improvement during Continuous Sedation in Critically Ill, Awake and Responsive Patients: The Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST)." *Intensive Care Med* 36: 1505–13. doi:10.1007/s00134-010-1874-9.

Mo, Yoonsun, and Anthony E Zimmermann. 2013. "Role of Dexmedetomidine for the Prevention and Treatment of Delirium in Intensive Care Unit Patients." *Ann Pharmacother* 47: 869–76. doi:10.1345/aph.1A.

Pandharipande, Pratik P., Brenda T. Pun, Daniel L. Herr, Mervyn Maze, Timothy D. Girard, Russell R. Miller, Ayumi K. Shintani, et al. 2007. "Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients." *Jama* 298 (22): 2644–53. doi:10.1001/jama.298.22.2644.

Peng, Wang, Shan Shimin, Wang Hongli, Zhang Yanli, and Zhang Ying. 2017. "Delirium Risk of Dexmedetomidine and Midazolam in Patients Treated with Postoperative Mechanical Ventilation: A Meta-Analysis." *Open Medicine (Poland)* 12 (1): 252–56. doi:10.1515/med-2017-0036.

Prasad, SR, PP Simha, and AM Jagadeesh. 2012. "Comparative Study between Dexmedetomidine and Fentanyl for Sedation during Mechanical Ventilation in Post-Operative Paediatric Cardiac Surgical Patients." *Indian J Anaesth* 56: 547–52. doi:10.4103/0019-5049.104572.





Rashid, Malik Rameez, Rukhsana Najeeb, Saima Mushtaq, and Rizwana Habib. 2017. "Comparative Evaluation of Midazolam, Dexmedetomidine, and Propofol as Intensive Care Unit Sedatives in Postoperative Electively Ventilated Eclamptic Patients." *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 33: 331–36. doi:10.4103/joacp.JOACP.

Reade, Michael C., Glenn M. Eastwood, Rinaldo Bellomo, Michael Bailey, Andrew Bersten, Benjamin Cheung, Andrew Davies, et al. 2016. "Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients with Agitated Delirium a Randomized Clinical Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 315 (14): 1460–68. doi:10.1001/jama.2016.2707.



Riker, Richard R., Yahya Shehabi, Paula M. Bokesch, Daniel Ceraso, Wayne Wisemandle, Firas Koura, Patrick Whitten, et al. 2009. "Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill." *Jama* 301 (5): 489–99. doi:10.1001/jama.2009.56.

Ruokonen, Esko, Ilkka Parviainen, Stephan M Jakob, Silvia Nunes, Stephen T Shepherd, Toni Saraphoja, J Raymond Bratty, and Jukka Takala. 2009. "Dexmedetomidine versus Propofol / Midazolam for Long-Term Sedation during Mechanical Ventilation." *Intensive Care Med* 35: 282–90. doi:10.1007/s00134-008-1296-0.



Shah, Prerana N., Vaibhao Dongre, Vijay Patil, Sarla Pandya, Ashish Mungantiwar, and Amol Choulwar. 2014. "Comparison of Post-Operative ICU Sedation between Dexmedetomidine and Propofol in Indian Population." *Indian Journal of Critical Care Medicine* 18 (5): 291. doi:10.4103/0972-5229.132485.

Shehabi, Yahya, Rinaldo Bellomo, Michael C. Reade, Michael Bailey, Frances Bass, Belinda Howe, Colin McArthur, et al. 2013. "Early Goal-Directed Sedation versus Standard Sedation in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: A Pilot Study." *Critical Care Medicine* 41: 1983–91. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a437d.

Sheikh, Tufail Ahmad, Bashir Ahmad Dar, Nihida Akhter, and Nadeem Ahmad. 2018. "A Comparative Study Evaluating Effects of Intravenous Sedation by Dexmedetomidine and Propofol on Patient Hemodynamics and Postoperative Outcomes in Cardiac Surgery." *Anesthesia Essays and Researches* 12: 555–60. doi:10.4103/aer.AER.

Sistema SAP - EsSalud. 2018. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC. 2012. "Dexmedetomidine 100 micrograms/mL Concentrate for Solution for Infusion. SMC No. (784/12)." http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/dexmedetomidine_Dexdor_FINAL_May_2012_for_website.pdf.

Srivastava, Vinit K., Sanjay Agrawal, Sanjay Kumar, Abhishek Mishra, Sunil Sharma, and Raj Kumar. 2014. "Comparison of Dexmedetomidine, Propofol and Midazolam for Short-Term Sedation in Postoperatively Mechanically Ventilated Neurosurgical Patients." *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 8 (9): GC04-GC07. doi:10.7860/JCDR/2014/8797.4817.

Tan, Jen A, and Kwok A Ho. 2010. "Use of Dexmedetomidine as a Sedative and Analgesic Agent in Critically Ill Adult Patients: A Meta-Analysis." *Intensive Care Med* 36: 926–39.

doi:10.1007/s00134-010-1877-6.

Tasdogan, Muhittin, Dilek Memis, Necdet Sut, and Mahmut Yuksel. 2009. "Results of a Pilot Study on the Effects of Propofol and Dexmedetomidine on Inflammatory Responses and Intraabdominal Pressure in Severe Sepsis." *Journal of Clinical Anesthesia* 21. Elsevier Inc.: 394–400. doi:10.1016/j.jclinane.2008.10.010.

Tietze, Karen J, and Barry Fuchs. 2018. "Sedative-Analgesic Medications in Critically Ill Patients : Properties, Dosage Regimens, and Adverse Effects." Edited by Polly E Parsons, Michael Avidan, and Geraldine Finlay. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Venn, R. M., and R. M. Grounds. 2001. "Comparison between Dexmedetomidine and Propofol for Sedation in the Intensive Care Unit: Patient and Clinician Perceptions." *British Journal of Anaesthesia* 87 (5). *British Journal of Anaesthesia*: 684–90. doi:10.1093/bja/87.5.684.

Wunsch, Hannah, Jeremy M. Kahn, Andrew A. Kramer, and Gordon D. Rubenfeld. 2009. "Use of Intravenous Infusion Sedation among Mechanically Ventilated Patients in the United States*." *Critical Care Medicine* 37 (12): 3031–39. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b02eff.

Xia, Zhi-qiu, Shu-qin Chen, Xi Yao, Chuan-bo Xie, Shi-hong Wen, and Ke-xuan Liu. 2013. "Clinical Benefits of Dexmedetomidine versus Propofol in Adult Intensive Care Unit Patients : A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials." *Journal of Surgical Research* 185. Elsevier Ltd: 833–43. doi:10.1016/j.jss.2013.06.062.

Xu, JB, YZ Wang, and QS Shi. 2012. "A Combined Protocol for Dexmedetomidine Used in Prolonged Sedation in Intensive Care Unit." *Modern Medicine Journal of China*. <https://www.epistemikos.org/es/documents/e7b11068ae14ed3d87c89ca940ee0a653066ea75>.

Zhang, Zhongheng, Kun Chen, Hongying Ni, Xiaoling Zhang, and Haozhe Fan. 2017. "Sedation of Mechanically Ventilated Adults in Intensive Care Unit: A Network Meta-Analysis." *Scientific Reports* 7. Nature Publishing Group. doi:10.1038/srep44979.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#6	Search #4 AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] NOT systematic[sb]) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])	42
#5	Search #4 AND systematic[sb]	29
#4	Search #1 AND #2 AND #3	263
#3	Search (midazolam[Title/Abstract] OR "Midazolam"[Mesh] OR propofol[Title/Abstract] OR "Propofol"[Mesh])	31820
#2	Search ("Respiration, Artificial"[Mesh] OR ((invasive OR intubat* OR mechanical or artificial) AND (ventilat* OR respire*)) OR ventilat*[Title/Abstract])	184152
#1	Search ("Dexmedetomidine"[Mesh] OR dexmedetomidine)	4841



Tabla 2. Características y resultados del estudio PRODEX

Características			
Población			
<ul style="list-style-type: none"> Razón principal para el ingreso en UCI: médico (56.2 %), quirúrgico (33.9 %) y trauma (9.8 %) Inclusión: 18 años de edad o más, ventilación mecánica invasiva, necesidad clínica de sedación ligera a moderada (puntuación RASS de sedación objetivo fue de 0 a -3) por más de 24 h después de la asignación al azar, y asignación al azar dentro de las 72 h de ingreso en UCI y dentro de las 48 h de comenzar la sedación continua. Exclusión: trastorno neurológico severo agudo, presión arterial media inferior a 55 mm Hg a pesar del reemplazo adecuado de volumen intravenoso y vasopresores, frecuencia cardíaca inferior a 50/min, bloqueo de conducción atrioventricular grado II o III (a menos que se haya instalado un marcapasos) y uso de 2 agonistas o antagonistas dentro de las 24 h antes de la aleatorización. También se excluyeron los pacientes con lesiones por quemaduras y otras lesiones que requieren anestesia o cirugía regular. 			
Intervención y comparadores			
<ul style="list-style-type: none"> Dexmedetomidina: 0.2 mcg/kg/h a 1.4 mcg/kg/h Continuar con propofol: 0.3 mg/kg/h a 4.0 mg/kg/h Los tratamientos del estudio se administraron sin una dosis de carga a una dosis que coincidía con la dosis de propofol previa a la aleatorización durante 1 h. Los medicamentos del estudio fueron titulados por la enfermera del paciente escalonadamente para mantener la puntuación de RASS objetivo. El dolor fue tratado con fentanilo en bolo. Podía administrarse midazolam en bolo como medicación de rescate con el fin de alcanzar la puntuación RASS objetivo. 			
Resultados			
	Dexmedetomidina (n=251)	Propofol (n=247)	Diferencia (valor p)
Edad, promedio (SD)	65 (51 a 75)	65 (51 a 74)	0.93
Hombres, n (%)	160 (63.7)	166 (67.2)	0.45
Duración de la VM previa al ensayo	NR	NR	NR
Sedación de rescate, n (%)	182 (72.5)	159 (64.4)	0.05





Duración de la dosis*, mediana (IQR), h	42 (22 a 72)	47 (25 a 103)	<0.001
Desenlaces			
Duración de la VM			
Mediana (IQR), h	97 (45 a 257)	118 (48 a 327)	0.24
Duración de la estancia en UCI			
Mediana (IQR), h	164 (90 a 480)	185 (93 a 520)	NS
Tiempo hasta la extubación			
Mediana (IQR), h	69 (39 a 184)	93 (45 a 286)	0.04
Delirio*			
Incidencia, n (%)	12 (4.9)	24 (9.7)	0.056
Bradicardia*			
n (%)	32 (13.0)	25 (10.1)	0.328
Hipotensión*			
n (%)	32 (13.0)	33 (13.4)	NS
Mortalidad			
n (%)	43 (17.1)	48 (19.4)	0.56
Valoración crítica			
Fortalezas			
<ul style="list-style-type: none"> • La aleatorización se realizó mediante un sistema central interactivo de respuesta de voz. • Todos los pacientes y el personal del estudio estaban enmascarados para la asignación del tratamiento. Los tratamientos se administraron en un diseño de doble simulación, con solución salina al 0.9% como simulación para todos los tratamientos. 			
Limitaciones			
<ul style="list-style-type: none"> • La evaluación del desenlace tiempo hasta la extubación fue realizada <i>post-hoc</i>, sin mantener el ciego y sin considerar un ajuste por múltiples comparaciones. • Una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia y utilizó sedación de rescate (midazolam). 			

Fuente: Extraído y adaptado del informe de revisión de tecnología de CADTH No 6 (CADTH 2017).

*Calculado con el total de pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento asignado, n=246 para dexmedetomidina y n=247 para propofol.

UCI = unidad de cuidados intensivos; IQR = rango intercuartil; h= horas; VM = ventilación mecánica; SD = desviación estándar; NR= no reportado; NS = no significativo; RASS = *Richmond Agitation–Sedation Scale*.

Tabla 3. Características y resultados del estudio MIDEX

Características			
Población			
<ul style="list-style-type: none"> Razón principal para el ingreso en UCI: médico (65.6 %), quirúrgico (22.6 %) y trauma (7.2 %) Inclusión: 18 años de edad o más, ventilación mecánica invasiva, necesidad clínica de sedación ligera a moderada (la puntuación RASS de sedación objetivo fue de 0 a -3) por más de 24 h después de la asignación al azar, y asignación al azar dentro de las 72 h de ingreso en UCI y dentro de las 48 h de comenzar la sedación continua. Exclusión: trastorno neurológico severo agudo, presión arterial media inferior a 55 mm Hg a pesar del reemplazo adecuado de volumen intravenoso y vasopresores, frecuencia cardíaca inferior a 50/min, bloqueo de conducción atrioventricular grado II o III (a menos que se haya instalado un marcapasos) y uso de 2 agonistas o antagonistas dentro de las 24 h antes de la aleatorización. También se excluyeron los pacientes con lesiones por quemaduras y otras lesiones que requieren anestesia o cirugía regular. 			
Intervención y comparadores			
<ul style="list-style-type: none"> Dexmedetomidina: 0.2 mcg/kg/h a 1.4 mcg/kg/h Continuar con midazolam: 0.03 mg/kg/h a 0.2 mg/kg/h Los tratamientos del estudio se administraron sin una dosis de carga a una dosis que coincidía con la dosis de midazolam previa a la aleatorización durante 1 h. Los medicamentos del estudio fueron titulados por la enfermera del paciente escalonadamente para mantener la puntuación de RASS objetivo. El dolor fue tratado con fentanilo en bolo. Podía administrarse propofol en bolo como medicación de rescate con el fin de alcanzar la puntuación RASS objetivo. 			
Resultados			
	Dexmedetomidina (n=249)	Midazolam (n=251)	Diferencia (valor p)
Edad, promedio (SD)	65 (55 a 74)	65 (55 a 74)	0.98
Hombres, n (%)	153 (61.4)	175 (69.7)	0.06
Duración de la VM previa al ensayo	NR	NR	NR
Sedación de rescate, n (%)	109 (43.8)	114 (45.4)	0.72
Duración de la dosis*, mediana (IQR), h	42 (23 a 72)	43 (24 a 92)	0.15



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMETETOMIDINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS



Desenlaces			
Duración de la VM			
Mediana (IQR), h	123 (67 a 337)	164 (92 a 380)	0.03
Duración de la estancia en UCI			
Mediana (IQR), h	211 (115 a 831)	243 (140 a 630)	NS
Tiempo hasta la extubación			
Mediana (IQR), h	101 (65 a 313)	147 (81 a 325)	0.01
Delirio*			
Incidencia, n (%)	19 (7.7)	25 (10.0)	0.431
Bradicardia*			
n (%)	35 (14.2)	13 (5.2)	<0.001
Hipotensión*			
n (%)	51 (20.6)	29 (11.6)	0.007
Mortalidad			
n (%)	68 (27.3)	53 (21.1)	0.12
Valoración crítica			
Fortalezas			
<ul style="list-style-type: none"> • La aleatorización se realizó mediante un sistema central interactivo de respuesta de voz. • Todos los pacientes y el personal del estudio estaban enmascarados para la asignación del tratamiento. Los tratamientos se administraron en un diseño de doble simulación, con solución salina al 0.9% como simulación para todos los tratamientos. 			
Limitaciones			
<ul style="list-style-type: none"> • La evaluación del desenlace tiempo hasta la extubación fue realizada <i>post-hoc</i>, sin mantener el ciego y sin considerar un ajuste por múltiples comparaciones. • Una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina interrumpió la medicación por falta de eficacia. 			

Fuente: Extraído y adaptado del informe de revisión de tecnología de CADTH No 6 (CADTH 2017).

*Calculado con el total de pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento asignado, n=247 para dexmedetomidina y n=250 para midazolam.

UCI = unidad de cuidados intensivos; IQR = rango intercuartil; h= horas; VM = ventilación mecánica; SD = desviación estándar; NR= no reportado; NS = no significativo; RASS = *Richmond Agitation–Sedation Scale*.

Tabla 4. Características y resultados del estudio SEDCOM

Características	
  	<p>Población</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusión: pacientes quirúrgicos (13.5 %) o médicos (85 %) en UCI de 18 años o más, que fueron intubados y ventilados mecánicamente durante menos de 96 h antes del inicio del fármaco del estudio, con requerimiento anticipado de ventilación y sedación de al menos 3 días más. • Exclusión: traumatismos o quemaduras como diagnóstico de admisión; diálisis de todo tipo; embarazo o lactancia; bloqueo neuromuscular que no sea para intubación, analgesia epidural o espinal; anestesia general 24 h antes o planificada después del inicio de la infusión del fármaco en estudio; patología seria del sistema nervioso central (accidente cerebrovascular agudo, convulsiones no controladas, demencia grave); hepatitis aguda o enfermedad hepática severa (Child – Pugh clase C); angina inestable o infarto agudo de miocardio; fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30%; frecuencia cardíaca inferior a 50/min; bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado; o presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg a pesar de las infusiones continuas de 2 vasopresores antes del inicio de la infusión del fármaco en estudio.
	<p>Intervención y comparadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexmedetomidina (0.2 mcg/kg/h a 1.4 mcg/kg/h [n = 244]). • Midazolam (0.02 mg/kg/h a 0.1 mg/kg/h [n = 122]). • Los fármacos del estudio se titularon para lograr una sedación ligera (puntajes RASS entre -2 y 1) desde el reclutamiento hasta la extubación o 30 días. • La dosificación del fármaco del estudio fue ajustada por el equipo de gestión clínica en base a la evaluación de la sedación realizada con el RASS un mínimo de cada 4 h. • Los pacientes de cualquiera de los grupos que no recibieron una sedación adecuada según la titulación del fármaco del estudio podían recibir midazolam a etiqueta abierta en dosis de 0.01 a 0.05 mg/kg en intervalos de 10 a 15 minutos hasta lograr una sedación adecuada (rango de puntuación RASS de -2 a 1), con una dosis máxima de 4 mg en 8 h. • Se podía administrar analgesia con dosis de bolo de fentanilo (0.5 mcg/kg a 1.0 mcg/kg) según sea necesario cada 15 min. • Se permitió el uso de haloperidol intravenoso para el tratamiento de la agitación o el delirio en incrementos de 1 mg a 5 mg, repitiéndose cada 10 a 20 minutos según sea necesario.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 052-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DEXMETETOMIDINA COMPARADO CON MIDAZOLAM Y PROPOFOL PARA LA SEDACIÓN LEVE A MODERADA
DE ADULTOS CON VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Resultados			
	Dexmedetomidina (n=244)	Midazolam (n=122)	Diferencia (valor p)
Edad, promedio (SD)	61.5 (14.8)	62.9 (16.8)	0.26
Hombres, n (%)	125 (51.2)	57 (46.7)	0.44
Duración de la VM previa al ensayo, mediana (IQR), h	40.6 (22.2 a 64.9)	39.3 (24.5 a 72.8)	0.76
Sedación de rescate, n (%)	153 (63)	60 (49)	0.02
Duración de la dosis*, mediana (IQR), d	3.5 (2.0 a 5.2)	4.1 (2.8 a 6.1)	0.01
Desenlaces			
Duración de la VM			
Mediana (IC95%), d	NR	NR	NR
Duración de la estancia en UCI			
Mediana (IC95%), d	5.9 (5.7 a 7.0)	7.6 (6.7 a 8.6)	0.24
Tiempo hasta la extubación			
Mediana (IC95%), d	3.7 (3.1 a 4.0)	5.6 (4.6 a 5.9)	1.9; 0.01
Delirio			
Prevalencia, n (%)	132 (54)	93 (76.6)	<0.001
Bradicardia*			
n (%)	103 (42.2)	23 (18.9)	<0.001
Hipotensión*			
n (%)	137 (56.1)	68 (55.7)	>0.99
Mortalidad (a los 30 días)			
n (%)	55 (22.5)	31 (25.4)	0.60
Valoración crítica			
Fortalezas			
<ul style="list-style-type: none"> • La aleatorización se logró mediante un sistema de respuesta de voz interactiva y un programa generado por computadora. • El estudio fue doble ciego; sin embargo, no fue claro cómo se ocultó el cegamiento durante el estudio. 			





Limitaciones

- En caso de sedación insuficiente, los pacientes recibieron midazolam a etiqueta abierta. No está claro cómo se evaluó el efecto de dexmedetomidina cuando los pacientes recibieron midazolam como medicamento de rescate.
- El análisis primario se realizó en la población por protocolo, lo que quiere decir que para el reporte de estos resultados no se respetó la aleatorización inicial del estudio.
- Una mayor proporción de pacientes en el grupo de dexmedetomidina utilizó sedación de rescate (midazolam), debido a ello no es posible atribuir el efecto observado exclusivamente al uso de dexmedetomidina.
- La falta de información sobre desenlaces como tasa de abandonos, tasa de eventos serios y mortalidad durante el periodo de doble ciego.

Fuente: Extraído y adaptado del informe de revisión de tecnología de CADTH No 6 (CADTH 2017).

* Eventos evaluados desde la primera dosis del sedante del estudio hasta 48 horas después de su interrupción.

UCI = unidad de cuidados intensivos; h= horas; d = días; VM = ventilación mecánica; SD = desviación estándar; NR= no reportado; RASS = *Richmond Agitation–Sedation Scale*.

