DEXMEDETOMIDINA

(Informe para la CURMP - ASTURIAS)

MARZO 2016

Glosario:

1.- Identificación del fármaco y autores del informe
2.- Solicitud y datos del proceso de evaluación
3.- Área descriptiva del medicamento y del problema de salud
3.1 Área descriptiva del medicamento
3.2 Área descriptiva del problema de salud
4.- Área de acción farmacológica
4.1 Mecanismo de acción
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.
4.3 Posología, forma de preparación y administración
4.4 Utilización en poblaciones especiales
4.5 Farmacocinética
5.- Evaluación de la eficacia
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada
5.1.a Resultados de los ensayos clínicos
5.1.b Resultados de los metanálisis
5.1.c Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados
5.2 Otros estudios
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas
5.4 Evaluación de fuentes secundarias
5.4.a Guías de Práctica clínica
5.4.b Evaluaciones previas por organismos independientes
6. Evaluación de la seguridad.
6.1 Descripción de la búsqueda bibliográfica
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales
7. Área económica
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
7.2-Coste eficacia incremental. Estudios publicados
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento
7.4. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico
8.- Evaluación de la conveniencia
8.1 Descripción de la conveniencia
9. Área de conclusiones
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas
9.2 Decisión.
10.- Bibliografía

Citar este informe como: Rigueira García, AI; Macía, L. *Dexmedetomidina.* Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias. x/x/2016. [Citado: fecha].

Abreviaturas:

AV: auriculoventricular
CADTH: Agencia Canadiense de Evaluación de Fármacos y Tecnologías de Salud
CURMP: Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios de Asturias
ECA: ensayo clinico randomizado
NS: no significativo
RASS: Escala de Sedación de Richmond
S: significativo

UCI: unidad de cuidados intensivos

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dexmedetomidina (Dexdor®)
Indicación clínica solicitada: La solicitud del Hospital de Cabueñes es la más concreta y lo desglosa en las siguientes indicaciones:

1º Sedación de corta duración (< 72 horas).
2º Sedación Postquirúrgicos:
- *Cirugías de larga duración.*
  Postquirúrgicos con necesidad de Ventilación Mecánica (VM) de más de 12 h.
- *Pacientes con necesidad de VM de corta duración por patología médica o traumatológica*

3ª Para la sedación de pacientes adultos de larga duración (> de 72 horas),
- *Pacientes que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS).*
- *Sedación secuencial*
- *Pacientes con tolerancia a sedantes o fracaso terapéutico de la sedación*
- *Control de la agitación y cuadros de abstinencia asociada a tóxicos*

4º Control del Delirium
- *Prevención del Delirium,*
- *Tratamiento del Delirium.*

5ª Uso durante la Ventilación No Invasiva (VNI)
6º Potenciales usos en procedimientos especiales.

Autores / Revisores: Rigueira García, AI (1); Macía Fuentes, L(2);
(1) Adjunta Servicio de Farmacia del Hospital San Agustín, Avilés (2) Residente 3º año Servicio de Farmacia del Hospital San Agustín, Avilés
Tipo de informe: original.
Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: -
Servicio: -
Justificación de la solicitud: -
Posicionamiento terapéutico sugerido:-
Fecha recepción de la solicitud: febrero 2016
Petición a título: evaluación para el Comisión de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios Asturias

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Dexmedetomidina
Nombre comercial: Dexdor®
Laboratorio: Orion Corporation
Grupo terapéutico: Psicolépticos, otros hipnóticos y sedantes **Código ATC:** N05CM18
Via de administración: perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: Medicamento de uso Hospitalario.
Vía de registro: centralizada

Tabla 2. – Características comerciales de dexmedetomidina

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	**Nº unidades/ envase**	**Código**	**Coste por unidad PVL + IVA (1)**
DEXDOR 100MCG/ML 2ML 25 AMPOLLAS CONCENTRADO SOLUCION PERFUSION	25	685418	16,68 €
DEXDOR 100MCG/ML 10ML 4 VIALES CONCENTRADO SOLUCION PERFUSION	4	685417	86,04 €

(1): 4% IVA, según precios de Nomenclator Integra marzo 2016. 7,5% descuento sin especificar

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud[1],

Definición	La sedación en la UCI en personas sometidas a ventilación mecánica es frecuentemente requerida para mejorar el confort, optimizar la tolerancia a la ventilación mecánica y proporcionar aligeramiento del dolor, la agitación y el estrés. No obstante, también existen problemas derivados de la prolongación de la ventilación mecánica.
Principales manifestaciones clínicas	La prolongación del uso de ventilación mecánica puede ocasionar debilidad, hipotensión, coma, delirio, alteración de la función cognitiva y aumento de la mortalidad.
Incidencia y prevalencia	El delirio puede afecta aproximadamente al 30% de pacientes críticos, y en global entre el 60-80% en enfermos y ventilados La incidencia de delirio con agitación que requiere intervención clínica es alrededor del 20%[2,3], la duración media de estancia en UCI es de 4 días y en hospital de 17, con una mortalidad del 31%[4]. La hipotensión se ha cifrado en un 4%[5].
Evolución / Pronóstico	En general tiene una evolución favorable, aunque puede ocasionar alteración de función cognitiva de cierta persistencia, aumento de las estancias hospitalarias, costos y mortalidad.
Carga de la enfermedad	Los costes sanitarios de las estancias en UCI en hospitales españoles se ha cifrado entre el 2,4% y el 6%, según estudio. Los costes asociados a la ventilación mecánica en UCI se han cifrado en 32.560€ por paciente (año 2002)[6]. El coste del delirio en los hospitales es muy relevante, tanto a nivel inmediato por la prolongación de estancias hospitalarias y en UCI en particular[7], como por su relación con mortalidad[8] y complicaciones a largo plazo[9,10].

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Las guías actualizadas evitan incorporar el término sedación, y se refieren a "Tratamiento del dolor, agitación y delirium"[11].
Existen distintas estrategias para evitar las consecuencias de la ventilación prolongada: parar diariamente la sedación, optimizar los protocolos y promover la respiración espontánea y la movilización precoz. Las opciones terapéuticas más habituales incluyen benzodiacepinas (midazolam), propofol, anestésicos generales, y opioides.

4.- ÀREA DE ACCIÓN FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanismo de acción[12].

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de receptores alfa-2. Tiene un efecto simpaticolítico a través de la disminución de liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los efectos sedantes están mediados por la inhibición del *locus coeru-*

leus, el nodo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral.También presenta efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. Respecto al tratamiento convencional, puede tener ventajas como son: mantener al paciente en un estado de consciencia y lucidez que hace posible una evaluación continuada de su estado; por su efecto analgésico, reducir el uso de fármacos opiáceos; y reducir el tiempo en el que los pacientes dependen de la ventilación mecánica y de las complicaciones asociadas a la misma. Se supone que, al no tener efecto mediado por el GABA, puede aminorar la incidencia de delirium secundario a la sedación, que se supone que se relaciona con tal receptor y por tanto con el uso de sedantes benzodiazepinas[13], y tal efecto podría explicar la reducción de estancia en UCI y de complicaciones de ventilación.
Para evaluar la respuesta a la sedación, se utilizan escalas como la Escala de Sedación de Richmond (RASS) o la Escala de Ramsay.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de de aprobación.

EMEA/AEMPS (16/9/2011): Para la sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS).

FDA (1999):
- Sedación en Unidad de Cuidados Intensivos: indicado para la sedación de los pacientes inicialmente intubados y ventilados mecánicamente no superando las 24 en la infusión continua.
En pacientes con ventilación mecánica antes de la extubación, durante y después de la extubación. No es necesario interrumpir la inyección de hidrocloruro de dexmedetomidina antes de la extubación.
- Procedimiento de sedación: para la sedación de los pacientes no intubados, antes y / o durante los procedimientos quirúrgicos y otros.

Canadá[14]:
- Sedación en Unidad de Cuidados Intensivos sedación: en pacientes inicialmente intubados y mecánicamente ventilados durante el tratamiento en una unidad de cuidados intensivos.
En procedimientos de sedación: antes y / o durante la intubación con fibra óptica de paciente despierto; sedación antes y / o durante los procedimientos quirúrgicos u otros de los pacientes no intubados
Uso Off-Label : sedación durante la craneotomía de paciente despierto; tratamiento del temblor asociado a la sedación.

4.3 Posologia, forma de preparación y administración.

Los pacientes que ya se encuentran intubados y sedados: pueden cambiar a dexmetomidina con una velocidad de perfusión inicial de 0,7mcg/kg/h que después se puede ajustar gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2-1,4 mcg/kg/h con la finalidad de conseguir el nivel deseado de sedación en función de respuesta del paciente, considerando velocidad inferior en pacientes delicados.
Los pacientes que no consiguen un nivel adecuado de sedación con las dosis máximas de dexmedetomidina tienen que cambiar a un agente sedante alternativo.
No se recomienda administrar dosis de carga de dexmedetomidina y se asocia con un aumento de reaciones adversas. Se puede administrar propofol o midazolam, si es necesario, hasta conseguir efectos clínicos de dexmedetomidina.
No exceder 1,4 microgramos/kg/h.
No existe experiencia en uso del fármaco durante más de 14 días.

Importante[14]: han ocurrido errores debido a mala interpretación de la información de dosis. La dosis de mantenimiento se expresa en mcg/kg/hora, y debe ser individualizada o titulada hasta efecto deseado.

Posología en situaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada: normalmente no es necesario el ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal: no es necesario ajuste de dosis
- Insuficiencia hepática: uso con precaución (metabolismo hepático), se debe considerar dosis de mantenimiento reducida.
- Población pediátrica: no se ha establecido seguridad ni eficacia en menores de 18 años. No se puede hacer recomendación posológica.

Administración:
Debe administrarse únicamente como perfusión diluida intravenosa empleando un dispositivo para perfusión controlada.
Se puede diluir en glucosa 50 mg/ml (5%), solución Ringer, manitol o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para lograr la concentración requerida de 4 microgramos/ml o de 8 microgramos/ml antes de la administración. La solución se debe agitar suavemente para mezclar bien.
Dexdor se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas y coloración antes de su administración.
Dexdor® ha demostrado ser compatible cuando se administra con los siguientes fluidos y medicamentos intravenosos: lactato de Ringer, solución de glucosa al 5%, solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), manitol 200 mg/ml (20%), tiopental sódico, etomidato, bromuro de vecuronio, bromuro de pancuronio, succinilcolina, besilato de atracurio, cloruro de mivacurio, bromuro de rocuronio, bromuro de glicopirrolato, fenilefrina HCl, sulfato de atropina, dopamina, noradrenalina, dobutamina, midazolam, sulfato de morfina, citrato de fentanilo, y un sustituto del plasma.

4.4 Farmacocinética.

La dexmedetomidina es muy potente y la velocidad de perfusión se da por **hora**. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora.
Distribución: muestra un modelo bicompartimental, con vida media en fase de distribución de unos 6 minutos y en la fase terminal de 1,9-2,5 horas. Tiene volumen de distribución entre 1,16-2,16l/kg (94%) de unión a proteínas plasmáticas. A las 24 horas de inicio de perfusión los parámetros farmacocinéticos estimados son: t1/2 aproximadamente 1,5 horas, Vss aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l/h. Se une en un 94% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina sérica humana y a la glicoproteína Alfa-1-ácida.

Biotransformación y eliminación
Tiene metabolismo hepático extenso formando metabolitos oxidados e inactivos por mediación de varias formas CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19). Estos metabolitos tienen actividad farmacológica despreciable.
Se elimina principalmente por orina (95%).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación, disponibles.

Tabla 2. Características comparadas con otros esquemas de tratamientos similares

Nombre	Dexmedetomidina	Midazolam	Remifentanilo	Propofol	Clonidina
Presentación	Dexdor® 100 mcg/ml Concentrado para solución para perfusión	Midazolam 5 mg/mL solución inyectable	Remifentanilo 1mg ó 2 mg ó 5 mg polvo para concentrado para solución inyectable	Propofol 20 mg/mL emulsión inyectable para perfusión	Catapress® 1 ml, 150mcg/ml 5 sol. Inyectable Duraclon® 10 ml 100mcg/ml sol inyectable
Posología	Velocidad de perfusión inicial: 0,7 mcg/kg/yh Velocidad de mantenimiento: 9,2-1,4 mcg/kg h	Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h	Con o sin bolo inicial de 1 mcg/kg, perfusión según respuesta de 0,5-1 mcg/kg/min.	0,3-4,0mg/kg/h	Inicio: 1 mcg/kg/h y titulación hasta máximo de 2 mcg/kg/hora
Características diferenciales	Relativamente libre de efectos depresivos respiratorios Propiedades analgésicas	Produce depresión respiratoria Propiedades analgésicas	Produce depresión respiratoria y efectos cardiovasculares. Propiedades analgésicas. No se acumula en caso de fallo hepático/renal.	Produce depresión respiratoria No tiene propiedades analgésicas Riesgo de sobrecarga lipídica	Medicamento extranjero. Off Label

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICÀCIA

Se ha realizado búsqueda del texto libre “dexmetomidin” abierta simultánea en varios buscadores (metodología elaborada por Ernesto Barrera y disponible en: https://sites.google.com/site/informacionfarmacoterapeutica/, centrada los siguientes criterios:

Población	Pacientes adultos que requieren sedación en UCI
Intervención	Dexmedetomidina
Comparador	Sedantes tradicionales como midazolam, lorazepam*, propofol, ketamina y narcóticos
Resultados	Eficacia: tiempo de estancia en UCI; duración de ventilación mecánica; tiempo hasta extubación; otros beneficios clínicos. Seguridad: incidencia de delirio o agitación severa y efectos adversos
Diseño	Evaluación de agencia de tecnología de salud, guias de práctica clínica, revisión sistemática, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados

* no disponible por vía parenteral en España

Paralelamente, se ha realizado búsqueda en pubmed con la herramienta “clinical queries” y término “dexmedetomidin” entre 1/12/2013 y 31/3/2016, así como en Embase con filtro para documentos “EBM”.

Se han localizado 12 documentos que son metanálisis, revisiones sistemáticas o evaluación de los mismos relacionados con el uso de dexmedetomidina en UCI, entre los cuales se ha tomado como referencia:

1. La evaluación de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías, aunque incluye pacientes pediátricos (enero 2014)[15] que agrega gran parte de la información de calidad disponible hasta tal fecha,
2. Metanálisis de ensayos clínicos randomizados de resultados en UCI, de 2016[16].
3. Revisión sistemática sobre la mortalidad a corto plazo del uso de dexmedetomidina en pacientes sépticos de UCI[17].

También se ha localizado una revisión sistemática Cochrane de 2012 de uso de dexmedetomidina o clonidina en sedación a corto plazo en UCI[18], y un ensayo clínico de 2015 comparativo entre dexmedetomidina y clonidina[19].

Existe un ensayo clínico randomizado paralelo y abierto reclutando pacientes actualmente para evaluar el uso de dexmedetomidina comparando con sedación estándar de UCI que evaluará como variable principal la mortalidad, a 90 días post randomización, y es el primero diseñado expresamente para este tipo de evaluación. La fecha prevista de finalización es noviembre de 2017[20].
Se han localizado también un gran número de ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas del uso de dexmedetomidina en condiciones fuera de ficha técnica conforme a la autorización española. Dado lo inabarcabe y cuestionable de realizar una revisión y emitir una opinión para situaciones de ese tipo, se seleccionaron y se resumen un número reducido de ellos (metanálisis y revisiones sistemáticas exclusivamente) de los dos últimos años a modo de muestrario.

*5.*1 Ensayos clínicos disponibles

- Para la indicación aprobada (sedación en UCI)

5.1.a.- Resultados de los ensayos clínicos

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2011) para la indicación aprobada donde se recogen principalmente tres ensayos clínicos en fase III controlados con placebo (J-DEX-99-001 no publicado, W97-245 no publicado y Martin et al. 2003), dos ensayos pivotales en fase III de no inferioridad (MIDEX, PRODEX)[21], un ensayo en fase IV (Riker et al., 2009, SEDCOM)[22] y un ensayo abierto en fase III (Herr et al, 2003) que son los que han evaluado en el informe de evaluación terapéutica de partida.

- ❑ **Indicaciones contempladas en ficha técnica: sedación en UCI**

- Ensayos clínicos en fase III (MIDEX, PRODEX)[21]: comparación versus midazolam y propofol respectivamente. Confirman la **no inferioridad** de dexmedetomidina respecto a propofol tanto por protocolo como en análisis en intención de tratar. Respecto a la duración de la ventilación mecánica, no hay diferencia estadísticamente significativa entre dexmedetomidina y propofol, pero si hay una redución estadísticamente significativa respecto a midazolam. La duración de la estancia en UCI fue numéricamente, pero significativamente inferior para dexmedetomidina respecto a los comparadores.
La valoración de enfermería respecto a la comunicación con el paciente (puntuación en la escala analógica visual VAS fue significativamente mejor para dexmedetomidina versus lo comparadores en los respectivos estudios

- Ensayo clínico en fase IV (SEDCOM)[22]: utiliza como comparador midazolam. Concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el porcentaje de tiempo en estado objetivo de la sedación (variable principal), ni tampoco en la duración de estancia en UCI. La duración de la sedación fue significativamente menor para dexmedetomidina, sobre todo porque los pacientes tratados son extubados más rápidamente (disminuye significativamente el tiempo hasta la extubación). Dexmedetomidina también disminuyó la incidencia de delirio.

- Dexmedetomidina vs clonidina IV en sedación de UCI a corto plazo (<24h)

Tabla 3.- Comparación dexmedetomidina - clonidina.- Srivastava et al (2015)[19].

-Nº pacientes: 70 pacientes reclutados en 18 meses en UCI (médicos –7-, postquirúrgicos – 59, y polittraumatizados –4-).

- **Diseño:** estudio prospectivo aleatorizado abierto, 35 pacientes con clonidina iv 1mcg/kg/h titulada hasta 2mcg/kg/h para alcanzar el objetivo de sedación vs dexmedetomidina IV, dosis de carga 0,7 mcg/kg y mantenimiento 0,2 μ g/kg/h titulado hasta 0,7 μ g/kg/h para alcanzar el objetivo de sedación. El objetivo de sedación considerado fue un Ramsay Sedation Score (RSS) de 3-4. Si se precisó se administró diazepam adicional bolo iv 0,1 mg/kg. La analgesia inadecuada fue tratada con IV bolus of 20 mcg of fentanilo or infusion si el dolor persistía.

-Criterios de inclusión: >18 años, ventilación mecánica con intubación endotraqueal y necesidad de sedación < 24 horas moderada-ligera.

-Criterios de exclusión:.mujeres embarazadas, pacientes con condición neurológica, trauma cerebral, asma, EPOC, hemodinámicamete inestables, con defectos de conducción cardaca conocidos, fallo cardiaco, creatinine clearance de creatinina <30 ml/min, que requirieran bloqueo neuromuscular y uso previo de α 2 agonistas.

-Variables: calidad de sedacion, cambios hemodinámicos (frecuencia cardiaca presión venosa central, presión arterial, ratio respiratoria, saturación de oxígeno) y efectos adversos cardiovasculares (hypotension, hypertension, tachycardia, and bradycardia) considerados si existió una variación > 30% sobre la situación basal.

- **Análisis**: los datos cuantitativos se reflejaron como la media ± la desviación estándar o como la media del rango intercuartil (IQR), y las comparaciones se han realizado usando el t-test no pareado Para los datos asimétricos se utilizaron las medianas y se compararon mediante la prueba U de Mann – Whittney. Las variables nominales u ordinales se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado. Los análisis se realizaron con software SPSS 18.0.

Parámetros de eficacia*	**Dexmedetomidina (n=35)**	**Clonidina (n=35)**	**p**
• Calidad de sedación			
-Uso de sedación adicional (%)	8	14	0,034
-Dosis media de diazepam (media) (media, IQR)	8,5 (2-10)	15 (5-22)	0,043
-Observaciones en el rango de sedación (%)	86%	62%	0,04
-RSS 1-2 (%)	9%	23%	0,047
-RSS 5-6 (%)	5%	14%	0,048
• Tiempo medio para extubación (h, rango)	19 h (14-30)	18(16-32)	
Parámetros de seguridad	**Dexmedetomidina (n=35)**	**Clonidina (n=35)**	**p**
• Bradicardia	4	3	0,64
• hipotensión	3	11	0,01

*Sin presentar datos, declaran que no han existido eventos respiratorios tras extubación en ningún paciente, y que los parámetros bioquímicos y hematológicos no difirieron entre los dos grupos ni tras las 24 h tras admisión en UCI

Conclusiones: ambos fármacos pueden usarse como sedantes, pero dexmedetomidina parece ofrecer mejor perfil de seguridad cardiovascular

Validez interna

- Potencial sesgo de observador por diseño abierto
- Falta especificación del detalle de datos

Utilidad

De escasa utilidad actualmente en nuestro medio, ya que clonidina IV no está comercializada.

5.1.b.- Resultados de los metanálisis

❑ Indicaciones contempladas en ficha técnica: sedación en UCI

Tabla 4.- Constantin et al (2016)[16].

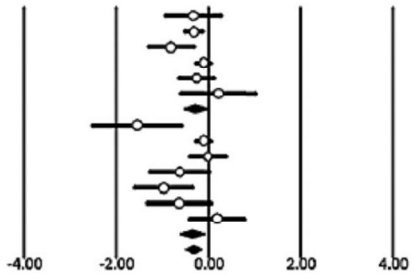
-Nº Estudios: 16 ECA extraídos de 260 estudios hallados en total. Corresponden a 1994 pacientes de 19 países.
- Fuentes de búsqueda y condiciones: bases de datos PubMed and the Cochrane databases, usando palabras clave: "dexmedetomidine", "sedation", "intensive care", y "postoperative", publicados entre enero de 2000 y junio de 2014 en inglés or francés.
-Criterios de inclusión: ECA realizados en UCI
-Criterios de exclusión:.ECA periquirúrgicos y postcirugía cardiaca
Características de los estudios: dexmedetomidina vs propofol solo (n=7) o midazolam solo (n=2) o propofol o midazolam (n=2) o lorazepam (n=1) o 1 con haloperidol (n=1). 6 estudios evaluaron pacientes admitidos en UCI post cirugía (1 mujeres postcesárea), 8 estudios fueron ciegos y 11 utilizaron dosis de carga. La ratio de infusión de dexmedetomidina fue 0 - 2.5 mg/kg/h.
-Variables principales: duración de estancia en UCI, duración de ventilación mecánica.
- Variables secundarias: ratio de muertes, bradicardia, hipotensión y delirio.
- **Análisis**: utilizando software Comprehensive Meta-analysis (version 2, Biostat Corporation), se consideraron modelos de efectos randomizados si se detectó hetereogeneidad, usando el método de estimación DerSimonian and Laird. Los resultados categorizados se especificaron como riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza 95% asociado; los resultados continuos se especificaron como diferencias medias ponderadas (WMD). Los análisis se hicieron para obtener datos independientemente versus propofol, benzodiazepinas (BZD) y efectos globales (propofol + BZD)

Parámetros de eficacia	**Nº estudios**	**Diferencia Media stándar (IC 95%)**	**p**	**I^2**
• Tiempo de estancia en UCI*				
- Vs BZD	6	-0,283 (0,018; -0,544)	0,034	42%
- Vs propofol	7	-0,357 (-0,635; -2,514)	0,012	67%
- **global**		**-0,317 (-0,508;-0,127)**	0,001	56%
		WMD: - 0.304 (-0.477;-0.132)		
• Duración de ventilación mecánica*				
- Vs BZD				68%
- Vs propofol				39%
- global		WMD* = -0.313 (-0.523, -0.104)	0,003	63,3%
Parámetros de eficacia/seguridad	**Nº estudios**	**RR (IC 95%)**	**p**	**I^2**
• Incidencia de delirio*				
- Vs BZD	8	0,826 (0,674; 1,011)	0,064	39%
- Vs propofol	1	0,698 (0,386; 1,264)	0,236	
- **global**		**0,811 (0,670 ; 0,983)**	0,032	32%
Parámetros de seguridad		**RR (IC 95%)**	**p**	**I^2**
• Mortalidad intrahospitalaria		1.009 (0.833, 1.221)	0,931	0%
• Bradicardia*				
- Vs BZD				34%
- Vs propofol				24%
- global		1.947 (1.387, 2.733)	0,001	39,7%
• hipotensión*				
- Vs BZD				45%
- Vs propofol				7%
- global		1.264 (1.013, 1.576)	0,038	30%

*sin diferencias entre propofol y BZD según análisis de efectos randomizados

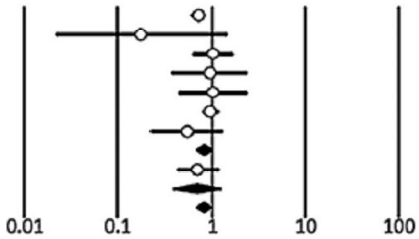
Conclusiones: dexmedetomidina se relaciona con una disminución de 48 horas en la estancia en UCI y en la duración de ventilación mecánica, con disminución también significativa en la incidencia de delirio. Sin embargo se relaciona con mayor incidencia de hipotensión y bradicardia

Group by Stratification	Study name	Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
BZD	Esmaoglu et al, 2009	-0.337	0.318	0.101	-0.962	0.287	-1.059	0.289
BZD	Riker et al, 2009	-0.326	0.112	0.012	-0.544	-0.107	-2.919	0.004
BZD	Huang et al, 2012	-0.810	0.265	0.070	-1.329	-0.291	-3.061	0.002
BZD	Jakob et al, 2012 (1)	-0.104	0.090	0.008	-0.280	0.071	-1.166	0.243
BZD	Pandharipande et al, 2007	-0.254	0.198	0.039	-0.642	0.133	-1.286	0.199
BZD	Maclaren et al, 2013	0.209	0.419	0.175	-0.611	1.030	0.500	0.617
BZD		-0.283	0.134	0.018	-0.544	-0.021	-2.117	0.034
PROPOF	Reade et al, 2009	-1.546	0.510	0.260	-2.545	-0.547	-3.033	0.002
PROPOF	Jakob et al, 2012 (2)	-0.103	0.090	0.008	-0.279	0.073	-1.146	0.252
PROPOF	Ruokonen et al, 2009	-0.017	0.217	0.047	-0.443	0.408	-0.079	0.937
PROPOF	Shehabi et al, 2013	-0.616	0.339	0.115	-1.281	0.049	-1.814	0.070
PROPOF	Memis et al, 2009	-0.976	0.335	0.112	-1.631	-0.320	-2.917	0.004
PROPOF	Terao et al, 2012	-0.632	0.362	0.131	-1.343	0.078	-1.746	0.081
PROPOF	Tasdogan et al, 2009	0.189	0.317	0.100	-0.433	0.810	0.596	0.552
PROPOF		-0.357	0.142	0.020	-0.635	-0.079	-2.514	0.012
Overall		-0.317	0.097	0.009	-0.508	-0.127	-3.265	0.001



Effect of dexmedetomidine on the length of stay

Group by Stratification	Study name	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
BZD	Riker et al, 2009	0.710	0.609	0.826	-4.415	0.000
BZD	Huang et al, 2012	0.176	0.022	1.419	-1.632	0.103
BZD	Jakob et al, 2012 (1)	1.008	0.615	1.651	0.032	0.975
BZD	Ruokonen et al, 2009	0.939	0.374	2.358	-0.134	0.893
BZD	Shehabi et al, 2013	1.016	0.441	2.342	0.037	0.971
BZD	Pandharipande et al, 2007	0.957	0.792	1.157	-0.450	0.653
BZD	Maclaren et al, 2013	0.545	0.227	1.313	-1.353	0.176
BZD		0.826	0.674	1.011	-1.855	0.064
PROPOF	Jakob et al, 2012 (2)	0.698	0.416	1.172	-1.360	0.174
PROPOF		0.698	0.386	1.264	-1.186	0.236
Overall		0.811	0.670	0.983	-2.139	0.032



Effect of dexmedetomidine on delirium incidence

- **Indicaciones "off label": uso pediátrico**

- **Ni et al[23] (2015): prevención de agitación postoperatoria pediátrica**

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

- **Pan et al[24] (2015): sedación en cirugía cardiaca congénita:** se realiza un metanálisis de 5 ensayos clínicos y 9 estudios observacionales. Se concluye que dexmedetomidina se relaciona con relaciona con menor duración de ventilación mecánica (diferencia media: -93,36 95% CI: -37,45; -49,27), menor uso de fentanilo postoperatorio (differencia media: -24,11, 95% CI: -36,98; -11,24) y de requerimientos de morfina (differencia media: -0,07, 95% CI: -0,14; 0.00), reducción de respuesta de stres (por ejemplo, menor glucosa sanguínea y niveles de cortisol séricos), and riesgo de delirium (OR: 0,39, 95% CI: 0,21; 0,74). Los parámetros hemodinámicos de los pacientes tratados con dexmedetomidina parecieron más estables, aunque sin diferencias significativas en la duración de ingreso en

UCI o en hospital. Dexmedetomidine puede incrementar riesgo de bradicardia e hipotensión (OR: 3,14, 95% CI: 1,47; 6,69). La mayoría de los datos provienen de estudios observacionales, por lo que se precisarían de ensayos clínicos bien diseñados para confirmar los resultados.

- **Lundblad et al (2015)[25]: uso de agonistas alfa-2-adrenorreceptores en bloqueo neuronal periférico como adjunto a la anestesia total.** Metanálisis en el que se recogen finalmente 5 ECA, 4 con clonidina y uno con dexmedetomidina, y concluyen que tienen efectos beneficiosos tanto en la duración de bloqueo neuronal como en results in la reducción de necesidad de analgésicos suplementales las primeras 24 horas post cirugía.

- **Indicaciones "off label": uso quirúrgico en adultos**

- **Le Bot et al[26] (2015): uso de dexmedetomidina periquirúrgico vs placebo y efecto en ahorro de analgésicos postoperatorios.**

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

- **Peng K et al[27] (2015): uso de dexmedetomidina como adyuvante de anestesia en procedimientos intracraneales**

Metanálisis de ECA doble ciego de los que se han seleccionado 8 (389 participantes), 6 comparados con placebo y 2 con remifentanilo. Con los resultados se demuestra que, en comparación a placebo, se mejora el control hemodinámico perioperatorio, disminuye las respuestas hemodinámicas, se relaciona con menos consumo de opioides intraoperatoria y menos de antieméticos postoperatorias en los pacientes tratados con DEX en comparación con el placebo. En contraste, la comparación con remifentanilo es menos clara debido a disponibilidad limitada de datos. Se precisaría un estudio multicéntrico y controlado aleatorizado, con poder estadístico suficienta para corroborar resultados a corto y largo plazo, ya que los estudios disponibles tienen diversas limitaciones: estudios pequeños, bajo poder estadístico, alta hetereogeneidad en los resultados de algunas variables, puede existir sesgo de publicación. Faltan datos de seguimiento a largo plazo

- **Nishizawa T et al[28] (2015): uso en endoscopia intestinal.**

Metaanálisis de 9 trabajos (PubMed, the Cochrane library y Igaku-chuo-zasshi database), con un total de 469 pacientes. Dexmedetomidina se mostró seguro y efectivo para la endoscopia gastrointestinal, especialmente en colangiopancreotomia retrógada y en disección de la submucosa.

Comparada con Midazolam, el OR para el nivel de inquietud de dexmedetomidina fue 0,078 [95% CI 0,013-0,453] (p <0.0001) e incrementó significativamente el RSS comparado con midazolam (WMD: 0,401, 95% CI: 0,110-0,692, p=0,0069), sin una heterogeneicidad significativa.

En cuanto a la seguridad los OR para hipoxia, hipotension, and bradicardia con sedación de dexmedetomidina no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

- **Peng K et al[29] (2015): analgesia postquirúrgica.**

Metanálisis y revisión sistemática de ECA que incluyó 7 estudios (427 pacientes), hasta abril de 2014. Se midió el uso de dexmedetomidina + opioide vs opioide solo en analgesia controlada postoperatoria (PCA) y se midió la intensidad de dolor postoperatorio y el consumo de opioides (variables principales) además de la puntuación de Ramsay en 4 tiempos, el

número de pacientes que requieren dosis adicionales de opioides, el número de pacientes que tienen efectos adversos relacionados con opioides, número de pacientes con efectos adversos relacionados con dexmedetomidina y la satisfacción del paciente con la PCA. Excepto para los datos sobre seguridad y sobre uso de analgésicos adicionales y satisfacción, la hetereogeneidad de los resultados fueron muy altas. Se concluye que dexmedetomidina combinada con opioides proporciona una analgesia mayor, un ahorro en el uso de opioides y una disminución de efectos adversos. Son necesarios mas estudios para establecer la estrategia optima de analgesia controlada por paciente.

5.1.c Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados (sólo para metanálisis de indicación aprobada en ficha técnica)

Validez interna:

- Único metanálisis que excluye estudios periquirúrgicos y los posquirúrgicos de cirugía cardiaca ingresados en UCI (difícilmente extrapolables a pacientes generales de UCI por los mecanísmos relacionados en la inflamación), por lo que se supone que los datos extraídos están menos sesgados a una información media de variedad de situaciones clínicas
- 11 estudios en el metanálisis usaron dosis de carga, una media de 1mcg/kg en 10-60 minutos, aunque algunos pacientes recibieron hasta 2,4 mcg/kg. Para disminuir la bradicardia se debería evitar la dosis de carga.
- Los pacientes son muy hetereogéneos según los estudios lo que se refleja en los resultados: algunas UCI admiten pacientes médicos y quirúrgicos, y otros solo médicos, a pesar de las condiciones de inclusión y exclusión. De hecho, en dos de los estudios seleccionados, los pacientes eran postquirúrgicos, cuya extubación es más temprana que la de los pacientes en una UCI tradicional (cerca de 18h), lo que puede influenciar los resultados globales[30].
- Los protocolos y los objetivos de sedación también varían mucho entre distintas UCI
- Sólo la mitad de los estudios eran ciegos.
- No se han tenido en cuenta la valoración de algunas variables importantes en este estudio, particularmente la calidad de la selación con demedetomidna[30].

Validez externa

- La variabilidad de protocolos, objetivos de sedación, medicación acompañante, tipo de pacientes atendidos y protocolos puede afectar a la extrapolación de los resultados obtenidos cualitativa y cuantitativamente.
- Los elevados valores de heterogeneidad para las variables principales cuantitativas obligan a tener precaución en las extrapolaciones de los resultados sobre la estancia en UCI y la duración de la ventilación mecánica.
- Sería de alto interés disponer de los datos sobre mortalidad asociada, aunque no se han podido obtener con la debida pureza de ningún metanálisis ya que no han sido variable de evaluación primaria.

Relevancia de los resultados:

- Una reducción de 48 horas en la prolongación de estancia en UCI y/o de la ventilación mecánica se tiene que considerar relevante, teniendo en cuenta las importantes consecuencias personales y económicas.
- Las reducción de delirio también es de relevancia, aunque no es posible calcular el NNT ya que no se aportan los datos necesarios.
- Faltan los datos de mortalidad obtenidos a partir de estudios con diseño apropiado.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.1 Revisiones sistemáticas publicadas

- **Indicaciones contempladas en ficha técnica: sedación en UCI**

- **Cochrane Database of Systematic Reviews (2015, resumen)[18].** Revisión sistemática de uso de dexmedetomidina y clonidina en sedación a largo plazo (> 24horas) en UCI. Se encontraron 7 ECA con un total de 1624 pacientes, en datos comparando alfa agonistas versus sedantes tradicionales (propofol, midazolam y lorazepam). De los 7, 6 eran patrocinados y en uno no consta. Los resultados muestran que dexmedetomidina reduce el tiempo de soporte para respiración aproximadamente en un quinto, y el tiempo de estancia en UCI un séptimo. Dexmedetomidina fue al menos tan efectivo como los sedantes tradicionales para producir sedación y mantener un nivel ligero de la misma. No hay pruebas claras que soporten la reducción de riesgo de delirio. No hay información suficiente para obtener conclusión en redución de riesgo de coma.
Dexmedetomidine duplica la incidencia de bradicardia, que es el efecto adverso más frecuente.
La revisión no encuentra pruebas suficientes acerca del efecto sobre mortalidad total.
En general, la calidad de la evidencia es baja o muy baja, pues todos los estudios tienen importantes riesgos de sesgos, así como inconsistencias e imprecisiones, o sospecha de evidentes sesgos de publicación.

- **Zamani et al. (2016)[19]:** revisión sistemática de mortalidad a corto plazo (hasta 28 días) uso de dexmedetomidina en ventilación mecánica de pacientes sépticos en UCI, realizando búsqueda en las bases de datos Medline, Scopus, TRIP and CENTRAL, DART, OpenGrey, and ProQuest hasta 15 de julio de 2015. De 124 referencias se seleccionaron 6 estudios (242 pacientes) con bajo riesgo de sesgo. Del análisis se deduce que dexmedetomidina en este pequeño grupo de pacientes disminuye la mortalidad sin afectar a la duración de estancia en UCI. Dado el pequeño número de pacientes involucrados en los estudios, y diversas limitaciones del análisis la conclusión principal es que se deberían realizar estudios específicos para confirmar ventajas en mortalidad a corto y largo plazo con dexmedetomidina, comparando con distintos tipos y dosis de sedantes.

- **Indicaciones “off label”: uso pediátrico**

- **Hayden et al[31] (2016, uso en UCI):** revisión sistemática de estudios que comparan el uso α-agonistas (clonidina, dexmedetomidina) en sedación de UCI posquirúrgicas, hasta julio de 2014, verificando como variable principal el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de sedación y como secundarias el uso de opioides, la duración de estancia en UCI, la duración de ventilación mecánica y los efectos adversos. De 4.039 registros (tras eliminar duplicados) se localizan solo dos estudios con dexmedetomidina que cumplen criterios de calidad, uno versus midazolam y otro versus fentanilo (bolos de rescate de fentanilo en ambos casos). Se concluye un nivel similar de sedación vs midazolam y más ligero vs fentanilo en adolescentes con escoliosis, y un efecto ahorrador de opioide en ambos. Se precisarían más estudios de exploración de dosis en función de objetivos de sedación.

- **Revisión Sistemática Cochrane[32] (2014, sedación vs sevofluorano, efecto en agitación de emergencia):** revisión que compara los efectos comparativos de la sedación con sevofluorano versus otras alternativas, en unidades de reanimación postquirúrgicas pediátricas, sobre la incidencia de agitación o delirio de emergencia. De dexmedetomidina se evalúan 16 estudios. Se concluye que diversas alternativas de sedación al sevofluorano (propofol, halotano, alpha-2 agonists -dexmedetomidine, clonidine-, opioids – por ejemplo

fentanilo- y ketamine reducen the riesgo de agitación de emergencia), mientras que no hay pruebas claras en relación a la premedicación con desflurano, isoflurano, midazolam premedication y presencia parental. Los datos de mayor beneficio corresponden al propofol.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Other GA/adjunct versus sevoflurane anaesthesia for reducing risk of emergence agitation

Patient or population: patients with emergence agitation
Settings: hospital setting (postanaesthesia care unit)
Intervention: other GA/adjunct versus sevoflurane anaesthesia

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Other GA/adjunct versus sevoflurane anaesthesia				
Emergence agitation-Propofol induction and maintenance	Study population[a]		RR 0.35 (0.25 to 0.51)	1098 (14 studies)	⊕⊕⊕⊕ high[b]	
	314 per 1000	110 per 1000 (78 to 160)				
	Moderate[a]					
	368 per 1000	129 per 1000 (92 to 188)				
Emergence agitation-Dexmedetomidine	Study population[a]		RR 0.37 (0.29 to 0.47)	851 (12 studies)	⊕⊕⊕⊕ high[b]	
	434 per 1000	160 per 1000 (126 to 204)				
	Moderate[a]					
	368 per 1000	136 per 1000 (107 to 173)				

- **Indicaciones "off label": sedación postquirúrgica de adultos**

- **Revisión sistemática Cochrane[33] (2016): cirugía abdominal.** Análisis del efecto ahorrador de analgesia postoperatoria en cirugía abdominal, así como de la función intestinal y movilización del paciente. Incluidos finalmente 7 estudios.

Concluyen que la dexmedetomidina, cuando se administra durante el período perioperatorio para el dolor agudo después de la cirugía abdominal en adultos, parecía tener algún efecto ahorradores de opioides aunque en general no hay diferencias importantes en el dolor postoperatorio en comparación con el placebo. Sin embargo, la calidad de las pruebas fue muy baja, con resultados muy imprecisos, limitaciones metodológicas y heterogeneidad significativa entre los los siete estudios. La importancia clínica de los pacientes es incierto, tanto en la influencia de la dexmedetomidina de los resultados importantes para el paciente, tales como la función gastrointestinal, la movilización y los efectos adversos no se pudieron determinar de manera satisfactoria.

Todos los estudios incluidos eran relativamente pequeños, y no se puede descartar el sesgo de publicación no se pºuede descartar. Un sesgo potencial fue una considerable cantidad de datos imposible de obtener a partir de estudios con la cirugía mixta. Para detectar e investigar los resultados importantes para el paciente, se necesitan estudios más grandes con períodos de seguimiento más largos.

- **Snidvongs et al[34] (2015): cirugía de senos nasales.**

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

otros medicamentos anestésicos y de rescate que pudieron haber afectado a los resultados.

- **Indicaciones "off label": tratamiento de efectos de tóxicos**

- **Linn et al[35] (2015): síndrome de abstinencia al alcohol**

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

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica Clínica

- **Indicaciones contempladas en ficha técnica: sedación en UCI**

- **American College of critical care medicine [36]:** consideran:

- La sedación utilizando fármacos no benzodiazepínicos (como propofol o dexmedetomidina) puede ser preferida al uso de benzodiazepinas (midazolam o lorazepam) para mejorar los resultados clínicos de pacientes en UCI con ventilación mecánica (+2B).
- En pacientes ventilados mecánicamente en la UCI con riesgo de desarrollar delirium, el uso de sedación con infusión de desmedetomidina puede estar asociado con una disminución de prevalencia de delirio comparado con las infusiones con BZD (B).
- No aporta recomendación para prevenir delirium en adultos asistidos en UCI, puesto que no hay pruebas clínicas contundentes sobre la efectividad en estos pacientes (0,C).
- Sugiere que los pacientes de UCI con delirio relacionado con la retirada de alcohol o BZD, la infusión IV contínua de dexmedetormidina en lugar de la infusión de BZD reduce la duración de delirio en estos pacientes (+2B).

5.4.2 Evaluacions previas por organismos independientes

- **Indicaciones contempladas en ficha técnica: sedación en UCI**

- **CADTH, enero 2014[15]:** evaluación de las pruebas clínicas disponibles de la eficacia y seguridad del uso de dexmedetomidina en comparación con sedantes tradicionales, en pacientes adultos y pediátricos de UCI y unidades de cuidados postquirúrgicos. Se incluyen 4 metanálisis, una revisión sistemática y 5 ECA (todos doble ciego, y no incluidos en los metanálisis ni la revisión sistemática). Se han excluido estudios en sedación perquirúrgica y con evaluación sólo de dolor. Las dosis de dexmedetomidina usadas variaron entre 0.15 to 0.5 mcg/kg/h, siendo el procedimiento de titulación variable entre los diferentes estudios. Como limitaciones consideran que las condiciones médicas de la estancia de los pacientes en UCI no fueron consideradas sistemáticamente y sin embargo pudieran influir sobre los resultados, lo que no se puede discernir por el diseño de los estudios. Tampoco se consideran en la mayoría de los estudios los factores relacionados con la sedación (dosis de sedantes y protocolos seguidos).

  - En relación a la eficacia, las evaluación concluye que las pruebas revisadas muestran que dexmedetomidine puede estar asociada con reducción de estancia en UCI, en comparación con agentes sedantes tradicionales, así como con una reducción del periodo de ventilación mecánica.

- En relación a la seguridad, la evaluación concluye que dexmedetomidine no incrementa riesgo de mortalidad, y que puede estar relacionada con disminución de riesgo de delirio, a costa de mayor incidencia de bradicardia en relación con los comparadores.

La cuantificación de estos hallazgos puede variar respecto al comparador considerado y deben de tomarse con precaución debido a las limitaciones.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos[12]

Las reacciones adversas notificadas de manera **más frecuente** con la dexmedetomidina son hipotensión, hipertensión y bradicardia, que ocurren en aproximadamente el 25%, 15% y 13% de los pacientes, respectivamente.
La hipotensión y la bradicardia fueron también las **reacciones adversas graves** relacionadas con la dexmedetomidina más frecuentes, presentándose respectivamente en el 1,7% y 0,9% de los pacientes aleatorizados de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se han acumulado a partir de los datos agrupados de
ensayos clínicos en cuidados intensivos de 3.137 pacientes asignados al azar (1.879 tratados con dexmedetomidina, 864 tratados con comparadores activos, y 394 tratados con placebo).

Trastornos	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 100 a <1/10)**	**poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)**
Metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, hipoglucemia	Acidosis metabólica, hipoalbuminemia
Psiquiátricos		Agitación	Alucinación
Cardiacos	Bradicardia(1)	Isquemia de miocardio o infarto, taquicardia	Bloqueo auriculioventricular de primer grado, gasto cardiaco disminuido
Vasculares	Hipotensión (2), hipertensión (3)		
Respiratorios, torácicos y mediastínicos		Depresión respiratoria	Disnea, apnea
Gastrointestinales		Náuseas, vómitos, boca seca	Distensión abdominal
Generales y alteraciones en el lugar de administración		Síndrome de abstinencia, hipertermia	Fármaco ineficaz, sed

(1) Los datos sobre los efectos de Dexdor® en pacientes con frecuencia cardíaca < 60 son muy escasos y se debe tener especial cuidado con estos pacientes. Normalmente la bradicardia no requiere tratamiento, pero generalmente responde a medicamentos anticolinérgicos o a la reducción de la dosis. Los pacientes con alta aptitud física y bajo ritmo cardíaco en reposo pueden ser particularmente sensibles a los efectos bradicárdicos de los agonistas de los receptores alfa-2 y se han notificado casos de parada sinusal transitoria. Los pacientes con actividad autonómica periférica alterada (p.ej. debido a una lesión de la médula espinal) pueden presentar cambios hemodinámicos más pronunciados tras inicar el tratamiento con Dexdor y por lo tanto deben ser tratados con cuidado.
En sujetos relativamente sanos no ingresados en la UCI tratados con dexmedetomidina, la bradicardia condujo ocasionalmente a parada o pausa sinusal. Los síntomas respondieron a la elevación de las piernas y a los anticolinérgicos tales como atropina o glicopirrolato. En casos aislados la bradicardia ha progresado a periodos de asistolia en pacientes con bradicardia preexistente.
(2) Los efectos hipotensores de Dexdor pueden ser de mayor importancia en aquellos pacientes con hipotensión preexistente (especialmente si no responden a vasopresores), hipovolemia, hipotensión crónica o reserva funcional reducida, tales como los pacientes con disfunción ventricular severa y los pacientes de edad avanzada, y se justifica un cuidado especial en en estos casos. Normalmente la hipotensión no requiere tratamiento específico, pero, cuando sea necesario, los usuarios deben estar preparados para intervenir con reducción de la dosis, fluidos y / o vasoconstrictores.

(3)La hipertensión se ha asociado con el uso de una dosis de carga y esta reacción se puede reducir evitando dicha dosis de carga o reduciendo la velocidad de perfusión o la dosis de carga.

Población pediátrica
Se ha evaluado el tratamiento hasta 24 h en niños mayores de 1 mes post-parto, predominantemente post-operatorios y en la UCI hasta las 24 horas, y se ha demostrado un perfil de seguridad similar al de los adultos. Los datos en recién nacidos (28 a 44 semanas de gestación) son muy limitados y restringidos a dosis de mantenimiento de ≤ 0,2 mcg/kg/h. En la literatura se ha descrito un solo caso de bradicardia hipotérmica en un recién nacido.

Sobredosis
Se han notificado varios casos de sobredosis de dexmedetomidina tanto en ensayos clínicos como en datos post-comercialización. Los ritmos más altos de perfusión de dexmedetomidina descritos en estos casos han alcanzado hasta 60 microgramos/kg/h durante 36 minutos y 30 microgramos/kg/h durante 15 minutos en un niño de 20 meses de edad y un adulto, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en relación con la sobredosis en estos casos incluyeron bradicardia, hipotensión, exceso de sedación, somnolencia y paro cardíaco.
En caso de sobredosis con síntomas clínicos, la perfusión de dexmedetomidina debe ser reducida o interrumpida. Los efectos esperados son principalmente cardiovasculares y deben ser tratados según esté clínicamente indicado. A concentraciones altas, la hipertensión puede ser más prominente que la hipotensión. En los estudios clínicos, los casos de parada sinusal revirtieron de forma espontánea o respondieron al tratamiento con atropina y glicopirrolato. Se requirió reanimación en casos aislados de sobredosis grave con resultado de paro cardíaco.

6.2 Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Los datos comparativos obtenidos a partir de los ensayos clínicos MIDEX y PRODEX[37] de dexmedetomidina (D), vs midazolam (M) o propofol (P)son los siguientes:

Efectos adversos	MEDEX			PRODEX		
	DEXMEDETOMIDINA	MIDAZOLAM	p	DEXMEDETOMIDINA	PROPOFOL	p
Hipotensión (% pacientes)	**20,6**	**11,6**	**0,007**	13	13	NS
Hipertensión (% pacientes)	22	21	NS	21	15	NS
Bradicardia (% pacientes)	**14,2**	**5,2**	**<0,001**	13	10	NS
Taquicardia (% pacientes)	**14**	**22**	**S**	**20**	**11**	**S**
Fallo respiratorio (% pacientes)	-	-	-	12-14	NS	
Bloqueo AV de primer grado (% pacientes)	-	-	NS	-	-	NS
Polineuropatía de paciente crítico (% pacientes)	-	-	-	**0,8**	**4,5**	**0,02**
Efectos adversos cognitivos (% pacientes)	29	27	NS	**18**	**29**	**0,008**
Mortalidad a 45 días de seguimiento (% pacientes)	27,3	21,1	-	17,1	19,4	-
Discontinuación de tratamiento por efectos adverso (% pacientes)	9,2	7,6	-	11,6	11,3	-

La incidencia de hipotensión y bradicardia fue significativamente mayor para dexmedetomidina que para midazolam, pero comparable con propofol.
En el estudio piloto se observa aumento de delirio con dexmedetomidina. En los ensayos pivotales, la aparición de efectos adversos neurocognitivos (incluyendo delirio) fue similar entre dexmedetomidina y midazolam, e inferior para el fármaco de estudio en relación a propofol.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Está publicado al menos un metanálisis de ECA sobre los efectos sobre el delirium, la agitación y la confusión de dexmedetomidina[38]. Se seleccionaron finalmente 13 artículos (14 estudios) partiendo de 679 artículos, que correspondieron a 1565 pacientes tratados con dexmedetomidina y 1464 control. De ellos, 9 EC se realizaron en UCI, 5 en UCI post quirúrgicas (cardiacas o no). Se trató de estudios de calidad media, de los cuales sólo 6 se consideraron con bajo riesgo de sesgo. Los comparadores fueron propofol en 4 ramas de EC, midazolam en 5, placebo en 1, morfina en 1 y propofol + midazolam en 3.

Los resultados resumidos son los siguientes:

Table 2. Primary Outcome and Sensitivity Analyses

Outcome	Number of Included Trials	Dex Patients	Control Patients	RR	95% CI	P for Effect	P for Heterogeneity	I^2 (%)
Overall trials	14 trials (13 Manuscripts)	1,565	1,464					
Delirium, agitation and/or confusion	14	298/1,565 [19%]	337/1,464 [23%]	0.68	0.49 to 0.96	0.03	<0.001	71
Midazolam as comparator drug	6	204/688 [30%]	204/360 [36%]	0.45	0.45 to 0.81	<0.01	<0.001	82
Propofol as comparator drug	5	54/498 [11%]	82/494 [17%]	0.79	0.32 to 1.96	0.61	0.02	65
General ICU patients	9	268/1164 [23%]	277/1025 [27%]	0.68	0.47 to 1.00	0.05	<0.001	76
Elective surgery patients	5	30/401 [7%]	60/439 [14%]	0.80	0.30 to 2.16	0.66	0.02	66
Mechanically ventilated patients	12	297/1512 [20%]	330/1415 [23%]	0.71	0.51 to 1.01	0.06	<0.001	74
Patients on NIV	2	1/53 [2%]	7/49 [14%]	0.18	0.03 to 1.01	0.05	0.94	0
Delirium defined by CAM-ICU or DSM-IV-TR monitoring tools	4	157/459 [34%]	154/368 [42%]	0.61	0.39 to 0.96	0.03	0.08	56
SENSITIVITY ANALYSIS (including only low risk of bias studies)	6	263/959[27%]	245/836 [29%]	0.83	0.60 to 1.15	0.26	0.004	71
SENSITIVITY ANALYSIS (removing 1 study at time)	All 95% CIs of RR >1 and p < 0.05							

NOTE. The significant reduction in delirium was confirmed only in subanalyses performed on patients undergoing noninvasive ventilation, in patients receiving midazolam as a comparator drug and in general ICU setting patients. Results were not confirmed when sensitivity analyses including only low risk of bias studies were performed.

Abbreviations: CAM-ICU, Confusion Assessment Method for the ICU; CI, confidence interval; Dex, dexmedetomidine; DSM-IV-TR, diagnostic and statistical manual of mental disorders; NIV, noninvasive ventilation; P, p value; RR, relative risk.

El principal problema de la agregación de los estudios es la hetereogeneidad de los datos obtenidos.

El análisis de sensibilidad considerando sólo los estudios con menos riesgo de sesgo, las diferencias no fueron significativas, por lo cual para confirmar las diferencias respecto a los comparadores en estas variables se requieren ensayos clínicos de diseño adecuado.

Hasta el momento, la ventaja de la dexmedetomidina se considera como “potencial”, no sólo para dexmedetomidina, sino para α- agonistas.

Existe una revisión sistemática[39] sobre el potencial efecto preventivo en ancianos de diversas alternativas farmacológicas que resume la información disponible en el siguiente gráfico:

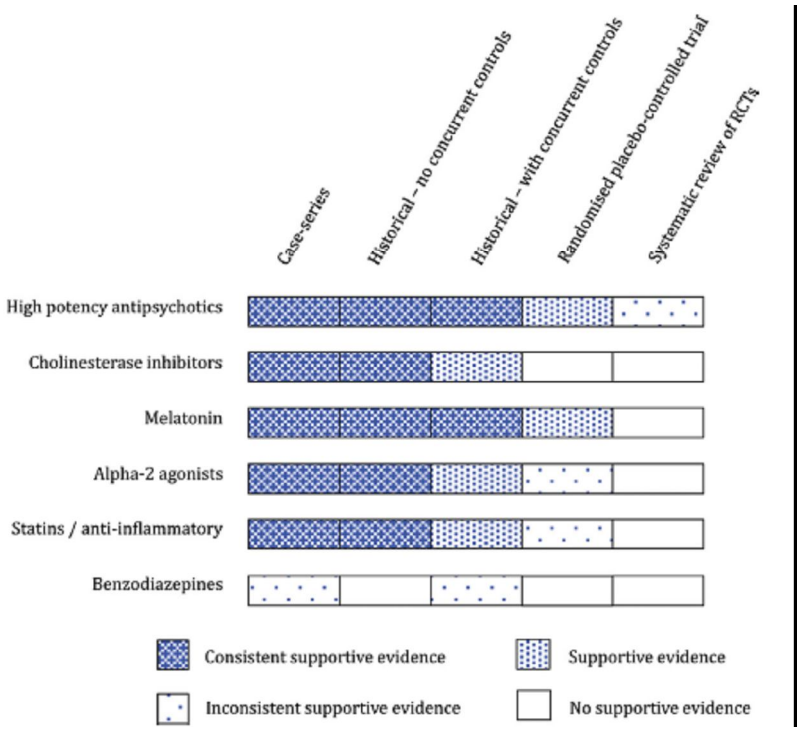


Fig. 1. Quality of evidence supporting the role of the various pharmacological measures for the prevention of delirium in older adults.

6.4 Precauciones de uso en situaciones especiales[12]

- Se debe de tener especial precaución en pacientes con **inestabilidad cardiovascular**: bradicardia o hipotensión preexistente, hipovolemia, hipotensión crónica, pacientes con disfunción ventricular.... (ver apartado 6.1 para precaución en efectos concretos)

La vasoconstricción local a una concentración mayor puede ser más significativa en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular grave, los cuales deben ser estrechamente monitorizados. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en un paciente que desarrolle signos de isquemia miocárdica o cerebral.

- Se debe tener cuidado **cuando se combina** la dexmedetomidina con otras sustancias con acción sedante o cardiovascular ya que pueden producirse efectos aditivos.
- Se ha observado que algunos pacientes que reciben dexmedetomidina se pueden despertar y estar alerta cuando son estimulados. Esto por sí solo no debe ser considerado como evidencia de falta de eficacia en ausencia de otros signos y síntomas clínicos.
- Se debe tener cuidado en casos de insuficiencia hepática grave, ya que una dosificación excesiva puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, sobresedación o efectos prolongados como resultado del bajo aclaramiento de la dexmedetomidina.
- Dexmedetomidina no parece suprimir la actividad convulsiva y no se debe utilizar como tratamiento único en el status epiléptico.
- La experiencia de dexmedetomidina en trastornos neurológicos graves, tales como lesiones en la cabeza y tras la neurocirugía, es limitada y se debe utilizar con precaución en dichos casos, especialmente si se requiere sedación profunda.
- Dexmedetomidina puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal

y esto se debe tener en cuenta al seleccionar la terapia.

- Los agonistas alfa-2 se han asociado raramente con reacciones de abstinencia cuando se suprimen bruscamente tras un uso prolongado. Esta posibilidad se debe considerar si el paciente desarrolla agitación e hipertensión poco después de interrumpir la dexmedetomidina.

- Se desconoce si la dexmedetomidina es segura para su uso en individuos sensibles a hipertermia maligna y por lo tanto no se recomienda su uso. El tratamiento con Dexdor se debe interrumpir en caso de fiebre sostenida de origen desconocido.

❑ **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos.
- Hipotensión no controlada.
- Enfermedad cerebrovascular grave.

❑ **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

- Anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides: probabilidad de conducir a un aumento de los efectos, incluyendo efectos sedantes, anestésicos y cardiorespiratorios. Estudios específicos han confirmado el aumento de estos efectos con isoflurano, propofol alfentanilo, y midazolam.

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre dexmedetomidina e isoflurano, propofol, alfentanilo y midazolam. Sin embargo, debido a posibles interacciones farmacodinámicas, puede ser requerida una reducción de la dosis de dexmedetomidina o del anestésico, sedante, hipnótico u opioide concomitante cuando se administren conjuntamente con la dexmedetomidina

- Se ha estudiado la inhibición de los enzimas CYP incluyendo el CYP2B6 en incubaciones de microsomas hepáticos humanos. Los ensayos *in vitro* sugieren que existe una interacción potencial *in vivo* entre la dexmedetomidina y sustratos con metabolismo dominante por el CYP2B6.

Se ha observado la inducción de la dexmetomidina *in vitro* sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4, y no se puede excluir una inducción *in vivo.* Se desconoce la relevancia clínica.

- Se debe considerar la posibilidad del aumento de los efectos hipotensores y bradicárdicos en pacientes que reciben otros medicamentos que causan estos efectos, por ejemplo betabloqueantes, aunque en un estudio de interacción con esmolol los efectos adicionales fueron modestos.

❑ **Embarazo**

No existen datos adecuados del uso de la dexmedetomidina en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. No debe utilizarse Dexdor durante el embarazo amenos que sea claramente necesario.

❑ **Lactancia**

Los datos disponibles en ratas muestran que la dexmedetomidina o sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dexmedetomidina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

7. – AREA ECONÓMICA

7.1- Coste tratamiento/ día y coste del tratamiento completo. Coste incremental

Comparación de costes en relación con otras alternativas

	Dexmedetomidina	Midazolam	Propofol	Clonidina
Posología	0,7mcg/kg/h (0,2-1,4mcg/kg/h)	0,03-0,2mg/kg/h	0,3-4,0 mg/kg/h	1-2 mcg/kg/h
Dosis total de sedación*	1176 mcg (336-2352 mcg)	50,4-336 mg	504-6720 mg	1680-3360 mcg
Dosis por ampolla o vial	200 mcg	50 mg	1000 mg	150 mcg
Ampollas/viales necesarios por paciente	6 (2-12)	1-7	1-7	2-4
Precio unitario (PV hospital) (€)**	16,68	0,614	6,56	4,61 (Catapress®)
Coste diario por paciente del medicamento	33,36- 200,16	1,23-7,37	13,12-78,72	10,33-20,65
Coste incremental/día - **sobre midazolam** - **sobre propofol** - **sobre clonidina**	32,13-198,93 20,24- 187,04 23,03- 189,83			

* por paciente de 70 kg durante 24 h, ** precios HSA

El coste de tratamiento puede variar en función de la dosis de fármaco requerida para ajustar la sedación en cada paciente. Se calcula por el rango de dosis indicado en cada caso.
Esta evaluación no ha considerado costes asociados a la ventilación mecánica, a la estancia hospitalaria (incluida la UCI), debido a la influencia que tienen sobre estas variables la situación inicial del paciente, el distinto grado de sedación requerido y cada una de las alternativas consideradas, al margen de no disponer datos de costo por estancia en UCI ni siquiera medios.

7.2 –Coste de eficacia-incremental. Estudios publicados

Existe una revisión de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías[40] con el objetivo de evaluar el coste-efectividad y las guías basadas en la evidencia del uso de dexmedetomidina en UCI. La revisión se hizo sobre 6 análisis económicos y 2 guías, en los que dexmedetomidina fueron comparados con propofol and midazolam. Excepto un estudio, todos mostraron que dexmedetomidina reducía los costes totales de hospital y los costes en UCI. Sin embargo, cuando se evaluaron los beneficios en términos de tiempo de estancia en UCI o tiempo de estancia hospitalaria total, los resultados no fueron consistentes. Esto se ha reflejado con la ganancia muy limitada en términos de años de vida ajustados por calidad.
Otro estudio publicado en el mismo año llega a resultados similares[41].
No se detallan los datos obtenidos dado que sea de escaso interés a efectos comparativos con los costes en España.
Existe una guía NICE relativa a prevención del delirio en UCI, en expectativa de ser actualizada en septiembre de 2016; la versión actual (2010)[42] no menciona la dexmedetomidina.

7.4-Estimación de número de pacientes –año a nivel autonómico

Las estimaciones de pacientes candidatos a uso de dexmedetomidina reflejadas en el cuestionario de solicitud del Hospital de Cabueñes son de un 50-90 nuevos al año en ese hospital, y aportan un dato de 314 pacientes ingresados en UCI en 2013, y 200 ventilados mecánicamente, por lo que supondría un 25-45% de los pacientes con ventilación mecánica.
Carecemos de datos del total de pacientes ingresados en UCI del total de Asturias actualizados.
De acuerdo con datos publicados (2006-2011) [43], los pacientes con ventilación mecánica en UCI de Asturias se pueden estimar en 930 (2,5% del total con ventilación mecánica español), con una estancia media de 8 días. Aplicando los porcentajes de candidatos conforme a las consideraciones del cuestionario de solicitud presentada (25% a 45%), los candidatos a uso de dexmedetomidina oscilarían entre 232 a 418 anualmente.

7.3-Estimación de impacto económico global a nivel autonómico

El impacto global directo (gasto de fármacos) **considerando a todos los pacientes** con ventilación mecánica, aplicando los datos extrapolados de la población española, considerando una estancia media de 8 días en UCI[43] y presuponiendo que estarían sometidos a ventilación mecánica durante toda la estancia, sería de:

Vs midazolam	59.757,49 € - 665.934,82 €
Vs propofol	37.641,34 € - 626.125,75 €

Teniendo en cuenta el gasto medio de estancia en UCI, este impacto económico se podría ver compensado si en todos los pacientes estimados requiriendo ventilación mecánica en UCI se pudiera reducir con el uso de dexmedetomidina hasta 5,6 horas de estancia en relación a midazolam, y hasta 5,3 horas en relación a propofol.

Limitaciones:

- no disponemos de datos de coste por paciente con ventilación mecánica en UCI, se presuponen superiores al dato de coste medio de estancia, lo que hiría a favor del fármaco en las estimaciones.
- Posiblemente los costes por estancia en UCI sean variables según los distintos hospitales autonómicos.
- Los días días de duración de ventilación mecánica con sedación, y por tanto de uso de dexmedetomidina como fármaco puede ser discordante respecto a la estimación realizada, posiblemente inferior, y también puede mostrar intervariabilidad según las UCI. Ello iría también a favor del fármaco en las estimaciones.

8.- Evaluación de la conveniencia

No procede.

8.- Área de conclusiones

9.1.- Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

- La dexmedetomidina es un fármaco agonista selectivo de receptores alfa-2, con efectos analgésicos y supuestamente ahorradores de anestésicos/analgésicos. Se presupone que puede reducir el tiempo en el que los pacientes dependen de la ventilación mecánica y de las complicaciones asociadas a la misma, en concreto la incidencia de delirio.

- Está aprobado desde 2011 por la EMA con la indicación de sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS). En la FDA, la aprobación es mucho más antigua (1999), y más amplia en cuanto a situaciones clínicas, puesto que se admiten en procedimientos de sedación quirúrgica, y además procedimientos de extubación en UCI (pre, durante y post), aunque se limita la duración de la infusión continua de la sedación en UCI a 24 horas.

- Se ha solicitado la dexmedetomidina para una gran variedad de situaciones terapéuticas, algunas no contempladas en la ficha técnica del fármaco.

- Están disponibles estudios (ensayos clínicos, metanálisis, revisiones sistemáticas) muy variados tanto para la indicación aprobada como para otros usos, en sedación quirúrgica, endoscopias, y tratamiento de síndromes de abstinencia (alcohólica, cocaína, anfetaminas...).

- Los datos de la indicación de sedación en UCI de la indicación aprobada se han realizado tomando como comparadores principalmente propofol y benzodiazepina (midazolam o lorazepam), aunque también existe algún estudio frente a clonidina.

- Respecto a **la indicación aprobada en España**, se ha valorado principalmente un metanálisis de ECA de **uso en UCI** (médica o postquirúrgica), una revisión sistemática de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, y un metanálisis sobre incidencia de delirio en pacientes ancianos, de los que podemos concluir:

  - Los estudios disponibles tienen alto riesgo de sesgos, en muchos casos no son ciegos, y son difícilmente valorables por la variabilidad de protocolos de sedación utilizados, objetivos terapéuticos, no comunicación de datos sobre la calidad de sedación y variabilidad del tipo de pacientes tratados.
  - Dexmedetomidina puede tener interés en la <u>reducción de estancias en UCI</u>, aunque la hetereogeneidad de métodos y resultados y los riesgos de sesgo hace difícil discernir si tal interés es sólo atribuible a ciertos grupos de pacientes, pendientes de identificar con más detalle.
  - Dexmedetomidina puede tener interés en la <u>disminución de tiempo de ventilación mecánica en UCI</u>, aunque la hetereogeneidad de métodos y resultados y los riesgos de sesgo hace difícil discernir si tal interés es sólo atribuible a ciertos grupos de pacientes, también pendientes de identificar.
  - Dexmedetomidina puede tener interés en la <u>reducción de delirio en UCI</u>. No obstante los análisis realizados exclusivamente con estudios con bajo riesgo de sesgo y en pacientes ancianos, no corroboran estos resultados, y existen otras opciones terapéuticas con mayor grado de evidencia.
  - Dexmedetomidina no parece afectar a la mortalidad intrahospitalaria en relación con sus comparadores.
  - No existe ningún estudio con dexmedetomidina en relación con otras altenativas y que tenga <u>mortalidad</u> a largo plazo como variable principal. Actualmente se están reclutando pacientes para un estudio de estas características, que finalizará en noviembre de 2017.
  - No se pueden establecer extrapolación de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos a las UCI de los hospitales de Asturias por falta de datos (comparabilidad de protocolos).
  - Las ventajas se contrapesan con una duplicación del riesgo de bradicardia e hipotensión respecto a midazolam, y de taquicardia respecto a propofol. El propofol mostró más efectos cognitivos y polineuropatía, y el midazolam más taquicardia.

- Respecto al costo:
  - La comparación directa es desventajosa para dexmedetomidina.
  - Los estudios realizados en otros países considerando costes directos e indirectos, y aplicando los datos globales de los estudios que demuestran reducción de estancia en UCI y de tiempo de ventilación mecánica, apoyan la dexmedetomidina como opción dominante, aunque con ventajas mínimas en años de vida ajustados por calidad.
  - Por falta de datos del coste de la estancia en UCI en Asturias es imposible hacer un análisis paralelo de costos contemplando los gastos indirectos. Partiendo de los datos de la UCI del Hospital San Agusitín, posiblemente los resultados de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías fueran extrapolables a la utilización en UCI de Asturias si se cumplen las expectativas de beneficios, usándolo

exclusivamente en la indicación autorizada.

- Respecto a otras indicaciones no autorizadas en ficha técnica: existen muchos estudios en circunstancias clínicas muy diversas, con objetivos terapéuticos y valoración de variables muy variados, de los que se ha expuesto una muestra de lo publicado en los últimos dos años. En general con gran hetereogeneidad de resultados. Cualquier indicación al margen de ficha técnica requeriría una evaluación específica de condiciones de uso, alternativas disponibles y costes asociados, debido a la gran cantidad de información disponible, y además tendría que protocolizarse debidamente por imperativo legal (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

9.2.- Decisión

Se propone inclusión como equivalente únicamente para la indicación autorizada, siendo todas las demás situaciones susceptibles de ser valoradas en función de la disponibilidad de estudios extrapolables a las situaciones clínicas que se consideren, tras un análisis específico de la información disponible.

10.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Hou P. Mechanical ventilation of adults in the emergency department. En: Uptodate® 2016 [Internet]. Updated: jul 02, 2014 [accedido el 1/3/2016].

[2] Li B, Wang H, Wu H, Gao G. Neurocognitive Dysfunction Risk Alleviation With the Use of Dexmedetomidine in Perioperative Conditions or as ICU Sedation A Meta-Analysis . Medicine. 2015; 94(14):e597. DOI: 10.1097/MD.0000000000000597

[3] Page VJ. Cognitive impairement. In: NICE Co-ordinated by Miss Anna Ripley. Guidelines for the provision of intensive care services. Ed. 1. London: Edited by Dr Gary Masterson and Dr Simon Baudouin;2015. P. 75-77.

[4] Burry L, Rose L,McCullagh IJ, Fergusson DA, Ferguson ND,Mehta S. Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. *Cochrane* Database of Systematic Reviews 2014 [accedido el 2/3/2016], Issue 7. Art. No.: CD009176. DOI: 10.1002/14651858.CD009176.pub2. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009176.pub2/pdf/standard

[5] Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, Mace SE, Silvers SM from American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Procedural Sedation and Analgesia. Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. Ann Emerg Med. 2014;63:247-258. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.10.015

[6] Rodríguez Roldán JM, Alonso Cuesta P, López Martínez J, Del Nogal Sáez F, Jiménez Martín MJ y Suárez Saiz J. Análisis de coste-efectividad de la ventilación mecánica y del tratamiento intensivo de pacientes en situación crítica. Med Intensiva. 2002;26(8):391-8. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0210569102798161/1-s2.0-S0210569102798161-main.pdf?_tid=a153e8aa-e064-11e5-a37b-00000aab0f26&acdnat=1456916031_ee24106fa10f20300a222de4b65c79e2

[7] Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T et al. The impact of delirium in the Intensive care unit on hospital length of stay. Intensive Care Med 2001; 27:1892-1900

[8] Ely, E.W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S.M., Harrell, F.E., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Dittus, R.S. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA. 291(14): 1753-1762, 2004

[9] Weinrebe1 W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. What does delirium cost? An economic evaluation of hyperactive delirium . Z Gerontol Geriat. 2016; 49:52–58 DOI 10.1007/s00391-015-0871-6.

[10] Milbrandt, E.B., Deppen, S., Harrison, P.L., Shintani, A.K., Speroff, T., Stiles, R.A., Truman, B., Bernard, G.R., Dittus, R.S., Ely, E.W. Costs Associated with Delirium in Mechanically Ventilated Patients. Crit. Care Med. 32 (4):955-962, 2004.

11 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;41:278–80.

[12] Ficha técnica Dexdor®. Orion Corporation. Setiembre 2011 [accedido el 23/2/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf

[13] Sanders RD, Maze M. Article de synthèse court : les agents sédatifs-hypnotiques contribuent au delirium en modulant les voies du sommeil. Can J Anesth 2010;58:149– 56 [Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/s12630-010-9421-2].

[14]Dexmedetomidin: drug information. Lexicomp® Inc. 2016 [accedido el 1/3/2016] .

[15] CADTH . Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety [internet]. 16 january 2014 [accedido 4/3/2016]. 21 p. Disponible en: www.cadth.ca

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

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

[18] Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha‐2 agonists for long‐term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010269. DOI: 0.1002/14651858.CD010269.pub2. Link to CochraneLibrary. [PubMed: 25879090]

[19] Srivastava U, Eunice Sarkar M, Kumar M, Gupta A, Agarwal A, Kumar Singh T et al. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. Indian J Crit Care Med. 2014; 18(7): 431–436. doi: 10.4103/0972-5229.136071

[20]Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre. Early Goal-Directed Sedation Compared With Standard Care in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients (SPICE III RCT). Clinicaltrials.gov [web]. Accedido 8/3/2016. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01728558

[21] 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: 1151– 60.

[22] Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. Critical Care Clinics 2009;25:527– 38 [viii– ix].

[23] Ni J, Wei J, Yao Y, Jiang X, Luo L, Luo D. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. PLoS One. 2015 May 21;10(5). Disponible en: http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.pone.0128450.PDF

[24] Pan W, Wang y, Lin l, Zhou g, Hua x, Mo l. Outcomes of dexmedetomidine treatment in pediatric patients undergoing congenital heart disease surgery: a meta-analysis. Pediatric Anesthesia. 2015. doi:10.1111/pan.12820.

[25] Lundblad M, Trifa M, Kaabachi O, Ben Khalifa S, Fekih Hassen A, Engelhardt T, et al. Alpha-2 adrenoceptor agonists as adjuncts to peripheral nerve blocks in children: a meta-analysis Pediatric Anesthesia 2015. doi:10.1111/pan.12825

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

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

[28] Nishizawa T, Suzuki H, Sagara S, Kanai T, Yahagi N. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. Dig Endosc. 2015; 27(1):8-15.

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

[30] Quintard H, Sztark F. Dexmedetomidine, a revolution for sedation in ICU?. Anaesth Crit Care Pain Med.2016;35: 5– 6

[31] Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR, Healy M, Howlett MM, Gallagher PJ et al. Efficacy of α2-Agonists for Sedation in Pediatric Critical Care: A Systematic Review. Pediatr Crit Care Med 2016; 17:e66–e75.

[32] Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL,Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.

[33] Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Møller AM. Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD010358. DOI: 10.1002/14651858.CD010358.pub2.

[34] Snidvongs K, Tingthanathikul W, Aeumjaturapat S, Chusakul S. Dexmedetomidine improves the quality of the operative field for functional endoscopic sinus surgery: systematic review The Journal of Laryngology & Otology. 2015. doi:10.1017/S0022215115001334

[35] Linn DD, Loeser KC. Dexmedetomidine for Alcohol Withdrawal Syndrome. Annals of Pharmacotherapy. 2015; Vol. 49(12): 1336– 1342

[36] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C , Dasta JF, et al American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. C rit C are Med. 2013;41(1):263-306.

[37] Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt D, Pocock SJ. Dexmedetomidine vs Midazolamor Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation Two Randomized Controlled Trials. JAMA. 2012;307(11):1151-1160

[38] Pasin L, Landoni G, Nardelli P, Belletti A, DiPrima A,Taddeo D, Isella F, Zangrillo A. Dexmedetomidine Reduces the Risk of Delirium, Agitation and Confusion in Critically Ill Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials . Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2014; 28:1459–1466.

[39] Ford AH, Almeida OP. Pharmacological interventions for preventing delirium in the elderly. Maturitas. 2015; 81: 287–292

[40] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dexmedetomidine for Sedation in the ICU or PICU: A Review of CostEffectiveness and Guidelines. 14 december 2014 [accedido el 3/3/2016]. Disponible en: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RC0617_Dexmedetomidine%20final.pdf

[41] Bioc JJ, Magee C, Cucchi J. Gilles Cost effectiveness of a benzodiazepine vs a nonbenzodiazepine-based sedation regimen for mechanically ventilated, critically ill adults Journal of Critical Care. 2014; 29: 753–757.

[42] NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management. NICE guidelines [CG103]. July 2010. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/CG103#

[43] Masa N, Olaechea P, Palomar M, Alvarez-Lermac F, Rivasa R, Nuvials X y col Grupo ENVIN-UCI. Análisis comparativo de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas por causa médica y quirúrgica. Med Intensiva. 2015;39(5):279-289.