



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA  
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA  
TRABALLO DE FIN DE GRAO DE MEDICINA

## Dexmedetomidina: uso en la UCI

AUTOR: Escobar Rivas, Álvaro

TITOR: Leis Trabazo, María Rosaura

COTITOR: García Calo, Efrén

Departamento: Ciencias Forenses, Anatomía Patológica, Ginecología y Obstetricia y Pediatría.

Área de Conocimiento: Pediatría

Servicio asistencial de realización: Anestesia.

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Xuño 2020

## Índice

<b>Índice de tablas y figuras.....</b>	<b>3</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>6</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Estado del problema.....</b>	<b>11</b>
2.1. Farmacocinética y farmacodinámica de la dexmedetomidina.....	11
2.2. Indicaciones y contraindicaciones.....	13
2.3. Actualidad: usos frente a la COVID-19.....	14
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>17</b>
4.1. Selección de los estudios incluidos.....	17
4.2. Extracción y recogida de datos .....	18
4.3. Análisis estadístico.....	19
<b>5. Resultados.....</b>	<b>20</b>
5.1. Estudios analizados.....	20
5.2. Metaanálisis.....	29
<b>6. Discusión.....</b>	<b>31</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>32</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>33</b>
<b>9. Agradecimientos.....</b>	<b>37</b>

## Índice de tablas y figuras

<b>Figura 1.....</b>	<b>12</b>
<b>Tabla 1. Escala RASS.....</b>	<b>14</b>
<b>Tabla 2. Escala de Ramsay.....</b>	<b>18</b>
<b>Tabla 3. Índice Biespectral (BIS).....</b>	<b>18</b>
<b>Tabla 4. Características basales de los pacientes que participaron en el estudio pivotal SEDCOM .....</b>	<b>24</b>
<b>Tablas 5 y 6. Características basales de los pacientes que participaron en los estudios MIDEX y PRODEX.....</b>	<b>24</b>
<b>Tabla 7. Efectos sedantes de la dexmedetomidina en la UCI.....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 8. Efecto de la dexmedetomidina en la duración de la estancia en UCI.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabla 9. Efecto de la dexmedetomidina en la incidencia de delirium.....</b>	<b>30</b>

## Resumen

*Introducción:* La dexmedetomidina es un fármaco agonista muy selectivo para los receptores alfa-2 adrenérgicos. Además, sus efectos sedantes, ansiolíticos, analgésicos y simpaticolíticos se consiguen con escasa o nula depresión respiratoria. También produce un nivel de sedación caracterizado por su confort y facilidad para despertar de los pacientes, lo que les permite participar en procedimientos continuamente monitorizados.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de la bibliografía existente respecto al uso, eficacia y seguridad de la dexmedetomidina en la UCI e identificar si es adecuado recomendar su uso frente a las benzodiazepinas y el propofol.

*Material y métodos:* Para ello se seleccionaron e incluyeron dieciocho estudios Fase III aleatorizados que comparan la dexmedetomidina con otro brazo de tratamiento, en pacientes adultos ingresados en la UCI con ventilación mecánica. Se incluyó además un metaanálisis en el que se analiza a los pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica incluidos en los dieciséis estudios Fase III anteriores al 2015.

*Resultados:* Los resultados del metaanálisis confirmaron la superioridad de la dexmedetomidina en la duración de la estancia en la UCI y de la ventilación mecánica y en la incidencia de delirium con respecto a los otros sedantes. No se hallaron diferencias significativas en la incidencia de mortalidad de la dexmedetomidina y de los otros sedantes en el estudio SPICE III.

Los resultados del metaanálisis y del SPICE III ponen en evidencia la mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en el grupo tratado con dexmedetomidina.

*Conclusiones y relevancia:* No se puede establecer por el momento una clara indicación de la dexmedetomidina por delante de los sedantes tradicionales en su uso en la UCI. Es necesario continuar investigando sobre este fármaco y su comparación con los otros sedantes.

## Resumo

*Introdución:* A dexmedetomidina é un fármaco agonista moi selectivo para os receptores alfa-2 adrenérxicos. Ademais, os seus efectos sedantes, ansiolíticos, analxésicos e simpaticolíticos conséguense con escasa ou nula depresión respiratoria. Tamén produce un nivel de sedación caracterizado polo seu confort e facilidade para despertar dos pacientes, o que lles permite participar en procedementos continuamente monitorados.

O obxectivo do presente traballo é realizar unha revisión sistemática da bibliografía existente respecto ao uso, eficacia e seguridade da dexmedetomidina na UCI e identificar se é adecuado recomendar o seu uso fronte ás benzodiazepinas e o propofol.

*Material e métodos:* Para iso seleccionáronse e incluíron dezaioito estudos Fase III aleatorizados que comparan a dexmedetomidina con outro brazo de tratamento, en pacientes adultos ingresados na UCI con ventilación mecánica. Incluíuse ademais unha metaanálise na que se analiza aos pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica incluídos nos dezaseis estudos Fase III anteriores ao 2015.

*Resultados:* Os resultados da metaanálise confirmaron a superioridade da dexmedetomidina na duración da estancia na UCI e da ventilación mecánica e na incidencia de delirium con respecto aos outros sedantes. Non se acharon diferenzas significativas na incidencia de mortalidade da dexmedetomidina e dos outros sedantes no estudo SPICE III.

Os resultados da metaanálise e do SPICE III poñen en evidencia a maior incidencia de bradicardia e hipotensión no grupo tratado con dexmedetomidina.

*Conclusións e relevancia:* Non se pode establecer polo momento unha clara indicación da dexmedetomidina por diante dos sedantes tradicionais no seu uso na UCI. É necesario continuar investigando sobre este fármaco e a súa comparación cos outros sedantes.

## Abstract

*Introduction:* Dexmedetomidine is a highly selective agonist drug for alpha-2 adrenergic receptors. Moreover, its sedative, anxiolytic, analgesic and sympathetic effects are achieved with little or no respiratory depression. It also produces a level of sedation characterized by its comfort and ease of awakening patients, allowing them to participate in continuously monitored procedures.

The aim of the present study is to perform a systematic review of the existing literature regarding the use, efficacy and safety of dexmedetomidine in the ICU and to identify whether it is appropriate to recommend its use over benzodiazepines and propofol.

*Material and methods:* Eighteen randomized Phase III studies comparing dexmedetomidine with another treatment arm in adult patients admitted to the ICU on mechanical ventilation were selected and included. A meta-analysis was also included in which patients admitted to ICU with mechanical ventilation included in the sixteen Phase III studies prior to 2015 were analyzed.

*Results:* The results of the meta-analysis confirmed the superiority of dexmedetomidine in the duration of ICU stay and mechanical ventilation and in the incidence of delirium with respect to the other sedatives. No significant differences were found in the incidence of mortality of dexmedetomidine and the other sedatives in the SPICE III study.

The results of the meta-analysis and SPICE III show the higher incidence of bradycardia and hypotension in the dexmedetomidine treated group.

*Conclusions and relevance:* A clear indication of dexmedetomidine over traditional sedatives in its use in ICU cannot be established at the moment. Further research is needed on this drug and its comparison with other sedatives.

## Abreviaturas

COVID-19: Corona Virus Disease

DEX: Dexmedetomidina

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: US Food and Drug Administration

HR: Hazard Ratio

i.v.: Intravenoso

IC 95: Intervalo de confianza al 95%

IQR. Rango intercuartílico

MENDS: Maximizing Efficacy of Targeted Sedation Sedation and Reducing Neurological Dysfunction

MIDEX: Dexmedetomidine versus midazolam for continuous sedation in the intensive care unit

PRODEX: Dexmedetomidine versus propofol for continuous sedation in the intensive care unit

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

RR: Riesgo relativo

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

SEDCOM: Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SMI: Servicio de Medicina Intensiva

SNC: Sistema Nervioso Central

SPICE III: Sedation Practice in Intensive Care Evaluation

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VM: Ventilación mecánica

## 1. Introducción

En la teoría, el fármaco anestésico ideal debería tener “un rápido inicio de acción, un perfil farmacocinético y farmacodinámico predecible y permitir, una vez suspendido, una rápida recuperación de las facultades físicas y cognitivas del paciente”. [1] Los sedantes más frecuentemente administrados hoy en día en los SMI son las benzodiazepinas y el propofol. [1]

Las benzodiazepinas tienen características variables, tales como el inicio y la duración de su acción, distribución, potencia y la presencia o ausencia de metabolitos activos. [1] Por ello se aconseja precaución cuando estos agentes se administran mediante infusión continua, debido a la posible acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos. La administración de benzodiazepinas puede causar una inadvertida sobredosificación, el desarrollo de fenómenos de tolerancia en cuestión de horas o días, y cuadros de abstinencia tras su uso prolongado. [2] Por otro lado, el propofol es el sedante preferido cuando se desea un despertar rápido o en pacientes neurocríticos, ya que puede permitir realizar evaluaciones neurológicas intermitentes [1.] Sin embargo, su uso a largo plazo (en periodos de 48-72 horas) o en dosis elevadas también se asocia a efectos adversos tales como el síndrome de infusión del propofol (una complicación de escasa prevalencia pero con alta morbimortalidad). [2]

Frente a las benzodiazepinas y el propofol, los fármacos  $\alpha$ 2-agonistas, como la clonidina y la dexmedetomidina (DEX), también se utilizan en algunas circunstancias como sedantes alternativos. [3] Diversos estudios han demostrado la eficacia de los  $\alpha$ 2-agonistas en el paciente crítico, de forma que se obtienen niveles de sedoanalgesia adecuados que permiten reducir dosis de otros sedantes y analgésicos e incluso acortar tiempos de VM. [4]

En particular, la dexmedetomidina es un fármaco agonista muy selectivo para los receptores alfa-2 adrenérgicos. Además, sus efectos sedantes, ansiolíticos, analgésicos y simpaticolíticos se consiguen con escasa o nula depresión respiratoria. También produce un nivel de sedación caracterizado por su confort y facilidad para despertar de los pacientes, lo que les permite participar en procedimientos activos mientras están continuamente monitorizados. [4]

La DEX está disponible desde el año 1999 en Estados Unidos y en otros países americanos para la sedación de pacientes conectados a ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva, y es uno de los fármacos más recomendados en las guías. [5] Sin embargo, no fue hasta el año 2011 que la DEX obtuvo la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), primer paso para su comercialización en España. [1, 6]

El presente Trabajo de Fin de Grado consiste en un análisis del uso en la UCI de la DEX a través de una revisión bibliográfica. Para ello, analizaremos en primer lugar el estado del problema que nos ocupa, a saber, el uso de la DEX en la UCI frente a otros fármacos sedantes como las benzodiazepinas y el propofol. En segundo lugar, procederemos a describir los objetivos del presente trabajo, así como el material y los métodos utilizados. A continuación,

expondremos los resultados obtenidos y realizaremos una discusión de los mismos. Por último, se presentarán las conclusiones.

## 2. Estado del problema

### 2.1. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LA DEXMEDETOMIDINA.

La DEX es un agonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, tanto a nivel periférico como en el cerebro y la médula espinal, con una selectividad aproximadamente 7-8 veces mayor que la clonidina y una afinidad  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1.600:1. [7] Produce un efecto sedante y ansiolítico mediante la estimulación presináptica de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos a nivel del *locus coeruleus* y también tiene un efecto analgésico. Además, su acción a otros niveles, como los receptores de imidazolina, se ha relacionado con los efectos neuroprotectores observados a nivel experimental. [1]

Tras su administración intravenosa (i.v.), el inicio de acción de la DEX se produce en unos 15-30 min y las concentraciones pico se alcanzan aproximadamente una hora después del inicio de la infusión i.v. continua. Es un agente altamente lipofílico y se distribuye rápidamente por los tejidos siendo la vida media de distribución de unos 6min y la vida media de eliminación de unas 2-3 horas. [1] Se une altamente a proteínas, siendo la fracción libre del 6%, y su volumen de distribución es relativamente grande (1,33-2,11/kg). Se metaboliza a nivel hepático por biotransformación en el sistema enzimático P450, principalmente por el CYP 2A6, y posterior conjugación con glucurónido. Los metabolitos inactivos se eliminan principalmente por la orina y el 5-13% por las heces. [7]

Respecto a la dosificación del fármaco, inicialmente se administraba una dosis de carga i.v. de entre 1-2mcg/kg en unos 10 minutos. Durante la administración de la dosis de carga de DEX puede aparecer hipotensión, pero también como respuesta al inicial efecto vasoconstrictor periférico del fármaco a dosis altas, puede resultar hipertensión transitoria, que normalmente se resuelve sin intervención. También se han descrito episodios clínicamente significativos de bradicardia y paro sinusal tras la administración en bolo o infusión rápida. La complicación más frecuente es la bradicardia por predominio parasimpático tras bloqueo simpático, por lo que en ocasiones la administración de DEX se debe asociar a un fármaco anticolinérgico o parasimpaticolítico que bloquee a su vez el sistema nervioso parasimpático, como la atropina.

Actualmente, en la sedoanalgesia de pacientes críticos y para limitar estos posibles efectos adversos no se aconseja el uso de dosis de carga. En pacientes intubados se recomienda empezar con una infusión de aproximadamente 0,7 $\mu$ g/kg/h i.v. para luego ir ajustando en función del nivel de sedoanalgesia deseado y la respuesta del paciente. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora. El rango de dosis recomendado oscila entre 0,2-1,5 $\mu$ g/kg/h i.v. [1, 7]

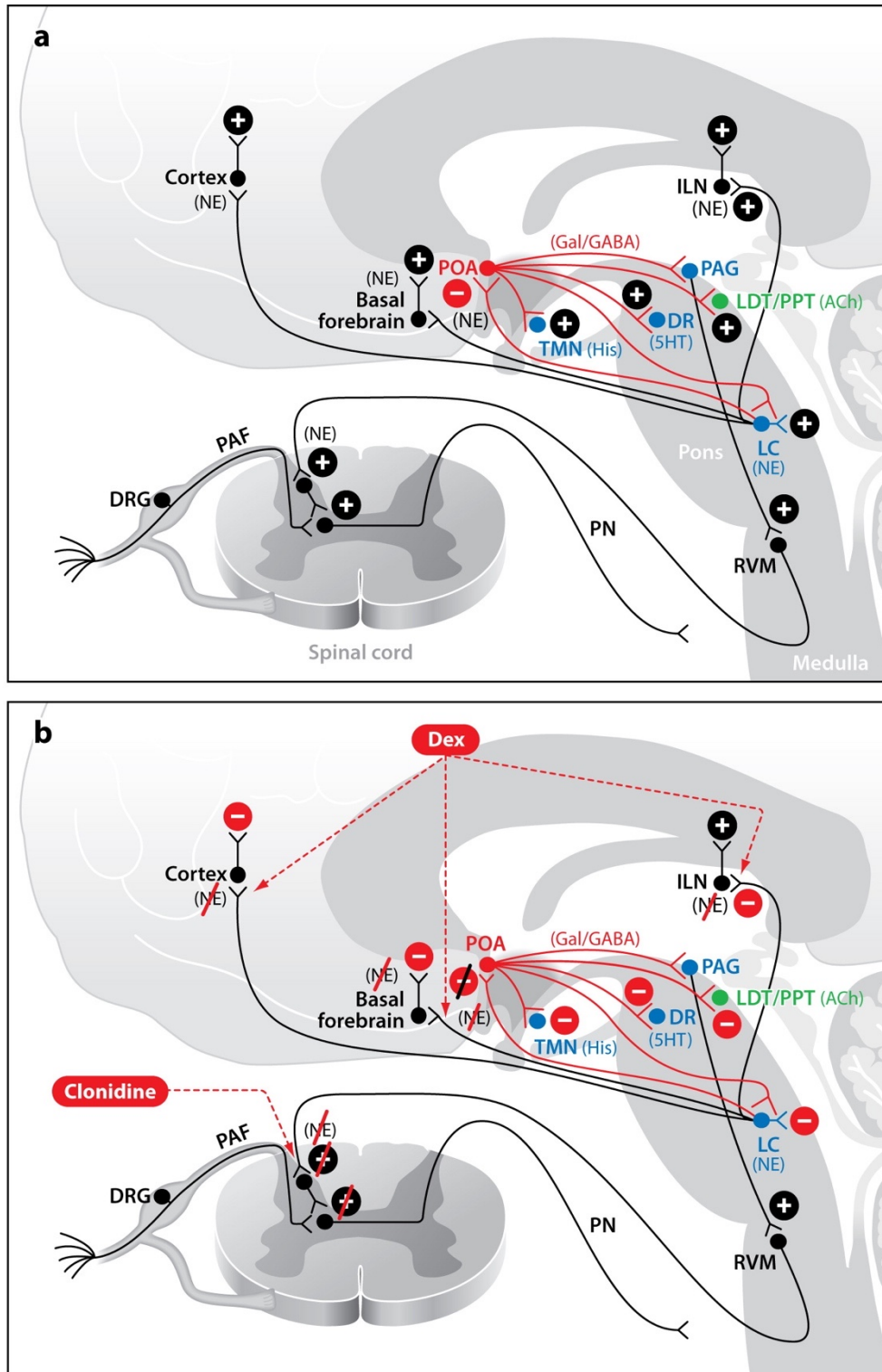


Figura 1. Señalización alfa adrenérgica durante el estado de vigilia (a) y durante la administración de dexmedetomidina o clonidina (b). a) Señalización adrenérgica normal desde la CL durante la vigilia y señalización normal de dolor durante la vigilia desde la médula espinal hasta el tronco cerebral. b) Pérdida de conciencia inducida por la dexmedetomidina a través de la inhibición mediada por la NE del POA y la disminución de la señalización noradrenérgica en el tálamo y la corteza. Analgesia inducida por clonidina a través de una mayor actividad inhibitoria en la vía descendente del dolor. Abreviaturas: 5HT, serotonina; ACh, acetilcolina; DA, dopamina; DRG, ganglios de la raíz dorsal; GABA<sub>A</sub>, receptor de ácido gamma aminobutírico subtipo A; Gal, galanina; His, histamina; ILN, núcleo intralaminar del tálamo; LC, locus coeruleus; LDT, área

tegmental laterodorsal; NE, norepinefrina; PAF, fibra aferente periférica; PN, neurona de proyección; POA, área preóptica; PPT, área tegmental pedunculopontina; RVM, médula ventral rostral; TMN, núcleo tuberomamilar; vPAG, gris periacueductal ventral. [8]

## 2.2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La calidad de la sedación inducida por DEX difiere de la producida por otros sedantes, como las benzodiazepinas o el propofol, que actúan sobre el receptor GABA (neurotransmisor inhibidor del SNC). La administración de DEX produce un nivel de sedación en el que el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar en los cuidados de enfermería o realización de algunos procedimientos, pero al cesar el estímulo, el enfermo vuelve a dormirse y retorna al nivel de sedación previo. La sedación inducida por DEX se asocia a un patrón respiratorio y cambios EEG en consonancia con el sueño natural. [1]

La administración i.v. de DEX es generalmente bien tolerada cuando se utiliza para sedación de pacientes con VM [7, 9] y también durante la realización de determinados procedimientos diagnósticos o terapéuticos en pacientes no intubados. [9, 10] La hipotensión y la bradicardia son los efectos adversos más frecuentes, aunque generalmente se resuelven sin intervención. Cuando esta es necesaria, se aconseja disminuir o detener la infusión de DEX, elevar las extremidades inferiores, aumentar el aporte de volumen y, si es preciso, utilizar un fármaco muscarínico. El uso de agentes anticolinérgicos también debe ser considerado en pacientes con bradicardia extrema. Sin embargo, al minimizar la respuesta simpática, el empleo juicioso de la DEX podría tener un particular beneficio en algunos pacientes; por ejemplo, los ingresados con VM y alto riesgo de complicaciones cardíacas postoperatorias. [11, 12]

La Sociedad Española de Medicina intensiva recomienda el uso de dexmedetomidina en:

- Paciente sedado con gabaérgicos que durante el proceso de destete respiratorio presentan síndrome de abstinencia.
- Paciente difícil de sedar con la combinación de fármacos habituales en los que no se puede mantener un RASS de 0 a -3, la escala de sedoanalgesia habitual en las unidades de reanimación.
- Paciente con fracaso repetido de pruebas de ventilación espontánea al reducir los sedantes habituales por presentar descarga adrenérgica y/ o agitación brusca.
- Paciente sedado (RASS 0 a -3) en proceso de destete respiratorio en que los fármacos sedantes habituales afecten el centro respiratorio e impidan avanzar la desconexión.
- Paciente en ventilación mecánica que desarrollan delirio. [1, 4]

La DEX está contraindicada en los pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica, bloqueo AV de segundo o tercer grado, bradicardia <50 latidos/min, enfermedad cerebrovascular grave o hipersensibilidad al fármaco. No debe administrarse, como único sedante, en aquellos pacientes en los que se pretende alcanzar niveles de sedación profunda (RASS inferior a -3), ni tampoco debe utilizarse para proporcionar sedación durante el uso de bloqueantes neuromusculares.

Durante su administración se debe valorar periódicamente el nivel de analgesia y sedación para evaluar si es necesaria la administración simultánea de otros fármacos sedantes

y analgésicos para conseguir el grado de sedoanalgesia deseado. En toda sedación suele ir asociado un opioide, tal como la morfina, el fentanilo o el remifentanilo. La dexmedetomidina no es el agente ideal cuando se usan bloqueantes o relajantes musculares, que sería el caso de pacientes con distrés respiratorio agudo en los que se prevé una sedación de varios días o incluso semanas. En estos supuestos se debe administrar un fármaco con una vida media de duración superior, como el midazolam.

Aunque no es una contraindicación absoluta, no es recomendable su uso en pacientes con otros trastornos neurológicos graves, especialmente en la fase aguda, por la posible reducción del flujo sanguíneo cerebral. [1] Tampoco como tratamiento de la hipertensión intracraneal ni en pacientes con disfunción autonómica (p.ej., debido a lesión medular), ya que los efectos hemodinámicos de la DEX pueden ser más pronunciados.

Tabla 1: Escala RASS (Richmond agitation sedation scale) [13]

Score	Classification	(RASS)
+4	Combative	Overtly combative or violent; immediate danger to staff
+3	Very agitated	Pulls on or removes tube(s) or catheter(s) or has aggressive behavior toward staff
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement or patient-ventilator dyssynchrony
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressive or vigorous
0	Alert and calm	Spontaneously pays attention to caregiver
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained (more than 10 seconds) awakening, with eye contact, to voice
-2	Light sedation	Briefly (less than 10 seconds) awakens with eye contact to voice
-3	Moderate sedation	Any movement (but no eye contact) to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation
-5	Unarousable	No response to voice or physical stimulation

Aunque el coste del fármaco es superior al de otros sedantes, diferentes análisis farmacoeconómicos realizados en pacientes con VM que recibieron sedación durante más de 24h mostraron que la DEX se asociaba significativamente con menores costes que el midazolam. Esto se debió principalmente a una reducción de los costes relacionados con una menor estancia, una reducción del tiempo de VM y una disminución en la incidencia y la duración del delirio. [1, 14, 15]

En la siguiente revisión bibliográfica, procedemos a analizar los diferentes ensayos clínicos en los que se ha utilizado la dexmedetomidina en pacientes de UCI.

### 2.3. ACTUALIDAD: USOS FRENTE A LA COVID-19

En la reciente pandemia del SARS-CoV-2, la dexmedetomidina ha sido ampliamente administrada en los SMI, siendo incluida en protocolos de práctica clínica como el del Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y Delirium de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). [16] En éste se indica la DEX para la analgesedación profunda y relajación en el contexto de un SDRA severo, en asociación de midazolam o propofol; en el uso de la analgesedación secuencial; en caso de destete dificultoso por agitación y/o delirium.

Además, en muchos hospitales hubo un importante desabastecimiento de dexmedetomidina, lo que llevó a la AEM a determinar que ésta quedase “reservada para ayudar a la desconexión de la ventilación mecánica en los casos que esté dificultada por delirio con o sin agitación psicomotriz”. [17] Cabe señalar que la principal indicación de la DEX durante la pandemia ha sido el destete dificultoso de la VM en las unidades de críticos.

Recientemente, el Hospital Clinic de Barcelona ha desarrollado un “Estudio observacional para evaluar el impacto de la sedación con dexmedetomidina en la evolución del síndrome de distrés respiratorio agudo en pacientes COVID-19 ingresados en UCI”. Éste está todavía pendiente de publicación. [18]

### **3. Objetivos**

El objetivo del presente trabajo es investigar sobre el uso, seguridad y eficacia de la dexmedetomidina en pacientes de UCI, así como identificar si es adecuado recomendar su uso frente a las benzodiazepinas y el propofol, en base a una revisión sistemática de la bibliografía existente. Para analizar las posibles diferencias entre fármacos en eficacia, se ha atendido a parámetros como tiempo de ventilación mecánica, mortalidad o incidencia de delirium; y para evaluar su seguridad se ha prestado atención a la incidencia de bradicardia e hipotensión.

Como objetivos que trascienden al propio trabajo de investigación, podemos identificar la adquisición de la formación básica para la actividad investigadora. También la aplicación integrada de las competencias adquiridas durante el periodo de docencia del Grado en Medicina, tales como la búsqueda, interpretación y gestión de datos relevantes en el desarrollo de un juicio clínico crítico y ser capaz de formular hipótesis, recolectar y valorar de forma crítica la información para la resolución de problemas, siguiendo el método científico.

## 4. Material y métodos

### 4.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS:

Para realizar la revisión sistemática se seleccionaron e incluyeron dieciocho estudios Fase III aleatorizados que comparan la dexmedetomidina con otro brazo de tratamiento, en pacientes adultos ingresados en la UCI con ventilación mecánica:

- Estudio Venn and Grounds, 2001. [19]
- Estudio Elbaradie et al., 2004. [20]
- Estudio Pandharipande et al., 2007 – MENDS (Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction). [21]
- Estudio Esmaglu et al., 2009. [22]
- Estudio Reade et al., 2009. [23]
- Estudio Ruokonen et al., 2009. [24]
- Estudio Memiş et al., 2009. [25]
- Estudio Tasdogan et al., 2009. [26]
- Estudio Riker et al., 2009 - SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group). [27]
- Estudio Estudio Terao et al., 2011. [28]
- Estudio Jakob et al., 2012 - MIDEEX (Dexmedetomidine versus midazolam for continuous sedation in the intensive care unit). [29]
- Estudio Jakob et al., 2012 - PRODEX (Dexmedetomidine versus propofol for continuous sedation in the intensive care unit). [29]
- Huang et al., 2012. [30]
- Estudio Shehabi et al., 2013. [31]
- Estudio MacLaren et al., 2014. [32]
- Estudio Chen et al., 2014. [33]
- Estudio Kawazoe et al., 2017. [34]
- Estudio Shehabi et al., 2019 – SPICE III (Sedation Practice in Intensive Care Evaluation). [35]

Se incluyó además un metaanálisis en el que se analiza a los pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica incluidos en los dieciséis estudios Fase III anteriores al 2015 [36].

Se excluyeron los ensayos clínicos aleatorizados en los que se estudiaba a pacientes ingresados en UCI tras cirugías cardíacas, debido a que en estos casos los pacientes tienen una duración de estancia en UCI reducida, y una ventilación mecánica de solo unas pocas horas. Además, los pacientes que pasan por una cirugía cardíaca sufren una serie de daños (circulación extracorpórea, isquemia-reperusión) que no sufren los otros pacientes. También se excluyeron los ensayos en los que se administró dexmedetomidina en pacientes antes y después de sus cirugías.

Tabla 2: Escala de Ramsay [34]

NIVEL	
1	Agitado y ansioso
2	Tranquilo y colaborador
3	Despierta bruscamente con estímulo verbal o percusión glabellar
4	Respuesta perezosa a estímulo glabellar
5	Respuesta a estímulos dolorosos
6	No respuesta

Tabla 3: Índice biespectral (BIS) [35]

Bispectral index system value	Depth of sedation
0	Flat-line EEG
0-40	Deep hypnotic state; memory function lost; increasing burst suppression
40-60	Recommended range for general anesthesia
60-90	Recommended range for sedation
100	Awake; memory intact

*EEG = electroencephalogram*

## 4.2. EXTRACCIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos fueron recogidos y extraídos de manera ciega por los investigadores, y analizados por una organización de investigación clínica independiente.

De cada uno de los estudios, se recogió la información acerca de los criterios de inclusión, periodo en el que fue realizado el estudio y el año de publicación, número de pacientes incluidos en cada brazo, duración del seguimiento, sexo y edad de los pacientes, razón de la admisión en UCI y características basales del paciente.

Los datos fueron recogidos y manejados siguiendo la guía de buenas prácticas clínicas, acorde a la Declaración de Helsinki, para garantizar la protección de datos tanto de los participantes en los estudios como de los investigadores y autores de los artículos. Los estudios

fueron aprobados por sus respectivos comités de ética. Los consentimientos informados se obtuvieron de la familia del paciente, de un representante legal, o de ambos.

### **4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico de los metaanálisis incluidos se llevó a cabo el cálculo del riesgo relativo (RR) de los eventos, calculado como la probabilidad de los distintos eventos entre la población que recibió dexmedetomidina con respecto a la que no la recibió; dichos eventos estaban previamente descritos. Los datos se expresan con su Intervalo de Confianza para el 95% (IC 95%). Los RR agrupados se expresan con transformación logarítmica ponderados con el inverso de la varianza. Para ello, se utilizó el test Q de Cochran y el test  $I^2$  para analizar la homogeneidad de los estudios.

## 5. Resultados

### 5.1. ESTUDIOS ANALIZADOS:

- Estudio Venn and Grounds, 2001. [19]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó la dexmedetomidina (utilizando dosis de carga) y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes postoperados de cirugía abdominopélvica mayor ingresados en la UCI, recibiendo un mínimo de 8 horas de ventilación mecánica postquirúrgica.

No se hallaron diferencias significativas en el tiempo de extubación o en la mortalidad, tampoco en el índice de Ramsay ni en el Bispectral index. Sí se hallaron diferencias significativas en la mayor bradicardia de aquellos pacientes que recibieron dexmedetomidina.

- Estudio Elbaradie et al., 2004. [20]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la dexmedetomidina (utilizando dosis de carga) y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes postoperados de cirugías oncológicas mayores toracoabdominopélvicas ingresados en la UCI, recibiendo un mínimo de 6 horas de ventilación mecánica postquirúrgica.

No se hallaron diferencias significativas en la medición del índice Ramsay entre ambos grupos. Sí se hallaron diferencias significativas en la medicación de rescate con fentanilo entre ambos grupos (75+/-15microg en el grupo de propofol, por 15+/-10.5 microg en el grupo de dexmedetomidina;  $p = 0.0045$ ); así como también se hallaron diferencias significativas en una mayor bradicardia en aquellos que recibieron dexmedetomidina ( $p = 0.0045$ ).

- Estudio MENDS - Pandharipande et al., 2007. [21]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con lorazepam. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, recibiendo un mínimo de 24 horas de ventilación mecánica.

La sedación con dexmedetomidina resultó en más días libres de delirium o coma (mediana de días, 7.0 vs 3.0;  $p = 0.01$ ), y una prevalencia más baja de coma (63% vs 93%;  $p = 0.001$ ) que la sedación con lorazepam. No se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de delirium entre los grupos, tampoco en la duración de la estancia en la UCI. Los pacientes sedados con dexmedetomidina pasaron más tiempo cerca de los límites del objetivo del rango de sedación del índice RASS, comparado con los pacientes sedados con lorazepam (mediana de porcentaje de días, 80% vs 67%;  $p = 0.04$ ). No se hallaron diferencias significativas en la mortalidad a 28 días ni a 12 meses, así como tampoco se hallaron en el coste del cuidado entre los grupos.

También se hallaron diferencias significativas en una mayor bradicardia en aquellos que recibieron dexmedetomidina ( $p = 0.03$ ), no hallándose diferencias significativas en hipotensión.

- Estudio Esmaglu et al., 2009. [22]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con midazolam. Evaluó a pacientes postoperadas de cesárea ingresadas en la UCI, con necesidad de soporte ventilatorio.

La duración del tiempo de estancia en la UCI fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibió dexmedetomidina, 45.5 horas (rango de 15-118 horas), que en el grupo que recibió midazolam, 83 horas (rango de 15-312 horas);  $p = 0.021$ . La media de presiones arteriales fue similar en los dos grupos, pero el grupo que recibió dexmedetomidina requirió significativamente menos medicación antihipertensiva (nitroglicerina o nitroprusiato) que el grupo que recibió midazolam.

- Estudio Reade et al., 2009. [23]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con haloperidol. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, con necesidad de soporte ventilatorio.

La dexmedetomidina significativamente acortó la mediana de tiempo de extubación de 42.5 (IQR 23.2 a 117.8) a 19.9 (IQR 7.3 a 24) horas ( $p = 0.016$ ). También disminuyó significativamente la duración de estancia en la UCI de 6.5 (IQR 4 a 9) a 1.5 (IQR 1 a 3) días ( $p = 0.004$ ). No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos. Se registró hipertensión transitoria tras la dosis de carga de dexmedetomidina, seguida de hipotensión y bradicardia. El tiempo en el que los pacientes que necesitaron sedación adicional con propofol fue la mitad en aquellos que recibieron dexmedetomidina (79.5% (95% IC 61.8 a 97.2%) vs. 41.2% (95% IC 0 a 88.1%) del tiempo intubados;  $p = 0.05$ ).

- Estudio Ruokonen et al., 2009. [24]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol/midazolam. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, recibiendo ventilación mecánica durante un mínimo de 24 horas, y con una estancia esperada en la UCI superior a las 48 horas.

La dexmedetomidina no tuvo efecto en la duración de la estancia en la UCI. Análisis post hoc sugieren menor duración de la ventilación mecánica para la dexmedetomidina ( $p = 0.025$ ). El delirium fue más prevalente en el grupo de dexmedetomidina (43.9% en dexmedetomidina vs. 25.0% en propofol/midazolam;  $p = 0.035$ ). Se encontró un descenso de la frecuencia cardiaca dosis-dependiente en el grupo que recibió dexmedetomidina, pero la presión arterial fue similar comparada con el grupo que recibió propofol/midazolam. La no-inferioridad de la dexmedetomidina frente a propofol/midazolam no fue confirmada. La mediana de tiempo en la que se alcanzó el objetivo del índice RASS fue similar en ambos grupos (64% DEX vs. 63% propofol/midazolam), siendo el tiempo en el que se consiguió este

objetivo el 74% y el 64% en cada uno de los grupos. Los pacientes que recibieron dexmedetomidina se despertaron significativamente más fácilmente, fueron más cooperadores y capaces de comunicarse que aquellos que recibieron propofol/midazolam.

- Estudio Memiş et al., 2009. [25]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes con shock séptico ingresados en la UCI, con necesidad de soporte ventilatorio.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos de uno y otro tratamiento, tampoco en la duración de la estancia en UCI.

- Estudio Tasdogan et al., 2009. [26]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes postoperados ingresados en la UCI.

La duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI no difirió significativamente entre el grupo que recibió dexmedetomidina y el que recibió propofol. El nivel de sedación, tensión arterial y frecuencia cardíaca fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos.

- Estudio Riker et al., 2009 - SEDCOM. [27]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con midazolam. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, necesitando soporte ventilatorio mecánico durante al menos tres días.

El estudio desarrolló una estrategia de dosis superiores al doble de lo permitido por la US Food and Drug Administration (FDA), por lo que se considera un estudio de fase IV. En él se utilizó una dosis inicial de infusión de mantenimiento de dexmedetomidina de 0.8µg/kg por hora, pudiendo ser periódicamente ajustada (cada cuatro horas, como mínimo) por el equipo de gestión clínica en función de la evaluación del índice RASS.

Se comparó la dexmedetomidina con el midazolam en 366 pacientes ingresados en la UCI, y se determinó como *endpoint* primario el porcentaje de tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación (score RASS de +1 a -2). Éste no difirió significativamente entre los pacientes entre los que recibieron dexmedetomidina frente a los que recibieron midazolam (77.3% para dexmedetomidina y 75.1% para midazolam; diferencia, 2.2% [95% IC, -3.2% a 7.5%]; p = 0.18).

El tiempo de extubación fue significativamente más corto con dexmedetomidina que con midazolam (3.7 días [95% IC, 3.1 a 4.0] para dexmedetomidina y 5.6 [95% IC, 5.7 a 7.0] para midazolam). La mediana de duración en días del tratamiento a estudio fue significativamente más pequeña con dexmedetomidina que con midazolam (3.5 [95% IC 2.0-

5.2] vs 4.1[95% IC, 2.8-6.1];  $p = 0.01$ ), aunque significativamente más pacientes tratados con dexmedetomidina (63%) necesitaron sedación de rescate que los tratados con midazolam (49%);  $p = 0.02$ .

El delirium fue un *endpoint* secundario del estudio SEDCOM. En este estudio, la prevalencia de delirium sí fue significativamente más baja con dexmedetomidina que con midazolam (54 vs 77%;  $p < 0.001$ ), y el número medio de días libres de delirium fue significativamente mayor en pacientes que recibieron dexmedetomidina, que en los que recibieron midazolam (2.5 vs. 1.7 días;  $p = 0.002$ ).

En cuanto a su tolerancia y seguridad, los pacientes que recibieron dexmedetomidina fueron significativamente más susceptibles de sufrir bradicardia (42 vs. 19%;  $p < 0.001$ ), y significativamente menos susceptibles de sufrir taquicardia (25 vs. 44%;  $p < 0.001$ ), sin diferencias significativas en la incidencia de hipotensión (56% vs 56%) o hipertensión (43 vs. 44%). Tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes receptores de dexmedetomidina y midazolam en la incidencia de hipotensión que necesitase intervención (28 vs. 27%); así como tampoco las hubo en los pacientes con bradicardia que necesitaron intervención (5 vs. 0.8%). Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad a 30 días entre dexmedetomidina y midazolam (22.5 vs. 25.4%).

Por lo tanto, el estudio no halló superioridad en su *endpoint* primario (tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación), pero sí en el secundario (prevalencia de delirium); además de describir el efecto de la dexmedetomidina sobre la duración de la estancia en UCI y de la ventilación mecánica, la mortalidad o la bradicardia e hipotensión.

- Estudio Terao et al., 2011. [28]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes postoperados ingresados en la UCI con ventilación mecánica.

No hubo diferencias significativas en la duración de la estancia en UCI, tampoco en la duración de la ventilación mecánica. Las proporciones del nivel adecuado de sedación, movimiento y dolor fueron similares entre ambos grupos. En el grupo de pacientes que recibieron dexmedetomidina, la frecuencia cardiaca fue más baja y la frecuencia de uso de atropina y la dosis de dopamina fueron más altas.

Tabla 4: Características basales de los pacientes que participaron en el estudio pivotal SEDCOM [27]

Characteristic	No. (%)		P Value
	Dexmedetomidine (n = 244)	Midazolam (n = 122)	
Age, mean (SD), y	61.5 (14.8)	62.9 (16.8)	.26
Men	125 (51.2)	57 (46.7)	.44
Weight, mean (SD), kg	88.1 (33.9)	87.8 (31.5)	.89
APACHE II score, mean (SD) <sup>a</sup>	19.1 (7.0)	18.3 (6.2)	.35
Medical ICU patients	212 (86.9)	103 (84.4)	.53
Surgical ICU patients	32 (13.1)	18 (14.7)	.53
Severe sepsis <sup>b</sup>	182 (74.6)	94 (77.1)	.70
Shock <sup>c</sup>	78 (32)	45 (36.9)	.35
Pneumonia	156 (63.9)	76 (62.3)	.82
Liver dysfunction <sup>d</sup>			
Childs-Pugh A	124 (51.0)	54 (44.3)	.27
Childs-Pugh B	115 (47.3)	67 (54.9)	.18
Creatinine, median (IQR), mg/dL	1.0 (0.7-1.4)	1.1 (0.8-1.4)	.20
Pre-study drug sedative			
Benzodiazepines	195 (79.9)	100 (82.0)	.68
Propofol	125 (51.2)	56 (45.9)	.38
Dexmedetomidine	1 (0.4)	2 (1.6)	.26
Time from ICU admission to start of study drug, median (IQR), h	40.6 (22.2-64.9)	39.3 (24.5-72.8)	.76
Delirium at enrollment (CAM-ICU-positive) <sup>e</sup>	138 (60.3)	70 (59.3)	.82

Tablas 5 y 6: Características basales de los pacientes que participaron en los estudios MIDEX y PRODEX [29, 30]

	Dexmedetomidine vs Midazolam Study (MIDEX)			Dexmedetomidine vs Propofol Study (PRODEX)		
	Dexmedetomidine (n = 249)	Midazolam (n = 251)	P Value <sup>c</sup>	Dexmedetomidine (n = 251)	Propofol (n = 247)	P Value <sup>c</sup>
Male, No. (%)	153 (61.4)	175 (69.7)	.06	160 (63.7)	166 (67.2)	.45
Age, median (IQR), y	65 (55-74)	65 (55-74)	.98	65 (51-75)	65 (51-74)	.93
SAPS II, median (IQR) <sup>a</sup>	46 (36-56)	45 (34-56)	.53	48.0 (36-55)	44.5 (35-55)	.37
Main reason for admission to ICU, No. (%)						
Medical	182 (73.1)	171 (68.1)	.19	137 (54.6)	143 (57.9)	.38
Surgical	55 (22.1)	58 (23.1)		92 (36.7)	77 (31.2)	
Trauma	12 (4.8)	22 (8.8)		22 (8.8)	27 (10.9)	
Any infection at ICU admission, No. (%)	145 (58.2)	124 (49.4)	.049	136 (54.2)	127 (51.4)	.59
Organ failures (SOFA score >2), No. (%)						
Respiratory	149 (59.8)	154 (61.4)	.78	165 (65.7)	156 (63.2)	.58
Cardiovascular	152 (61.0)	151 (60.2)	.86	156 (62.2)	161 (65.2)	.52
Renal	37 (14.9)	42 (16.7)	.62	24 (9.6)	23 (9.3)	>.99
Coagulation	19 (7.6)	19 (7.6)	>.99	11 (4.4)	18 (7.3)	.18
Liver	2 (0.8)	3 (1.2)	>.99	1 (0.4)	1 (0.4)	>.99
Total SOFA score, median (IQR) <sup>b</sup>	7.0 (5.0-9.0)	7.0 (4.0-9.0)	.89	7.0 (5.5-9.0)	7.0 (5.0-9.0)	.88

- Estudio MIDEX, 2012 [29]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con midazolam. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, necesitando soporte ventilatorio mecánico durante al menos 24 horas.

Se aleatorizaron 500 pacientes, 249 recibieron dexmedetomidina y 251 midazolam. Los *endpoints* primarios fueron el tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación (en este caso se estableció un objetivo de RASS score de 0 a -3), y la duración de la ventilación mecánica.

En el estudio MIDEEX, dexmedetomidina fue no inferior a midazolam en el tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación (60.7% [95% IC, 55.4-66.1] vs 56.6% [95% IC, 51.2-61.9]). El tiempo de extubación fue significativamente más corto con dexmedetomidina que con midazolam (101 horas [IQR, 65-313] vs. 147 horas [IQR, 81-325];  $p = 0.01$ ).

No se hallaron diferencias significativas entre los que recibieron dexmedetomidina y midazolam en la duración de la estancia en la UCI (211 horas vs. 243 horas), aunque la duración de la ventilación mecánica fue significativamente más corta en los pacientes que recibieron dexmedetomidina frente a los que recibieron midazolam (123 horas [IQR, 67-337]) vs 164 horas [IQR, 92-380];  $p = 0.03$ ). No se hallaron diferencias significativas en la mediana de duración en días del tratamiento a estudio entre dexmedetomidina y midazolam (42 vs. 43 horas).

El 24% de los pacientes que recibieron dexmedetomidina interrumpieron su tratamiento, por el 20% de los que recibieron midazolam. El 9% de los que recibieron dexmedetomidina interrumpieron su tratamiento lo hicieron por falta de eficacia, por el 4% de los que recibieron midazolam, suponiendo ésta una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).

Los pacientes que recibieron dexmedetomidina fueron significativamente ( $p < 0.001$ ) más fácilmente despertables, más cooperativos, y más capaces de comunicarse que los que recibieron midazolam.

En cuanto a su tolerancia y seguridad, los pacientes que recibieron dexmedetomidina sufrieron significativamente más hipotensión y bradicardia, comparado con aquellos que recibieron midazolam. Además, significativamente más pacientes que recibieron dexmedetomidina sufrieron taquicardia sinusal, comparado con los que recibieron midazolam. La incidencia de eventos neurocognitivos adversos no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron dexmedetomidina y midazolam (28.7 vs. 26.8% de los pacientes); la agitación ocurrió en 15.0 vs. 14.4%, la ansiedad en 7.7 vs. 4.0% y el delirium en 7.7 vs. 7.6%.

Cuando sucedió, la mortalidad a 45 días no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron dexmedetomidina (22.2%) y aquellos que recibieron midazolam (20.3%).

Por lo tanto, según este estudio y sus *endpoints* primarios, la dexmedetomidina fue no inferior al midazolam para el tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación y superior para la duración de la ventilación mecánica. Además, describió los efectos de la dexmedetomidina sobre la mortalidad, el delirium, la bradicardia y la hipotensión

- Estudio PRODEX, 2012 [30]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes con patología

médica y postoperados ingresados en la UCI, necesitando soporte ventilatorio mecánico durante al menos 24 horas.

Se aleatorizaron 498 pacientes, 251 recibieron dexmedetomidina y 247 propofol. Los endpoints primarios fueron el tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación (en este caso se estableció un objetivo de RASS score de 0 a -3), y la duración de la ventilación mecánica.

En el estudio PRODEX, dexmedetomidina fue no inferior a propofol en el tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación (64.6% [95% IC, 60.0-69.1] vs 64.7 [95% IC, 59.9-69.4]). La mediana del tiempo de extubación fue significativamente más pequeña con dexmedetomidina que con propofol (69 horas [IQR, 39-184] vs. 93 horas [IQR, 45-286];  $p = 0.04$ ), aunque no se hallaron diferencias significativas en la duración de la estancia en la UCI o en la duración de la ventilación mecánica.

La mediana de duración en días del tratamiento a estudio entre dexmedetomidina y propofol fue significativamente favorable a favor de la dexmedetomidina (42 vs. 47 horas;  $p < 0.001$ ).

El 28% de los pacientes que recibieron dexmedetomidina interrumpieron su tratamiento, por el 23% de los que recibieron propofol. El 14% de los que recibieron dexmedetomidina interrumpieron su tratamiento lo hicieron por falta de eficacia, por el 5% de los que recibieron propofol, suponiendo ésta una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).

Los pacientes que recibieron dexmedetomidina fueron significativamente ( $p < 0.001$ ) más fácilmente despertables, más cooperativos, y más capaces de comunicarse que los que recibieron propofol.

En cuanto a su tolerancia y seguridad, no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron dexmedetomidina y aquellos que recibieron propofol en sufrir hipotensión y bradicardia. Los pacientes que recibieron dexmedetomidina sufrieron significativamente más taquicardia sinusal y menos derrame pleural, comparados con los que recibieron propofol. La incidencia de eventos neurocognitivos adversos fue significativamente menor en aquellos que recibieron dexmedetomidina, comparada con la de aquellos que recibieron propofol (18.3 vs. 28.7%;  $p = 0.008$ ); la agitación ocurrió en 7.3 vs. 11.3%, la ansiedad en 8.1 vs. 8.1% y el delirium en 2.8 vs. 6.9%.

Cuando sucedió, la mortalidad a 45 días no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron dexmedetomidina (22.2%) y aquellos que recibieron propofol (20.3%).

Por lo tanto, según este estudio y sus *endpoints* primarios, la dexmedetomidina fue no inferior al propofol para el tiempo total en el que se mantuvo el objetivo del rango de sedación, y no se encontraron diferencias significativas para la duración de la ventilación mecánica, aunque sí en la mediana del tiempo de extubación. También se describió el efecto de la dexmedetomidina sobre la bradicardia, la hipotensión, el delirium o la duración de la estancia en la UCI.

Tabla 7. Efectos sedantes de la dexmedetomidina en la UCI. [29]

Study (study name)	Treatment <sup>a</sup>	No. of pts <sup>b</sup>	Time at target sedation range <sup>c</sup>	RSS score <sup>d</sup>	Rescue sedation <sup>e</sup> (% of pts)	Duration of mechanical ventilation <sup>f</sup>	Median time to extubation	Median duration of ICU stay
<b>Longer-term sedation</b>								
Jakob et al. [40] (MIDEX)	DEX 0.2–1.4 µg/kg/h	249	60.7 <sup>g,i</sup>		43.8	123 h <sup>h</sup>	101 h <sup>h</sup>	211 h
	MID 0.03–0.2 mg/kg/h	251	56.6 <sup>g</sup>		45.4	164 h <sup>g</sup>	147 h	243 h
Jakob et al. [40] (PRODEX)	DEX 0.2–1.4 µg/kg/h	251	64.6 <sup>g,i</sup>		72.5	97 h <sup>g</sup>	69 h <sup>*</sup>	164 h
	PRO 0.3–4.0 mg/kg/h	247	64.7 <sup>g</sup>		64.4	118 h <sup>g</sup>	93 h	185 h
Riker et al. [41] (SEDCOM)	DEX 0.2–1.4 µg/kg/h	244	77.3 <sup>g</sup>		63 <sup>‡</sup>		3.7 days <sup>††</sup>	5.9 days
	MID 0.02–0.1 mg/kg/h	122	75.1 <sup>g</sup>		49		5.6 days	7.6 days

- Estudio Huang et al., 2012. [30]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con midazolam. Evaluó a pacientes ingresados en la UCI con ventilación mecánica.

La duración de la estancia en UCI en el grupo tratado con dexmedetomidina descendió significativamente, y el destete de la ventilación mecánica fue más fácil ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.042$ ). Más pacientes desarrollaron bradicardia (18.2% vs. 0,  $p=0.016$ ), pero ninguno de ellos requirió intervención o interrupción del tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de hipotensión entre ambos grupos, tampoco en la mortalidad.

- Estudio Shehabi et al., 2013. [31]

Este es un estudio de cohortes prospectivo longitudinal multicentro, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, recibiendo ventilación mecánica un mínimo de 24 horas.

La sedación temprana profunda (propofol) se asoció de forma independiente con un mayor tiempo de extubación [*hazard ratio* (HR) 0.93, 95 % intervalo de confianza (IC) 0.89–0.97,  $p = 0.003$ ], muerte hospitalaria (HR 1.11, 95 % IC 1.05–1.18,  $p < 0.001$ ) y muerte a los 180 días (HR 1.09, 95 % CI 1.04–1.15,  $p = 0.002$ ). La dosis acumulativa de dexmedetomidina en las primeras 48 horas, se asoció significativamente con una disminución del delirium a las 48 horas (HR 1.41 95 % CI 1.13–1.76,  $p = 0.002$ ).

- Estudio MacLaren et al., 2014. [32]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes con patología médica y postoperados ingresados en la UCI, recibiendo ventilación mecánica un mínimo de 12 horas.

No se obtuvieron diferencias significativas en el desarrollo de bradicardia, delirium, hipotensión, duración de la estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica o mortalidad.

- Estudio Chen et al., 2014. [33]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol. Evaluó a pacientes postoperados ingresados en la UCI, necesitando soporte ventilatorio mecánico.

El tiempo de recuperación tras la extubación no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. El grupo de pacientes que recibió dexmedetomidina desarrolló significativamente más bradicardia. No se hallaron diferencias significativas en el desarrollo de hipotensión entre los dos grupos. Los pacientes que recibieron dexmedetomidina tuvieron en las primeras 3 horas de sedación un índice Ramsay superior al de los pacientes que recibieron propofol, de forma significativa ( $p < 0.05$ ).

- Estudio Kawazoe et al., 2017. [34]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol, midazolam u otros sedantes. Evaluó a pacientes con sepsis ingresados en la UCI, necesitando soporte ventilatorio mecánico durante al menos 24 horas.

La mortalidad a los 28 días no difirió significativamente entre el grupo que recibió dexmedetomidina y el grupo control (19 pacientes [22.8%] vs 28 pacientes [30.8%]; *hazard ratio*, 0.69; 95% CI, 0.38-1.22;  $p = 0.20$ ). Los días sin ventilación mecánica a los 28 días no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos (grupo con dexmedetomidina: mediana, 20 [RIQ, 5-24] días; grupo control: mediana, 18 [RIQ, 0.5-23] días;  $p = 0.20$ ). El grupo con dexmedetomidina tuvo una proporción significativamente más alta de sedación bien controlada durante la ventilación mecánica (rango, 17%-58% vs 20%-39%;  $p = 0.01$ ). No hubo diferencias significativas en el desarrollo de bradicardia o de días libres de delirium o coma.

- Estudio Shehabi et al., 2019 – SPICE III [35]

Este estudio describió un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que se comparó la sedación con dexmedetomidina y la sedación con propofol, midazolam u otros sedantes. Evaluó a pacientes con ingresados en la UCI, necesitando soporte ventilatorio mecánico durante al menos 24 horas.

El principal *endpoint* fue la proporción de mortalidad por cualquier causa a los 90 días. Ésta ocurrió en 566 (29.1%) de los 1948 pacientes que recibieron dexmedetomidina, y en 569 (29.1%) de los 1956 pacientes que recibieron el sedante alternativo. Por lo tanto, no hubo diferencias significativas en el *endpoint* primario, la mortalidad a los 90 días.

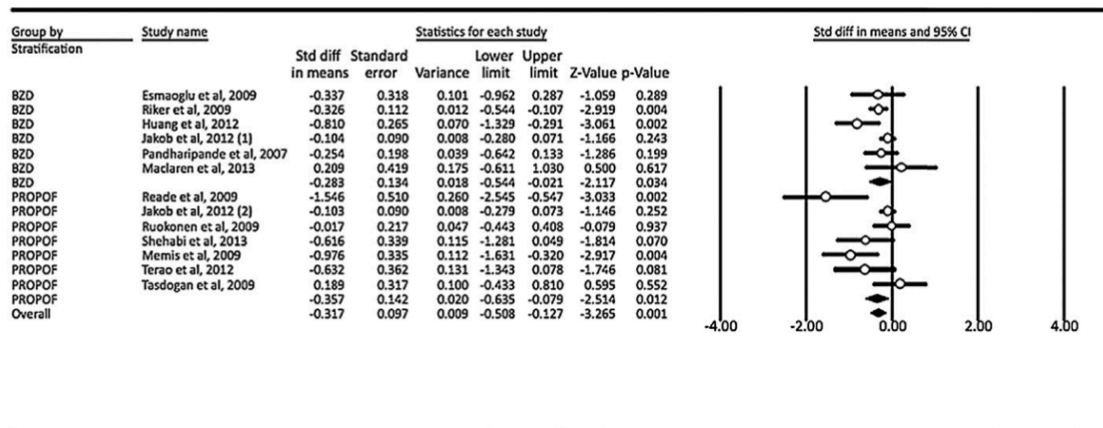
Se informó de más eventos adversos en el grupo que recibió dexmedetomidina que en el grupo que recibió el sedante alternativo. Estos eventos adversos fueron más comúnmente la bradicardia y la hipotensión, así como la parada sinusal prolongada (0.7% en el grupo que recibió dexmedetomidina y 0.1% en el grupo que recibió el sedante alternativo;  $p = 0.003$ ).

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la mortalidad a 180 días, en la mediana de días sin de coma o delirium, o la mediana de días sin ventilador.

## 5.2. METAANÁLISIS

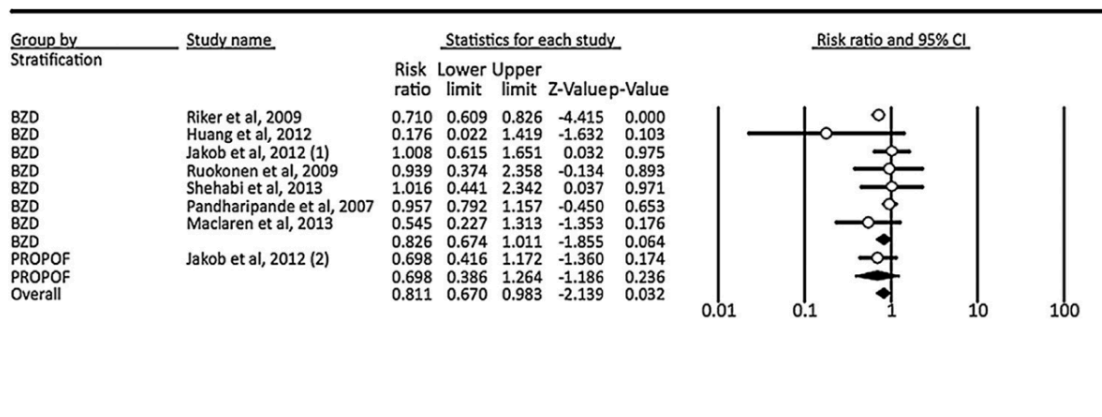
En 2015, Constantin et al. Publicaba un metaanálisis en el que se analiza a los 1994 pacientes ingresados en UCI con ventilación mecánica incluidos en los dieciséis estudios Fase III anteriores al 2015: Venn and Grounds, 2001, Elbaradie et al., 2004, Pandharipande et al., 2007 – MENDS (Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction), Esmoğlu et al., 2009, Reade et al., 2009, Ruokonen et al., 2009, Memiş et al., 2009, Tasdogan et al., 2009, Huang et al., 2012, Terao et al., 2011, Shehabi et al., 2013, MacLaren et al., 2014, Chen et al., 2014, Riker et al., 2009 - SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group), Jakob et al., 2012 - MIDEX (Dexmedetomidine versus midazolam for continuous sedation in the intensive care unit) y Jakob et al., 2012 - PRODEX (Dexmedetomidine versus propofol for continuous sedation in the intensive care unit).

Tabla 8: Efecto de la dexmedetomidina en la duración de la estancia en UCI. [36]



En este metaanálisis se concluyó que la dexmedetomidina se asoció a una reducción a las 48 horas de la duración en la estancia en la UCI y la duración de la ventilación mecánica, así como a una disminución en la incidencia de delirium. La dexmedetomidina también se asoció a un aumento significativo de las incidencias de bradicardia e hipotensión.

Tabla 9: Efecto de la dexmedetomidina en la incidencia de delirium. [36]



En este metaanálisis se reconocen diferentes limitaciones, como la heterogeneidad de los estudios que en él se recogen, reflejo de la heterogeneidad de los pacientes ingresados en UCI. La mayor parte de los estudios incluyeron tanto a pacientes con patología médica como con patología quirúrgica, mientras otros incluyeron solo a aquellos con patología médica. Los protocolos de sedación también fueron diferentes entre los estudios, con diferencias como el sedante del grupo control, el uso o no de una dosis de carga o un opioide conjunto, o la posibilidad de la utilización de un opioide de rescate. Solo la mitad de los estudios tuvieron enmascaramiento, y los objetivos de sedación y los tiempos de aleatorización difirieron entre ellos. Ninguno de los estudios recogidos en el metaanálisis se diseñó para demostrar diferencias significativas en la mortalidad, precisamente para abordar ese tema se desarrolló posteriormente el SPICE III (Shehabi et al., 2019).

## 6. Discusión

La UCI, como servicio hospitalario que alberga a pacientes con un estado de salud grave, maneja de forma cotidiana la sedación y la ventilación mecánica en estos pacientes, cuya indicación está bien establecida. Sin embargo, la sedación profunda en este tipo de pacientes puede causar problemas, tales como un aumento en la duración de la estancia en UCI, de la ventilación mecánica, o de la incidencia de delirium. Es en este paradigma en el que surge la dexmedetomidina, un fármaco que produce una sedación ligera y cuya seguridad y eficacia hemos investigado en este trabajo.

En cuanto a su eficacia, según lo recogido en el metaanálisis, la dexmedetomidina ha demostrado ser un fármaco que disminuye a las 48 horas la duración de la estancia en la UCI y la duración de la ventilación mecánica con respecto al sedante control. También demostró una disminución en la incidencia de delirium.

El hecho de que varios estudios mostrasen esta superioridad de la dexmedetomidina con respecto al sedante control en la duración de la ventilación mecánica, o la incidencia de delirium o coma, hizo que se desarrollase el ensayo SPICE III (Shehabi et al., 2019), en el que se abordó como *endpoint* primario la mortalidad entre el uso en la UCI de dexmedetomidina y el sedante control. Se pensó que si efectivamente existía una disminución en la incidencia de esos fenómenos (delirium, coma) que están asociados a una mayor mortalidad, podría haber un efecto de la dexmedetomidina sobre ella. Sin embargo, en él no se encuentran diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos, además de reportar una mayor incidencia de eventos adversos en el grupo que recibió dexmedetomidina. También critica a los estudios que describieron muchos de los supuestos efectos positivos de la dexmedetomidina, alegando una falta de consistencia en su metodología.

En cuanto a su seguridad, tanto en el metaanálisis como en el SPICE III se describe una mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en el grupo que recibió dexmedetomidina. Ninguno de los estudios citados es capaz de describir la relevancia clínica de este fenómeno, pero debe hacer aumentar la conciencia sobre el uso de la dexmedetomidina en este aspecto.

Existen razones para pensar que en el futuro la dexmedetomidina podría generalizar y estandarizar su uso y establecer unas indicaciones establecidas con respecto a los sedantes tradicionales, tal y como muestran los hallazgos de los diferentes estudios aquí recogidos.

Estos estudios nos indican que la eficacia de la dexmedetomidina en cuanto a la reducción de la estancia en UCI, de ventilación mecánica o de la incidencia de delirium es superior, pero también es necesario atender a la heterogeneidad e inconsistencia metodológica de algunos de sus ensayos. Es necesario continuar investigando sobre la eficacia de este fármaco, así como sus principales eventos adversos: la bradicardia y la hipotensión, y plantear si precisamente estos fenómenos pudiesen en algún caso utilizarse en beneficio de algún tipo de paciente.

## 7. Conclusiones

1.- Los resultados del metaanálisis Constantin et al., 2015, confirmaron la superioridad de la dexmedetomidina en la duración de la estancia en la UCI y de la ventilación mecánica y en la incidencia de delirium.

2.- No se hallaron diferencias significativas en la incidencia de mortalidad en el estudio SPICE III.

3.- El estudio SPICE III alerta sobre la heterogeneidad de los estudios que recogen la comparación de la dexmedetomidina con un sedante control, analizados en el metaanálisis de Constantin et al.

4.- Los resultados del metaanálisis y del SPICE III ponen en evidencia la mayor incidencia de bradicardia e hipotensión en el grupo tratado con dexmedetomidina. No se conoce todavía la relevancia clínica de estos eventos adversos en los pacientes a estudio, y tampoco se ha desarrollado un posible aprovechamiento de esta condición.

5.- No se puede establecer por el momento una clara indicación de la dexmedetomidina por delante de los sedantes tradicionales. Es necesario continuar investigando sobre este fármaco atendiendo a la heterogeneidad anteriormente referida.

## 8. Bibliografía

1. Romera Ortega M, Chamorro Jambrina C, Lipperheide Vallhonrat I, Fernández Simón I. Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2014;38(1):41-48.
2. Devlin JW, Mallow-Corbett S, Riker RR. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38 Suppl 6:S231-43.
3. 2. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiology Clinics*. 2017;35(2):233-245.
4. Chamorro Jambrina C, Romera Ortega M, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Estrategias de control de la sedación difícil. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1:31-7.
5. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41:263-306.
6. Dexmedetomidine Accord - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 3 May 2020]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dexmedetomidine-accord>
7. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine. A review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011;71:1481-1501.
8. Brown E, Purdon P, Van Dort C. General Anesthesia and Altered States of Arousal: A Systems Neuroscience Analysis. *Annual Review of Neuroscience*. 2011;34(1):601-628.
9. Gerlacht AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults. *Ann Pharmacother*. 2009;43:2064-2074.
10. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: A prospective, randomized double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg*. 2010;110:47-56.
11. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping STJ. The role of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18:29-41.

12. Herr DL, Sum-Ping STJ, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery; dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2003;17:576-84.
13. Jacq G, Melot K, Bezou M, Foucault L, Courau-Courtois J, Cavelot S, et al. Music for pain relief during bed bathing of mechanically ventilated patients: A pilot study. *PLoS ONE.* 2018; 13(11).
14. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010;38:497-503.
15. Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:103-10.
16. Semicyuc.org. [online] 2020. Disponible en: <<https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/PROTOCOLO-ANALGOSED-COVID-SEMICYUC.pdf>> [consultado el 7 de mayo de 2020].
17. diariofarma. *La Aemps Llama A Un Uso Priorizado De Fármacos En UCI Por "Tensiones" De Suministro Y Activa Importaciones | @Diariofarma.* [online] 2020. Disponible en: <<https://www.diariofarma.com/2020/03/30/la-aemps-llama-a-un-uso-priorizado-de-farmacos-en-uci-por-tensiones-de-suministro-y-activa-importaciones>> [consultado el 7 de mayo de 2020].
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Estudios observacionales con medicamentos sobre la COVID-19 [online] 2020. Disponible en: <<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/estudios-observacionales-con-medicamentos-sobre-la-covid-19/>> [consultado el 7 de mayo de 2020].
19. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87(5):684-690.
20. Elbaradie S, El Mahalawy FH, Solyman AH. Dexmedetomidine vs. propofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2004;16(3):153-158.
21. Pandharipande P, Pun B, Herr D, Maze M, Girard T, Miller R et al. Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA.* 2007;298(22):2644-2653.
22. Esmoğlu A, Ulgey A, Akin A, Boyacı A. Comparison between dexmedetomidine and midazolam for sedation of eclampsia patients in the intensive care unit. *Journal of Critical Care.* 2009;24(4):551-555.

23. Reade M, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie W, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Critical Care*. 2009;13(3):R75.
24. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob S, Nunes S, Kaukonen M, Shepherd S et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*. 2008;35(2):282-290.
25. Memiş D, Kargi M, Sut N. 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*. 2009;24(4):603-608.
26. Tasdogan M, Memis D, Sut N, Yuksel M. 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*. 2009;21(6):394-400.
27. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients. A Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-499.
28. Terao Y, Ichinomiya T, Higashijima U, Tanise T, Miura K, Fukusaki M et al. Comparison between propofol and dexmedetomidine in postoperative sedation after extensive cervical spine surgery. *Journal of Anesthesia*. 2011;26(2):179-186.
29. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation. Two Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2012;307(11):1151-1160.
30. Huang Z, Chen Y, Yang Z, Liu J. Dexmedetomidine Versus Midazolam for the Sedation of Patients with Non-invasive Ventilation Failure. *Internal Medicine*. 2012;51(17):2299-2305.
31. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail W, Tan M et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(5):910-918.
32. MacLaren R, Preslaski C, Mueller S, Kiser T, Fish D, Lavelle J et al. A Randomized, Double-Blind Pilot Study of Dexmedetomidine Versus Midazolam for Intensive Care Unit Sedation. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2013;30(3):167-175.
33. Chen J, Zhou J, Chen Z, Huang Y, Jiang H. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine Versus Propofol for the Sedation of Tube-Retention After Oral Maxillofacial Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(2):285.e1-285.e7.
34. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A et al. Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis. *JAMA*. 2017;317(13):1321.

35. Shebabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019;380:2506-2507.
36. Constantin J, Momon A, Mantz J, Payen J, De Jonghe B, Perbet S et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2016;35(1):7-15.

## **9. Agradecimientos**

A mis padres Alberto y Encarna, por haberme inculcado que una gran recompensa requiere de un gran esfuerzo. A mi hermano Alberto, por su complicidad.

A mi tutora la Dra. Rosaura Leis y a mi tutor el Dr. Efrén García Calo, por su inestimable ayuda.