



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad del clorhidrato de
dexmedetomidina comparado con
midazolam, lorazepam, propofol y
ketamina para pacientes que requieren
sedación en unidad de cuidados intensivos**

Reporte N° 132

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Damián Martínez Soto (MD). MSc. en Ciencias Clínicas Universidad de Antioquia. Clínica Las Américas

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ana H Perea B, Médica, Especialista en Anestesiología y reanimación.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Luis Hernando Tocaruncho Ariza por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Laura Catalina Prieto Pinto. Médica, Especialista en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

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



Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Autopista Norte 118 - 30 Of. 201

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

1.	Condición de salud y tecnologías de interés.....	10
1.1.	Condición de salud de interés.....	10
1.2.	Tecnologías en salud de interés	11
2.	Preguntas de evaluación.....	13
2.1.	Formulación de las preguntas de evaluación.....	13
2.2.	Refinamiento de las preguntas de evaluación	14
2.3.	Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	15
3.	Métodos.....	15
3.1.	Criterios de inclusión	15
3.2.	Criterios de exclusión.....	16
3.3.	Búsqueda de evidencia	16
3.4.	Gestión documental	17
3.5.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	18
3.6.	Evaluación de la calidad de la evidencia.....	18
3.7.	Extracción de datos y síntesis de la evidencia	18
4.	Resultados.....	18
4.1.	Búsqueda de evidencia	18
4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
4.3.	Calidad de la evidencia	19
4.4.	Síntesis de la evidencia	19
4.5.	Descripción de los estudios.....	19
4.6.	Efectividad y seguridad / validez y concordancia de pruebas diagnósticas.....	19
5.	Discusión.....	29
6.	Conclusiones.....	31
	Referencias bibliográficas	32
	Anexos	35
	Anexo 1. Información de registros Sanitarios.....	35
	Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	37
	Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>).....	41
	Anexo 4. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	42
	Anexo 5. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	43
	Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).....	44
	Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	

Lista de abreviaturas y siglas

- EEC: Ensayo clínico controlado
- RSL: Revisión sistemática de la literatura
- UCI: Unidad de cuidados intensivos

Resumen ejecutivo

Introducción: Múltiples procedimientos en la unidad de cuidados intensivos requieren sedación. La sedación ideal, debe reducir la ansiedad, facilitar la monitorización, mejorar la tolerancia a la ventilación mecánica, reducir los tiempos de estancia y la morbilidad, además, ofrecer seguridad frente a la presentación de eventos adversos asociados con la administración de los agentes sedantes. Estudios recientes presentan al clorhidrato de dexmedetomidina como un agente seguro en sedación con mejor rendimiento y menor presentación de desenlaces no deseables que otros agentes sedantes en estos pacientes. Sus aparentes ventajas hacen necesaria una revisión de la evidencia actual al respecto.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del uso de dexmedetomidina en pacientes que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos (UCI).

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) utilizando las bases de datos MEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update) EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE, LILACS y la revisión de publicaciones obtenidas por otros medios comparando el uso de dexmedetomidina en UCI con otros agentes sedantes, considerando los resultados en cuanto a estancia en UCI, tiempo de extubación, mortalidad, delirium y bradicardia.

Resultados: Se obtuvieron 27 publicaciones, 11 fueron tamizadas para valoración de los criterios de inclusión. Cuatro cumplieron con estos y se evaluaron con la herramienta AMSTAR. Solo una fue considerada de alta calidad, base de esta revisión. Esta, incluyó 24 estudios con 2419 pacientes. Dexmedetomidina estuvo asociado a una reducción significativa de la estancia en UCI (Diferencia ponderada de medias -0.48 días IC95% -0.18 a -0.78 $p = 0.002$), también se asoció a un incremento en el riesgo de bradicardia que requirió intervención cuando se usó una dosis de carga o mantenimiento $> 0.7\mu\text{kg/hr}$ (RR= 7.3 IC95% 1.73 – 30.81 $p = 0.007$).

Conclusiones: Basándose en evidencia de moderada calidad, el clorhidrato de dexmedetomidina reduce los tiempos de estancia en unidad de cuidados intensivos sin tener efecto en los tiempo de ventilación mecánica, está asociada a un incremento en la bradicardia sintomática que requiere intervenciones cuando se usan dosis de carga o mantenimiento superiores a $> 0.7\mu\text{kg/hr}$, no hay diferencia en otros desenlaces de interés como mortalidad, delirium, hipotensión, auto extubación, infarto del miocardio o fibrilación auricular. Con estos hallazgos es razonable sugerir el uso de dexmedetomidina como agente sedante en los pacientes que así lo requieren en UCI.

Introducción

La sedación en unidad de cuidados intensivos (UCI) es fundamental para la realización de procedimientos, monitorización de diferentes condiciones clínicas de los pacientes, mejorar la tolerancia a la ventilación mecánica entre otras. Un régimen de sedación óptimo debe reducir la ansiedad, facilitar las actividades descritas anteriormente, reducir sustancialmente los tiempos de estancia en UCI y disminuir la morbilidad, además, ofrecer seguridad respecto a la presentación de eventos adversos asociados con la administración de los agentes sedantes.

Tradicionalmente, varias opciones de tratamiento han sido ofrecidas para lograr estos objetivos, todos con alguna desventaja. Las benzodiazepinas (Midazolam, Lorazepam), medicamentos agonistas del ácido gamma amino butírico (GABA), pueden causar depresión respiratoria, retraso en el despertar e incrementar el riesgo de delirium si son administrados por periodos prolongados (1).

El propofol ofrece algunas ventajas sobre las benzodiazepinas; menor acumulación, rápido inicio del efecto, fácil ajuste de las dosis y recuperación rápida después de su suspensión, no obstante no se encuentra libre de algunos efectos no deseados como hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria e hipertrigliceridemia (1)

Otro de los agentes utilizados es la ketamina, un derivado no barbitúrico de la fenciclidina, utilizado desde hace 40 años por su capacidad para proporcionar analgesia y aparente anestesia con relativa estabilidad hemodinámica. La ketamina se une con el N metil diaspartato, y receptores opioides sigma generando analgesia intensa y un estado llamado anestesia disociativa llegando a perder la capacidad de respuesta a estímulos nociceptivos pero conservando la apertura ocular y sus reflejos. A pesar de esto, el uso de la ketamina ha venido limitándose debido a sus efectos no deseados como la presentación de alucinaciones delirium, despertar no placentero, incremento en las secreciones corporales, taquicardia y potencialmente exacerbación de la isquemia miocárdica o aumento del riesgo de presentarla en pacientes con enfermedad coronaria conocida (2).

Hace 20 años, su predecesor, clonidina, se utilizó en varias aplicaciones de anestesiología, posteriormente, el interés por desarrollar medicamentos alfa 2 más selectivos llevó al desarrollo de dexmedetomidina. Después de esto, algunos estudios han sugerido el clorhidrato de dexmedetomidina como un agente seguro en la sedación de los pacientes que ingresan a la UCI, reportando beneficios en la disminución de la estancia en UCI, periodo de intubación y menor presentación de delirium (3, 4). No obstante la bradicardia y algunos eventos adversos cardiovasculares se han relacionado con su uso. Las aparentes ventajas del clorhidrato de dexmedetomidina sobre los agentes sedantes actuales hacen necesaria una revisión de la evidencia actual al respecto.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso del clorhidrato de dexmedetomidina en pacientes que requieren sedación en UCI, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Sedación en unidad de cuidados intensivos

La sedación es uno de los procedimientos básicos en UCI. En una hospitalización regular en UCI que requiere sedación, 42% de los pacientes recibe sedantes, esta proporción se incrementa al 85% cuando los pacientes se encuentran sometidos a ventilación mecánica. La sedación en UCI en los pacientes que requieren ventilación mecánica tiene por objeto deprimir el estado de conciencia con el fin de garantizar la tolerancia al tubo endotraqueal o por traqueostomía, y la aceptación por parte del pacientes del modo ventilatorio necesario para su terapia ventilatoria o ventilación pulmonar (5)

Hace algunos años, el término "goal-directed mechanical ventilation" (GDMV), ha tomado fuerza como parte del cumplimiento de los estándares ideales en la sedación. Su principal propósito es mantener la actividad respiratoria espontánea del centro respiratorio para proporcionar niveles adecuados de sedación y analgesia, y que los pacientes acepten los procedimientos ventilatorios (6).

Adicionalmente, el GDMV involucra el uso de procedimientos en UCI, mediciones repetidas diarias de PEEP y otros índices biomecánicos, cambios de posición del paciente y fisioterapia agresiva (masaje, drenaje posicional y electro estimulación muscular). Para esto, la adición de analgésicos al tratamiento sedativo es un elemento crucial de la sedación para evitar el dolor asociado a los procedimientos mencionados. Los efectos de los agentes sedantes en el sistema nervioso central (SNC) y la actividad de los músculos respiratorios deben limitarse a un nivel medible deseable y óptimo, de ahí el término sedoanalgesia. El uso de sedoanalgesia, depresión de la conciencia y las reacciones de dolor pueden ser modulados, planificar simultáneamente la terminación de la ventilación mecánica basándose en escalas, protocolos de sedación y algunos dispositivos (6).

Actualmente, la sedación se enfrenta a los retos que se han descrito anteriormente. Esta sedación moderna también se denomina "sedación cooperativa", es decir, un sedante suave que se ajuste a los elementos específicos de tratamiento en la UCI. No obstante al día de hoy, la experiencia clínica de los centros de cuidado intensivo revela la inexistencia de un medicamento único o una combinación de estos que cumpla con las expectativas anteriores, sea eficaz y se encuentre generalizada (6).

Además de la efectividad del régimen de sedación utilizado, la frecuencia de complicaciones relacionadas con este es importante. El 47% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica reportaron alteraciones del sueño durante su estancia en UCI y el 43% de estos pacientes reportó la persistencia de estas alteraciones tiempo después de su alta hospitalaria

según el estudio de Frank y cols. (7). El delirium post – sedación es una preocupación que ha ganado fuerza en los estudios actuales, debido a que es una complicación considerable derivada de los desórdenes del sueño durante la estancia en UCI. Conforme el nivel de sedación disminuye, aparece el delirium, el cual tiene características del síndrome delirante (6).

Otras complicaciones relacionadas con los agentes sedantes utilizados deben ser tenidas en cuenta, la presencia de síntomas cardiovasculares, tales como bradicardia, hipertensión o hipotensión se presentan frecuentemente y deben ser prevenibles con el método de sedación utilizado, al igual que los síndromes de retiro, los cuales se presentan ante el retiro súbito de los agentes sedantes y dependen del agente utilizado; cuando se presenta por benzodiazepinas o propofol, se caracterizan por temblor, diaforesis, ansiedad, agitación, depresión, náusea, mialgias, alteraciones cognitivas, distorsión perceptual, taquicardia, hipertensión y dificultad en el retiro del ventilador (8).

1.2. Tecnologías en salud de interés

Dexmedetomidina es un sedante, agonista alfa- 2- adrenérgico, posee propiedades simpaticolíticas, sedativas, amnésicas y analgésicas (9).

1.2.1. Clasificación ATC

Dexmedetomidina, pertenece al sistema nervioso, específicamente a psicolépticos, e hipnóticos y sedantes. En la figura 1, se observa la estructura del grupo al que pertenece esta tecnología.

Figura 1. Estructura del grupo ATC(2)



Fuente: construcción propia

1.2.2. Información acerca del medicamento

- Mecanismo de acción: es un agonista selectivo de los receptores alfa-2. Tiene un efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los efectos sedantes están mediados por la

inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral. La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con ritmos de perfusión más bajas, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Con dosis más altas, prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado. La dexmedetomidina está relativamente libre de efectos depresivos respiratorios (9–11).

- Dosificación y forma de administración: Los pacientes que ya se encuentran intubados y sedados pueden cambiar a dexmedetomidina con una velocidad de infusión inicial de 0,7 microgramos/kg/h, que luego puede ajustarse gradualmente entre 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación, en función de la respuesta del paciente. Se debe considerar una velocidad de infusión inferior para pacientes delicados. La dexmedetomidina es muy potente y la velocidad de infusión se da por hora. Después de ajustar la dosis, no se alcanzará un nuevo estado de equilibrio hasta transcurrida una hora (9–11) .

Precauciones: insuficiencia renal preexistente, nefrosis osmótica, riesgo cardiovascular, hipercoagulabilidad, uso concomitante de estrógenos, antecedentes de trombosis. Precaución en pacientes diabéticos, hiperproteinemia, hiponatremia, anemia hemolítica, síndrome de meningitis aséptica por dosis elevadas o infusión rápida, lesión pulmonar aguda (9).

- Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos, hipotensión no controlada, enfermedad cerebrovascular grave.

Reacciones adversas: las reacciones adversas notificadas de manera más frecuente con la dexmedetomidina son hipotensión, hipertensión y bradicardia.

Entre las reacciones adversas comunes se encuentran:

- Cardiovasculares: hipertensión 12-13%, taquicardia 2-5%.
- Gastrointestinales: náusea 3-11%; xerostomía 3-4%.
- Entre las reacciones adversas serias se citan:
 - Cardiovasculares: fibrilación atrial 4%, bradiarritmia 5-42%, hipotensión 25-54%.
 - Respiratoria: Apnea, broncoespasmo, efusión pleural 2%, depresión respiratoria 37% (8,10).
- Consideraciones de manejo y ámbito de uso.: debe ser prescrito y administrado por un anestesiólogo. Es de uso intrahospitalario (8,10).

1.2.3. Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se identificaron nueve registros sanitarios vigentes, para soluciones de 100mcg/mL, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (12)

Indicación aprobada: *“indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos”* (12).

1.2.4. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización (Cuadro 1).

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para dexmedetomidina

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA		No se encontró información relacionada con el medicamento	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm
INVIMA			https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA			http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=valganciclovir&btnG=Search&mid=WC0b01ac058001d129
MHRA			http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (13,14)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Originalmente la pregunta formulada para la revisión fue:

¿En pacientes adultos y niños, que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos, el uso de clorhidrato de dexmedetomidina es más efectivo que la administración de propofol? Posterior a la asesoría del asesor temático la estructura de la pregunta fue la que se presenta en el cuadro 2:

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos
I	Clorhidrato de dexmedetomidina
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Midazolam ▪ Lorazepam ▪ Propofol ▪ Ketamina
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estancia en unidad de cuidados intensivos ▪ Tiempo para la extubación ▪ Mortalidad ▪ Delirium ▪ Bradicardia

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Para la formulación de la pregunta preliminar se siguieron los pasos sugeridos por el Manual Metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. El protocolo previo para la elaboración de la pregunta fue realizado siguiendo las indicaciones del manual mencionado y publicado en el sitio web del IETS

Para la elaboración de dicho protocolo se realizó la revisión de guías en sedación y agitación en UCI (15) y revisiones narrativas al respecto (1–4)

La pregunta inicial solo incluyó propofol como comparador y los únicos desenlaces considerados fueron tiempo de estancia en UCI y tiempo para la extubación. La pregunta PICO preliminar y el protocolo de la evaluación fueron publicados en la página web del IETS para recibir comentarios por parte de los diferentes actores. Posteriormente se realizó la consulta virtual con un anestesiólogo experto en el tema el cual dentro de sus anotaciones sugirió algunas modificaciones en la pregunta original:

- Sobre los pacientes: Se realizaron sugerencias en cuanto a los grupos poblaciones adulto – niño y la claridad suficiente al momento de realizar las búsquedas sistemáticas, además se resaltó la heterogeneidad en cuanto al tipo de pacientes, quirúrgico o no, y sus implicaciones en los resultados de la evaluación.
- Sobre la intervención: Se realizaron sugerencias respecto a la posología de Dexmedetomidina, dado que el esquema utilizado es en infusión.
- Sobre los comparadores: Se adicionaron al comparador propofol, Midazolam, Lorazepam y ketamina. La razón de su inclusión como comparadores obedece su amplia utilización para sedación en unidad de cuidados intensivos. Lorazepam es

ampliamente utilizado debido a su menor acumulación periférica y facilidad para el desmonte gracias a su vida media corta.

- Sobre los desenlaces: La pregunta inicial solo consideraba desenlaces relacionados con la efectividad del medicamento. Con la recomendación del experto se agregaron desenlaces de seguridad (mortalidad, bradicardia y delirium)

Finalmente, la pregunta definitiva fue:

¿En pacientes adultos y niños, que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos, el uso de clorhidrato de dexmedetomidina es más efectivo y seguro comparado con otros sedantes hipnóticos (midazolam, lorazepam, ketamina y propofol)?

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Dado que no fue posible realizar una calificación de los desenlaces, en esta evaluación se incluyeron los desenlaces reportados en los estudios incluidos.

3. Métodos

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes que requieren sedación en unidad de cuidados intensivo

Subgrupos

Niños y adultos

Tecnología de interés

Clorhidrato de dexmedetomidina

Comparadores

- Midazolam
- Lorazepam
- Propofol
- Ketamina

Desenlaces

- Estancia en unidad de cuidados intensivos
- Tiempo para la extubación
- Mortalidad
- Delirium
- Bradicardia

Tiempo

No aplica

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: Artículos publicados entre 2010 – 2014.

Diseño

Se limitó a la elección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos

3.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.3. Búsqueda de evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura acogida a los estándares de calidad utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se realizó una búsqueda sistemática con los criterios anteriores en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)

- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

La estrategia de búsqueda genérica se realizó con base en los términos clave "sedation", "intensive care unit", "dexmedetomidine", "sedation agents" nonbenzodiazepines sedative" "length of stay", "time to extubation", "mortality", "delirium" y "bradycardia".

Los términos MESH, Decs y emtree, límites truncadores y estrategias de búsqueda completas se describen en las tablas en los anexos al final del documento.

Para la estrategia de búsqueda en la plataforma Ovid se incluyeron todos los campos debido a la ausencia de resultados utilizando Mesh Heading o Mesh Headings.

3.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

Se realizó búsqueda en bola de nieve de las referencias bibliográficas de una evaluación de tecnologías realizada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH* (16), además se realizó la consulta a expertos académicos en el tema.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (26) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.4. Gestión documental

Al final del documento, se cuenta con una tabla para cada una de las bases de datos mencionadas con cada una de las búsquedas, estas contienen las bases de datos y la

plataforma utilizada, restricciones de idioma, año de publicación, estrategia de búsqueda y otros límites utilizados en caso de ser necesario, además del listado de referencias encontrado en cada una de las búsquedas. Todas las referencias encontradas se almacenaron en el software para la referenciación bibliográfica Mendeley®.

3.5. Tamización de referencias y selección de estudios

Se realizó la tamización de las referencias bibliográficas iniciales por dos revisores de manera independiente mediante la lectura de los títulos y resúmenes de cada referencia. Posteriormente se revisó el texto completo de los artículos elegidos y se realizó la calificación a los artículos elegidos de manera definitiva.

3.6. Evaluación de la calidad de la evidencia

Se evaluó la calidad de la evidencia por un experto metodólogo a través de la herramienta AMSTAR, la cual evalúa la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas con metanálisis. Esta, cuenta con 11 criterios y su calificación está determinada por la presencia de cada uno de estos. Al final, la calidad global de las revisiones sistemáticas fue calificada así:

- Baja (puntaje entre 0-3)
- Media (puntaje entre 4-7)
- Alta (puntaje entre 8-11).

3.7. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Dos revisores independientes realizaron la extracción de los datos de las revisiones identificadas y la síntesis de la evidencia se realizó a partir de una revisión sistemática de alta calidad que incluyó todos los RCT incluidos en otras de las revisiones identificadas (17). La extracción de estos datos se realizó sin variaciones en los datos originales de la revisión mencionada.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Los resultados de la búsqueda de la evidencia se presentan en diagrama PRISMA en el 54. Las características y los resultados de la búsqueda en cada una de las bases de datos se especifican en detalle en el anexo 2.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se presentan los resultados de la tamización así como las razones de exclusión de los estudios en el anexo 5. El listado de los estudios incluidos y excluidos se presenta en los anexos 4 y 5 respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

En el anexo 6 se presenta la evaluación de la calidad de la evidencia de las siete revisiones sistemáticas incluidas para evaluación. Solo cuatro de estas revisiones cumplieron con los criterios para dar respuesta a la pregunta planteada y de estas, una de alta calidad incluyó los RCT de las otras revisiones y fue seleccionada para realizar la síntesis de la evidencia.

4.4. Síntesis de la evidencia

Los resultados de esta revisión están basados en la revisión sistemática y metanálisis publicada en 2010 por Tan, Jen a Ho, Kwok M (17), incluyendo 24 RCT y 2419 pacientes críticamente enfermos y con una calificación de la evidencia alta.

4.5. Descripción de los estudios

Las características de las cuatro revisiones sistemáticas se encuentran descritas en el anexo 7.

4.6. Efectividad y seguridad / validez y concordancia de pruebas diagnósticas

La revisión sistemática en la que se basa este reporte comparó diferentes tipos de agentes sedantes en UCI frente a Dexmedetomidina. Los comparadores utilizados para realizar los metanálisis fueron placebo, lorazepam, midazolam, propofol, morfina y haloperidol. Este estudio dividió en dos estratos los pacientes incluidos, considerando aquellos pacientes en postoperatorio de cirugía electiva y pacientes críticamente enfermos no electivos.

Como desenlaces, se consideraron la duración de la estancia en UCI, duración de la ventilación mecánica, bradicardia que requirió intervención, hipotensión que requirió intervención, delirium, fibrilación auricular, náuseas y vómitos, infarto del miocardio, hiperglucemia, auto-extubación, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad. Para la presentación de los resultados, en el caso de las variables continuas se utilizó la diferencia ponderada de medias y para las variables dicotómicas RR, ambas con sus respectivos

intervalos de confianza (IC95%). Se evaluó la heterogeneidad de los estudios incluidos a través del I^2 y la prueba Chi cuadrado para cada desenlace y los estratos mencionados previamente. Como se mencionó anteriormente, 24 estudios que incluyeron 2419 pacientes fueron incluidos en el metanálisis.

La revisión sistemática puede identificarse con la siguiente referencia; Tan J a, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Nov 12];36(6):926–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376429>, a continuación (figuras 2 a 7) se presentan los Forrest plot con cada uno de los desenlaces de interés y sus medidas de resumen.

Figura 2. Efecto de Dexmedetomidina sobre la estancia en UCI en días

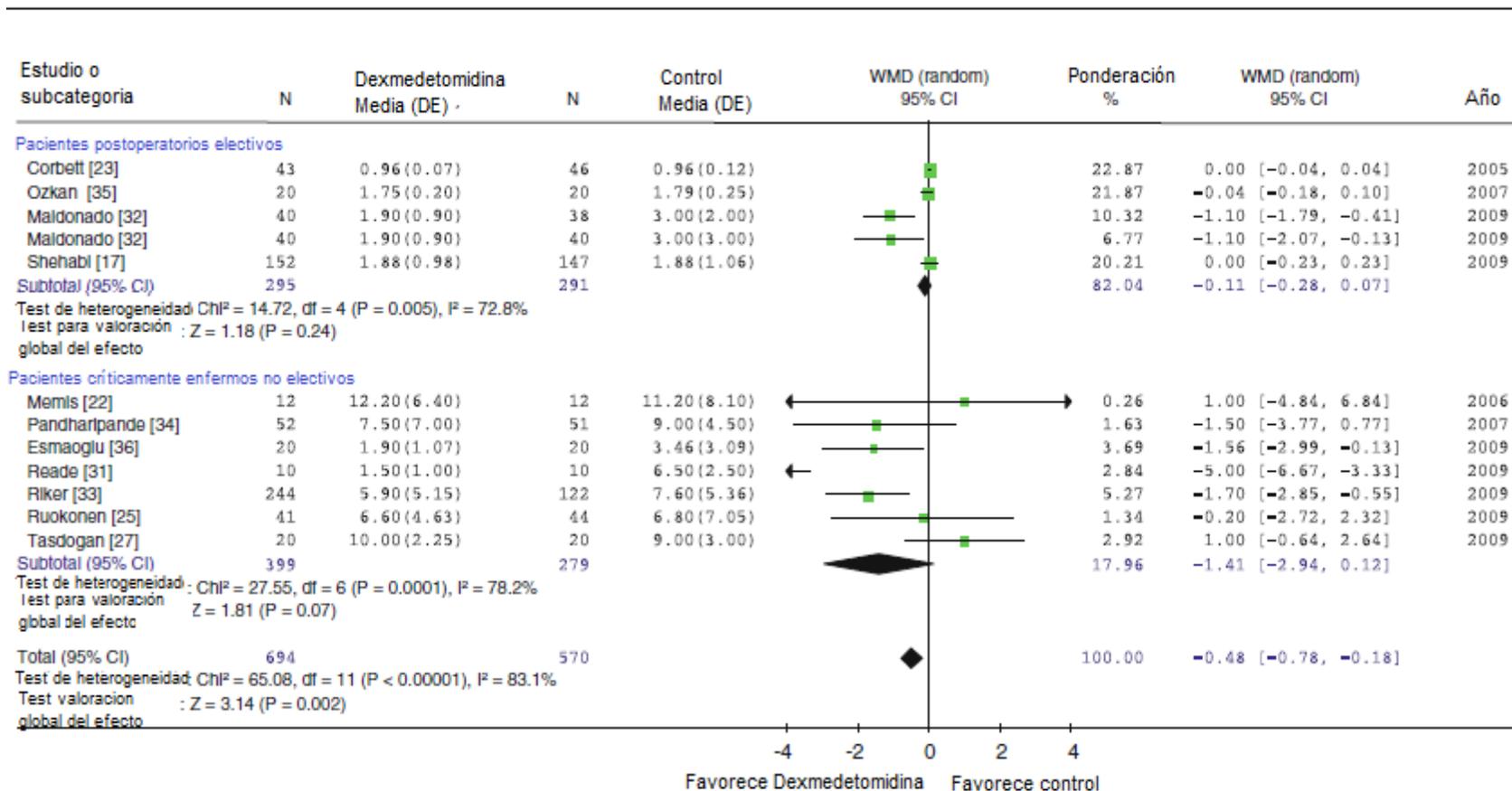


Figura 3. Efecto de Dexmedetomidina sobre el tiempo de ventilación mecánica en horas

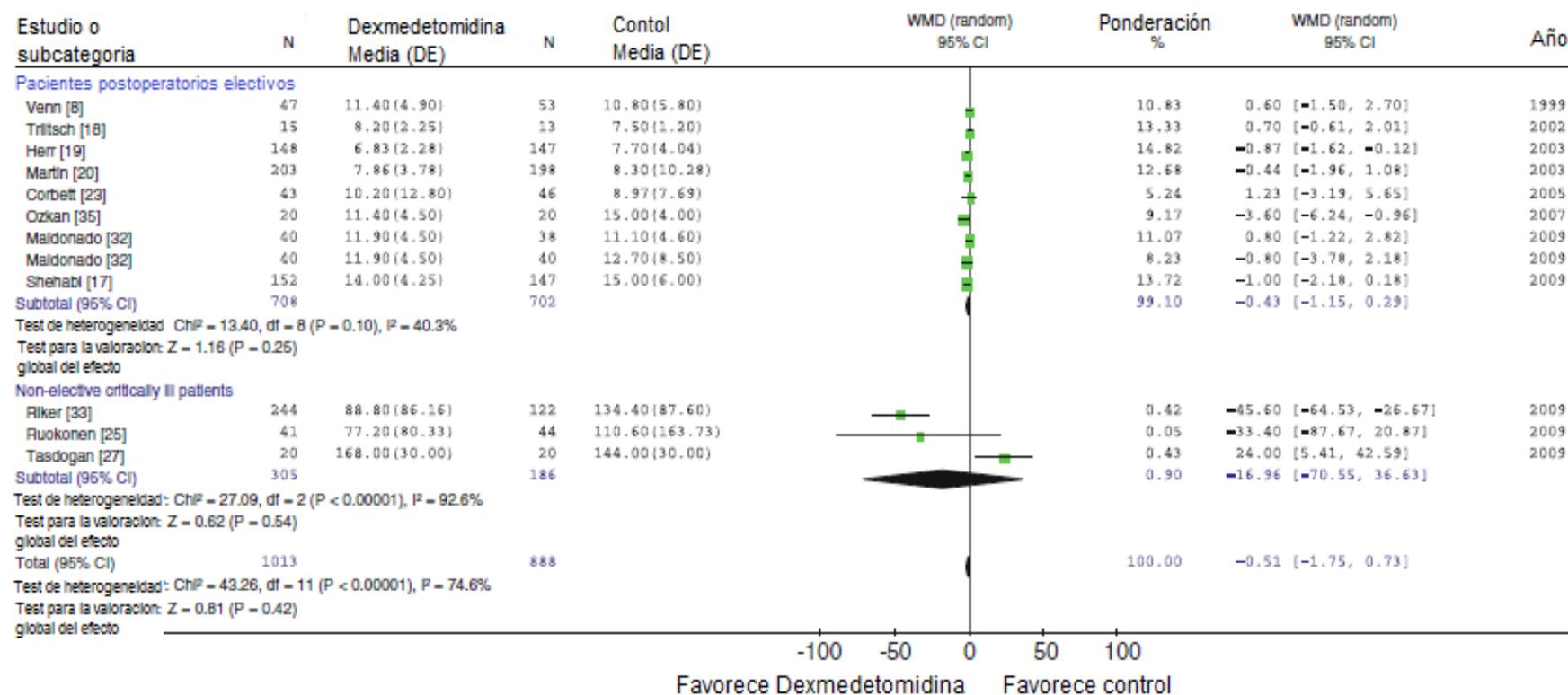


Figura 4. Efecto de Dexmedetomidina sobre el riesgo de bradicardia que requiere intervención

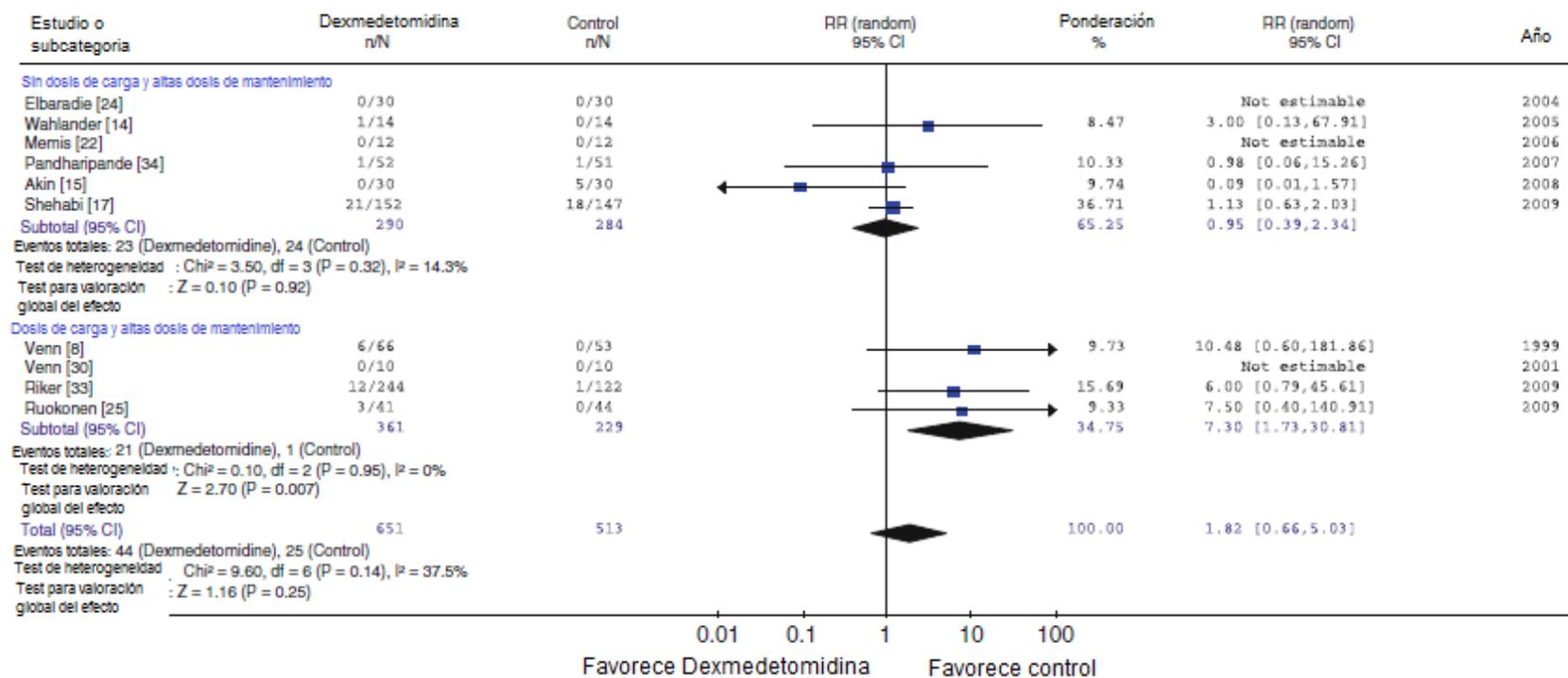


Figura 5. Efecto de Dexmedetomidina sobre hipotensión que requiere intervención

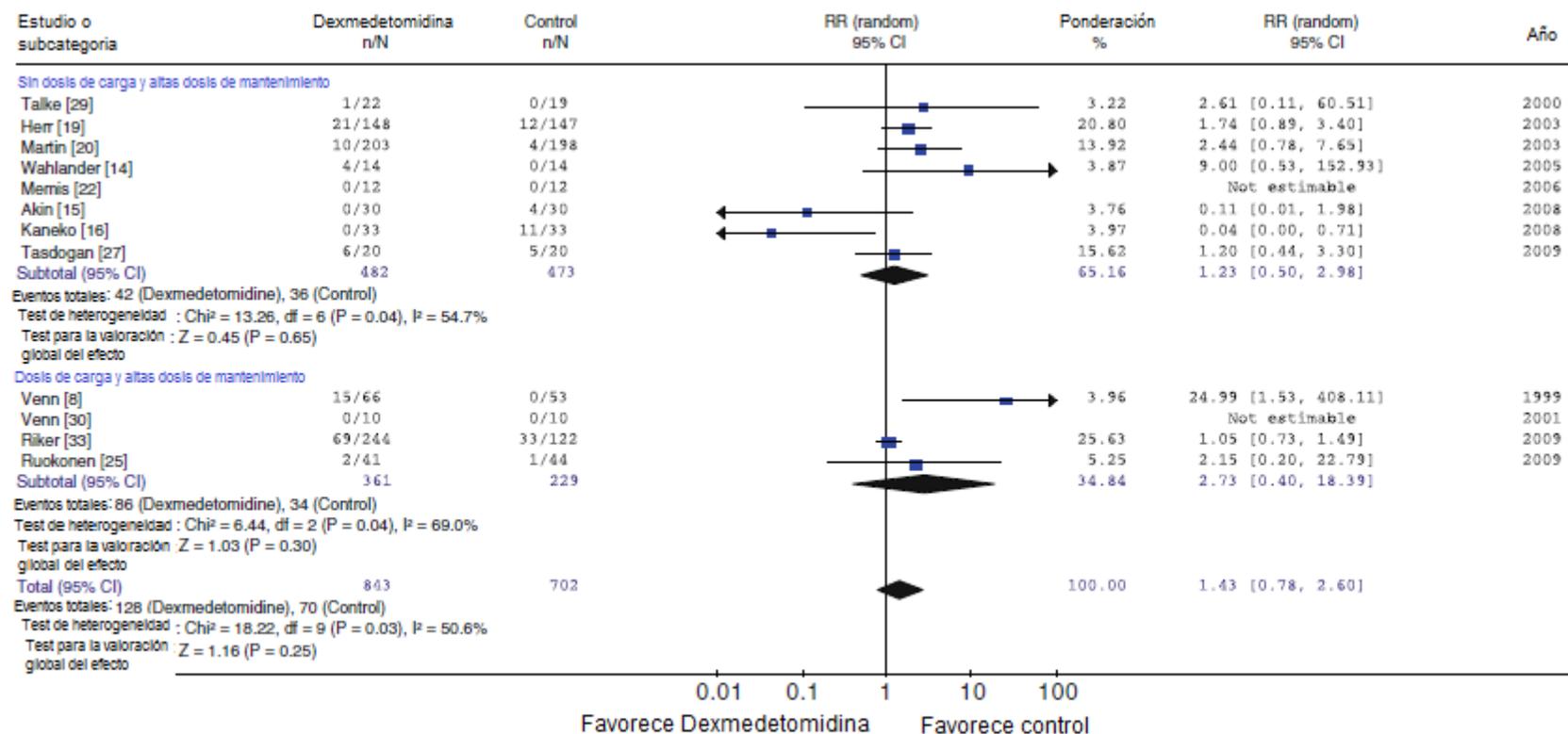


Figura 6. Efecto de Dexmedetomidina sobre el riesgo de delirium.

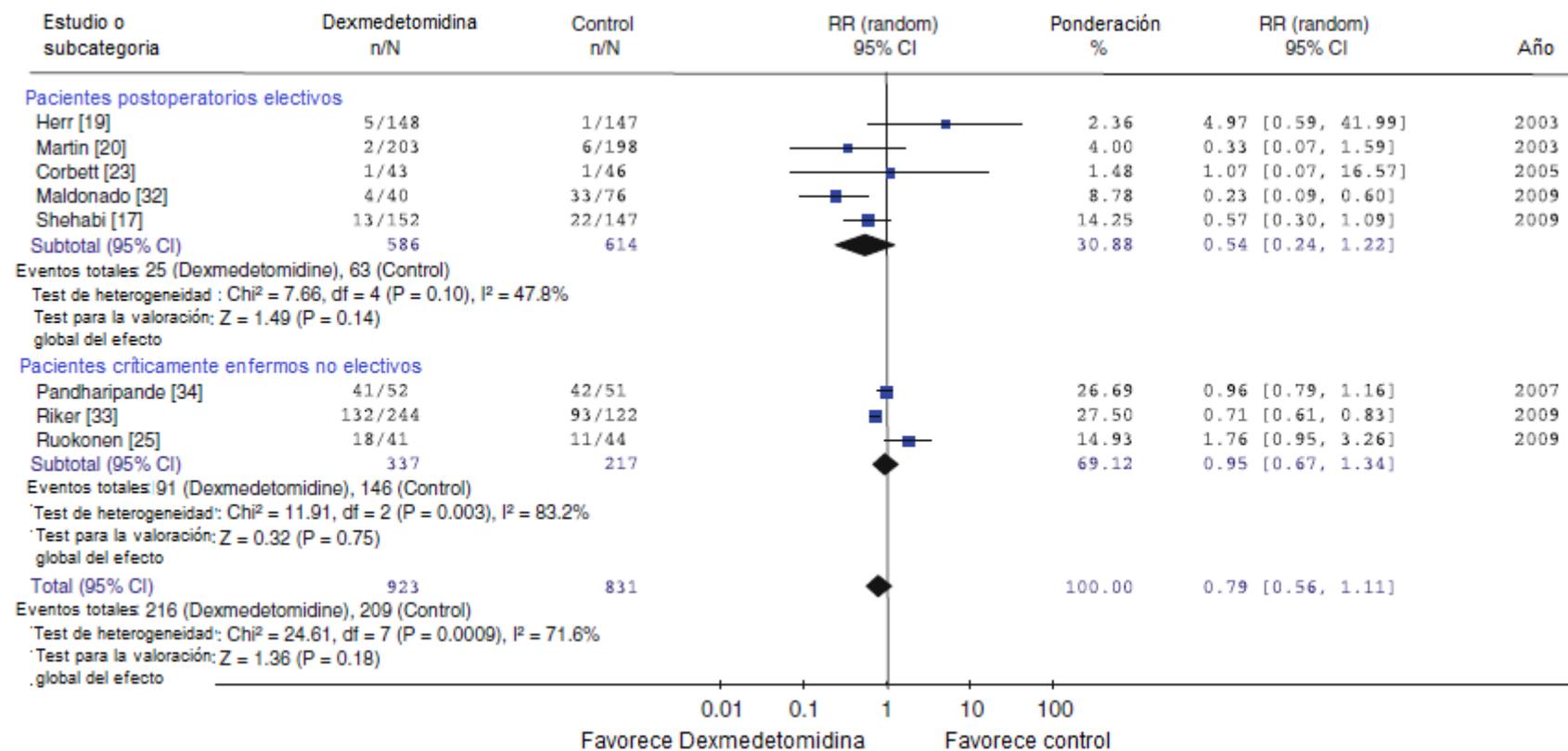
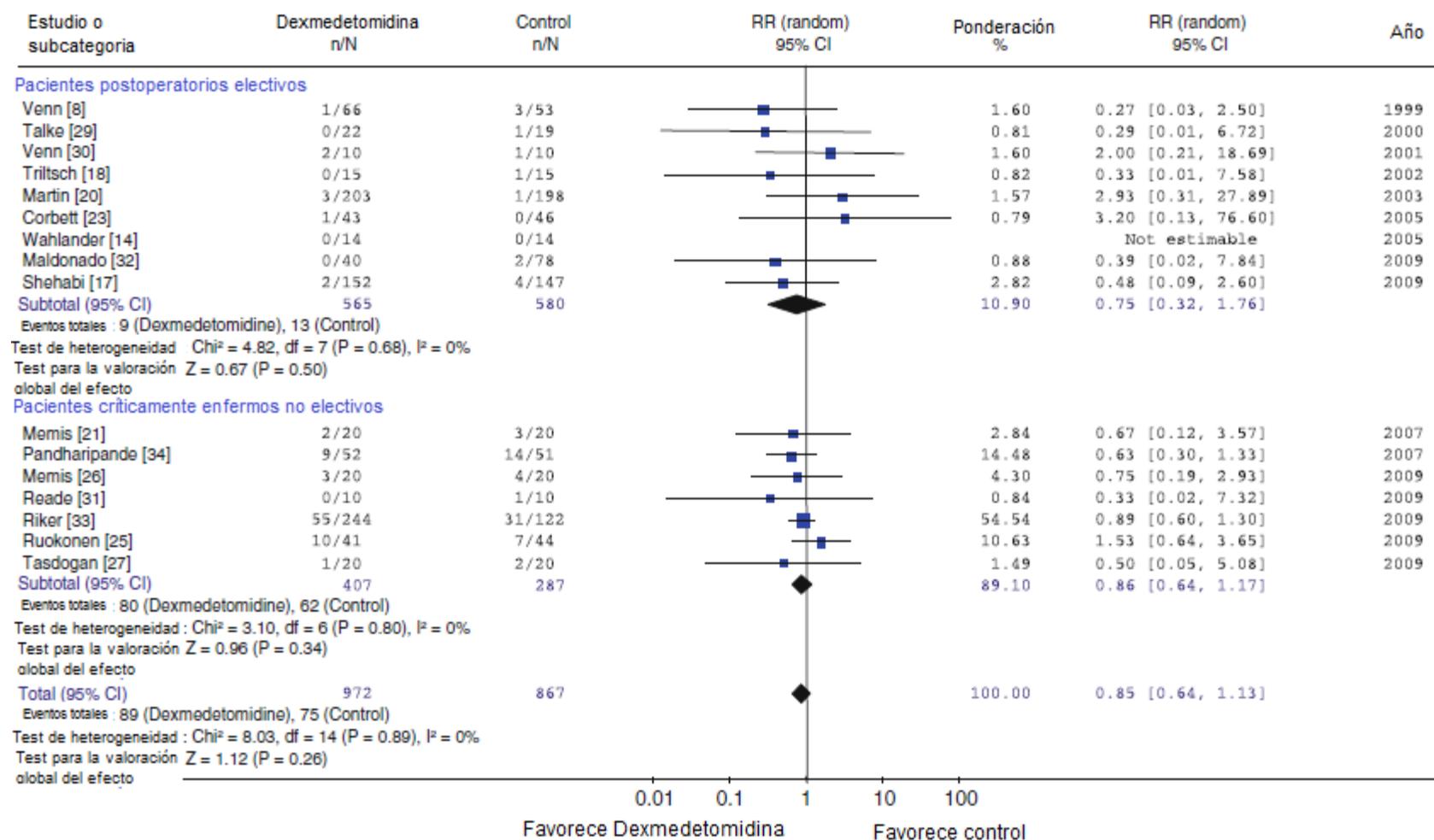


Figura 7. Efecto de Dexmedetomidina sobre el riesgo de mortalidad



Cuadro 3. Perfil de evidencia GRADE

Comparación: Dexmedetomidina versus Otros agentes sedantes (Midazolam, lorazepam, propofol, morfina, haloperidol y placebo)											
No. de estudios/n	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos			Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	*	No. de eventos / No. de pacientes (%)		Efecto		
							[Intervención]	[Comparador]	RR [IC 95%]		
Desenlace: Duración de la estancia en UCI (diferencia ponderada de medias / sin información de la técnica de evaluación o tiempo de seguimiento)											
Tan J a, Ho KM 2010 (1) (17) (1/1)	Revisión sistemática y metanálisis	Serio	Serio	No	No	No detectado	694	570	Diferencia ponderada de medias - 0.48 (-0.18 a -0.78)	⊕⊕⊕	Crítico
Desenlace: Duración de la ventilación mecánica en UCI (diferencia ponderada de medias / sin información de la técnica de evaluación o tiempo de seguimiento)											
Tan J a, Ho KM 2010 (1) (17) (1/1)	Revisión sistemática y metanálisis	Serio	Serio	No	Serio	No detectado	1013	888	Diferencia ponderada de medias - 0.51 (-1.75 a 0.73)	⊕⊕	Crítico
Desenlace: Bradicardia que requiere intervención (RR / sin información de la técnica de evaluación o tiempo de seguimiento)											
Tan J a, Ho KM 2010 (1) (17) (1/1)	Revisión sistemática y metanálisis	Serio	No	No	Serio	No detectado	651	513	RR: 1.8 (0.66 a 5.03)	⊕⊕⊕	Importante
Desenlace: Hipotensión que requiere intervención (RR / sin información de la técnica de evaluación o tiempo de seguimiento)											
Tan J a, Ho KM 2010 (1) (17) (1/1)	Revisión sistemática y metanálisis	Serio	Serio	No	Serio	No detectado	843	702	RR: 1,43 (0.78 a 2.60)	⊕⊕	No importante
Desenlace: Delirium (RR / sin información de la técnica de evaluación o tiempo de seguimiento)											
Tan J a, Ho KM 2010 (1) (17) (1/1)	Revisión sistemática y metanálisis	Serio	Serio	No	No	No detectado	923	831	RR: 0.79 (0.56 a 1.11)	⊕⊕⊕	Importante

Desenlace: Mortalidad (RR / sin información de la técnica de evaluación o tiempo de seguimiento)											
Tan J a, Ho KM 2010 (1) (17) (1/1)	Revisión sistemática y metanálisis	Serio	No	No	No	No detectado	972	867	RR: 0.85 (0.64 a 1.13)	⊕⊕⊕⊕	Crítico
Calidad global	Moderada										

* Sesgo de publicación / Tamaño del efecto / Posibles confusores / Gradiente dosis-respuesta.

⊕⊕⊕⊕ Calidad alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Calidad moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo.

⊕⊕ Calidad baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo.

⊕ Calidad muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado del efecto.

Tomado de The GRADE working group. GRADE working group 2005-2013.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Tomado de Singh S, Chang SM, Matchar DB, Bass EB. Chapter 7: grading a body of evidence on diagnostic tests. Journal of general internal medicine. 2012 Jun;27 Suppl 1:S47-55.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

5. Discusión

Los pacientes sometidos a sedación con dexmedetomidina en unidad de cuidados intensivos, comparado con otros agentes sedantes que incluyen lorazepam, midazolam, propofol, morfina y haloperidol, presentan periodos más cortos de estancia en UCI. Al realizar el análisis por estratos, el riesgo de bradicardia que requiere intervención, a una dosis de carga o mantenimiento $> 0.7\mu\text{kg/hora}$, fué mayor en el grupo de dexmedetomidina (RR= 7.3 IC95% 1.73 – 30.81 p= 0.007) (17).

Por otro lado, en el riesgo de delirium y mortalidad, dexmedetomidina parece mostrar un efecto protector a pesar de no poder demostrar significación estadística; para delirium, (RR 0.79, IC95% 0.56–1.11, P = 0.18, I2 = 71.6%) y mortalidad (RR 0.85, IC95% 0.64–1.13, P = 0.26, I2 = 0%). En los otros desenlaces no se encontró asociación significativa.

Otras revisiones sistemáticas evaluando la efectividad y seguridad de dexmedetomidina han sido publicadas. En 2012, una revisión sistemática y metanálisis incluyó 11 estudios clínicos entre RCT y estudios de cohorte (18). A diferencias de los hallazgos reportados por Tan J a, Ho KM y colaboradores (17), dexmedetomidina no se asoció con periodos de estancia en UCI más cortos, sin embargo, se encontró, similar a los sugerido anteriormente, disminución en el riesgo de delirium (RR: 0.36 IC95% 0.21 - 0.64). Al igual que los hallazgos encontrados en el análisis estratificado por dosis de carga y de infusión a altas dosis, esta revisión encontró un incremento del riesgo de bradicardia asociado al uso de dexmedetomidina (RR: 2.08 IC95% 1.16 - 3.74). Contrario a los resultados de la revisión base, los autores encontraron asociación en cuanto a la disminución de la ventilación mecánica con el uso de dexmedetomidina (WDM:-2.70 IC95% -5.05 a -0.35). Similar a los resultados de la revisión del 2010, no se encontró asociación en otros desenlaces evaluados (hipotensión, náusea y vómito, mortalidad entre otros)

Para 2013, Xia Z-Q y colaboradores (19), evaluaron mediante una revisión sistemática con metanálisis la asociación de dexmedetomidina con la estancia en UCI, tiempo de la ventilación mecánica y riesgo de mortalidad en UCI como desenlaces primarios y contemplando como desenlaces secundarios delirium, hipotensión, bradicardia e hipertensión comparando específicamente con propofol. Diez estudios con 1202 pacientes hicieron parte de este metanálisis en el cual, se encontró que dexmedetomidina redujo significativamente el tiempo de estancia en UCI a <1 día (diferencia de medias -0.81 IC95% -1.48 a -0.15), además de encontrar una reducción significativa en el riesgo de delirium (RR: 0.40 IC95% 0.22 – 0.74), hallazgos que van en la misma dirección de lo mencionado anteriormente. Esta revisión no encontró asociación de dexmedetomidina con la duración de la ventilación mecánica similar a los hallazgos de la revisión base. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad o presentación de otros eventos adversos a excepción del incremento en el riesgo de hipertensión (RR: 1.56 IC95% 1.11 – 2.20), contrario a los resultados de Tan J a, Ho KM y colaboradores.

Una tercera revisión sistemática sin metanálisis evaluó la efectividad de dexmedetomidina al compararlo con midazolam para la sedación de adultos en UCI (20). Los desenlaces de interés en esta revisión se encontraron lejos de los reportados por otras revisiones y esta, se limitó a describir los efectos sobre la sedación de los pacientes evaluada por diferentes scores destinados para esto. No hubo diferencias en tres estudios analizados.

La revisión sistemática en la cual se basa esta evaluación de tecnología es de alta calidad metodológica y los estudios incluidos en esta, en general, tiene un nivel de evidencia moderado. Se encontraron algunas limitaciones en la asignación aleatoria, ocultamiento, cegamiento y análisis por intención a tratar en algunos de los estudios incluidos y ninguno con más de una limitación de las mencionadas. Los desenlaces evaluados fueron los de interés desde la pregunta inicial, sin embargo, ninguna de las revisiones encontradas comparó el uso de ketamina con dexmedetomidina incluida la revisión base, la cual fue la más grande y de más alta calidad encontrada. La naturaleza del escenario clínico y la condición de salud en la cual se utiliza dexmedetomidina, hace que gran cantidad de factores puedan influir sobre los resultados encontrados; múltiples causas de morbilidad condicionan el ingreso y cuidado en unidad de cuidados intensivos con diferentes clasificaciones de gravedad lo cual puede influir en los resultados. Para lidiar con esto, la revisión mencionada trato de realizar análisis por estratos entre los pacientes que ingresan a UCI en postoperatorio de una cirugía electiva y aquellos críticamente enfermos no electivos, no obstante, la variabilidad al interior de estos estratos puede ser relevante para los desenlaces. La ausencia de consenso respecto a las dosis utilizadas y la variabilidad en los protocolos de sedación en las UCI, también deben ser consideradas al momento de la interpretación de los resultados.

Hay que considerar que las causas de ingreso a UCI en nuestro país, donde el trauma es una de las principales causas de ingreso, pueden diferir de las causas de ingreso en los pacientes de los estudios incluidos en la revisión evaluada, la cual no considera específicamente los diagnósticos de los pacientes.

Actualmente, múltiples unidades de cuidado intensivo en el país utilizan dexmedetomidina como parte de sus protocolos de sedación por lo cual, no se requerirían cambios organizacionales para la implementación de esta tecnología en caso de su aprobación.

Futuros estudios deben considerar el uso de dexmedetomidina en escenarios clínicos con mayor especificidad con el fin de eliminar los posibles sesgos de selección y espectro de los pacientes mencionados anteriormente, adicionalmente, en la población pediátrica la evidencia es escasa por lo cual también se requieren estudios con diseño metodológicos fuertes que evalúen la efectividad y seguridad de dexmedetomidina en esta población.

6. Conclusiones

Dexmedetomidina en unidad de cuidados intensivos, comparado con otros agentes sedantes incluyendo lorazepam, midazolam, propofol, morfina y haloperidol, presenta periodos más cortos de estancia en UCI. Al realizar el análisis por estratos, el riesgo de bradicardia que requiere intervención, a una dosis de carga o mantenimiento $> 0.7\mu\text{kg/hora}$, fué mayor en el grupo de dexmedetomidina (RR= 7.3 IC95% 1.73 – 30.81 $p=0.007$). Por otro lado, en el riesgo de delirium y mortalidad, dexmedetomidina parece mostrar un efecto protector a pesar de no poder demostrar significación estadística; para delirium, (RR 0.79, IC95% 0.56–1.11, $P = 0.18$, I2 = 71.6%) y mortalidad (RR 0.85, IC95% 0.64–1.13, $P = 0.26$, I2 = 0%). En los otros desenlaces no se encontró asociación significativa (17). Todas las comparaciones realizadas fueron cabeza a cabeza de dexmedetomidina frente a los agentes sedantes mencionados.

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

Efectividad

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

Seguridad

No se encontró asociación de dexmedetomidina con ninguno de los desenlaces evaluados para seguridad, no obstante sobre el delirium y la mortalidad parece existir un efecto protector tal como sugieren las medidas de asociación reportadas anteriormente.

En cuanto a la bradicardia, en la población general no se encontró asociación significativa, pero con dosis de carga o mantenimiento $> 0.7\mu\text{kg/hora}$, dexmedetomidina incrementa significativamente el riesgo de bradicardia.

Referencias bibliográficas

1. Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec [cited 2014 Nov 11];185(2):833–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910886>
2. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Jul [cited 2014 Sep 22];25(3):451–69, vii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576524>
3. Reardon DP, Anger KE, Adams CD, Szumita PM, DP R, KE A, et al. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2014 Nov 1];70(9):767–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp120211>
4. Ahmed S, Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: are we there yet? *Crit Care* [Internet]. 2013 Jan;17(3):320. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706806/?tool=pubmed>
5. Wujtewicz M, Maciejewski D, Misiołek H, Fijałkowska A, Gaszyński T, Knapik P, et al. Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 4];45(4):235–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24407902>
6. Wujtewicz M, Maciejewski D, Misiołek H, Fijałkowska A, Gaszyński T, Knapik P, et al. Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013;45(4):235–40.
7. cc10042.pdf.
8. Esper RC, Raúl J, Córdova C, Daniel L, Córdova C, Alberto C, et al. Síndrome de supresión secundaria a la suspensión de la sedoanalgesia en el enfermo grave. *Rev la Asoc Mex Med Crítica Y Ter INTENSIVA*. 2010;XXIV(3):132–7.
9. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
10. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
11. EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Dexmedetomidina - Dexor European Medicines Agency: EMA; 2014 [cited 2014 9/12/14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/00226.
12. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.

13. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=3.
14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [wmgu, info@mhra.gsi.gov.uk](mailto:info@mhra.gsi.gov.uk). Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telepho.
15. 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* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 10];41(1):263–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH. Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety [Internet]. Dexmedetomidine for sedation of patients in the ICU or PICU: review of clinical effectiveness and safety. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. Division: ST; 2014 [cited 2014 Nov 12] p. 1–21. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>
17. Tan J a, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Nov 12];36(6):926–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376429>
18. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Nov 30];16(5):R169. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3682268&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X, et al. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec [cited 2014 Oct 13];185 (2):833–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.062>
20. Adams R, Brown GT, Davidson M, Fisher E, Mathisen J, Thomson G, et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anaesth* [Internet]. England: University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, UK.; 2013;111(5):703–10. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=23748199>
21. Paradigm AS, Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. *Drugs* [Internet]. New Zealand: Departments of Surgery, Community Health Sciences (Division of Epidemiology) and Critical Care Medicine, University of Calgary and the Foothills Medical Centre, Calgary,

- AB, Canada.; 2012;72(14):1881–916. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=22950534>
22. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. United States; 2013 Jun [cited 2014 Nov 30];47(6):869–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719785>
 23. GL F, JW D, CP W, Alhazzani W, Barr J, JF D, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Nov 11];41(9 Suppl 1):S30–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989093>

Anexos

Anexo 1. Información de registros Sanitarios

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2012M- 0013742	KMETODIN SOLUCION INYECCION	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 0,2 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja con 1, 5 viales de vidrio transparente tipo I, tapón de caucho y agrafe de aluminio, por 2ml de solución inyectable.	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	KNOVEL PHARMA LTDA
INVIMA 2013M- 0014197	IMAPREN®	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 200 mcg Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja con 1 o 5 viales de vidrio de vidrio incoloro tipo I con 2 ml. tapón gris de bromobutilo. Agrafe de aluminio tipo flip-off.	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A
INVIMA 2012M- 0013000	DEXMEDETOMIDINA CLORHIDRATO INYECCION 0.1 MG / ML	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 0,2 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja plegadiza con 10 o 25 viales de vidrio tipo I x 2 ml de solución inyectable	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	A COMERCIAL MEDICA S.A.S.
INVIMA 2011M- 0012256	DEXMEDETOMIDINA SOLUCION INYECCION	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 0,2 mg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja plegadiza con 1, 10 o 25 viales de vidrio tipo I x 2 ml de solución inyectable	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S,
INVIMA 2010 M-14287 R1	PRECEDEX DEXMEDETOMIDINA 100 MCG/ML	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración:	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados	HOSPIRA INC.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
		100 mcg Vía de administración: intravenosa Presentación: cajas con 5 viales de vidrio tipo I por 2 ml cada vial	intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	
INVIMA 2013M- 0014149	EUSEDEX ®	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 100 mcg Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja con 5 viales de vidrio tipo I por 2 ml cada vial	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	HOSPIRA LIMITADA
INVIMA 2014M- 0014846	DEXDOR	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 400 mcg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja x 1 o 4 viales de vidrio tipo 1 por 4ml , tapón gris de bromobutilo con revestimiento de fluoropolimero	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	BIOSPIFAR S.A.
INVIMA 2014M- 0014872	DEXDOR 200 MCG/ 2 ML	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 200 mcg Vía de administración: intravenosa Presentación: Caja x 1 o 5 frascos vial de vidrio tipo I por 2 ml.	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	BIOSPIFAR S.A.
INVIMA 2014M- 0014877	DEXDOR®	Forma farmacéutica: solución inyectable Concentración: 100 m cg Vía de administración: intravenosa Presentación: caja por 1 O 4 viales de vidrio transparente tipo I de 10ml	Indicado para la sedación de pacientes con y sin ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, quirófanos y para procedimientos diagnósticos.	BIOSPIFAR S.A.

Fuente: Construcción propia con base en (12)

Anexo 2. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. #1																																								
Tipo de búsqueda	Nueva																																							
Base de datos	EMBASE																																							
Plataforma	EMBASE																																							
Fecha de búsqueda	30/12/2014																																							
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2014																																							
Restricciones de lenguaje	Español - Ingles																																							
Otros límites	Humans, meta-analysis or systematic reviews																																							
Estrategia de búsqueda (resultados)	<table border="0"> <tr> <td>#13. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)</td> <td>9</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#12. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py</td> <td>10</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#11. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)</td> <td>17</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#10. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit'</td> <td>392</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#9. 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit'</td> <td>627</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#8. 'sedation'/exp OR 'sedation' AND 'intensive care unit'</td> <td>5,168</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#7. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine'</td> <td>95,134</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#6. 'ketamine'</td> <td>30,136</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#5. 'benzodiazepine derivative'</td> <td>32,986</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#4. 'propofol'</td> <td>39,093</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#3. 'dexmedetomidine'</td> <td>4,973</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#2. 'intensive care unit'</td> <td>145,925</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> <tr> <td>#1. 'sedation'/exp OR 'sedation'</td> <td>66,594</td> <td>20 Jan 2015</td> </tr> </table>	#13. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)	9	20 Jan 2015	#12. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py	10	20 Jan 2015	#11. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	17	20 Jan 2015	#10. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit'	392	20 Jan 2015	#9. 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit'	627	20 Jan 2015	#8. 'sedation'/exp OR 'sedation' AND 'intensive care unit'	5,168	20 Jan 2015	#7. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine'	95,134	20 Jan 2015	#6. 'ketamine'	30,136	20 Jan 2015	#5. 'benzodiazepine derivative'	32,986	20 Jan 2015	#4. 'propofol'	39,093	20 Jan 2015	#3. 'dexmedetomidine'	4,973	20 Jan 2015	#2. 'intensive care unit'	145,925	20 Jan 2015	#1. 'sedation'/exp OR 'sedation'	66,594	20 Jan 2015
#13. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)	9	20 Jan 2015																																						
#12. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [2010-2014]/py	10	20 Jan 2015																																						
#11. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	17	20 Jan 2015																																						
#10. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine' AND 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit'	392	20 Jan 2015																																						
#9. 'dexmedetomidine' AND ('sedation'/exp OR 'sedation') AND 'intensive care unit'	627	20 Jan 2015																																						
#8. 'sedation'/exp OR 'sedation' AND 'intensive care unit'	5,168	20 Jan 2015																																						
#7. 'propofol' OR 'benzodiazepine derivative' OR 'ketamine'	95,134	20 Jan 2015																																						
#6. 'ketamine'	30,136	20 Jan 2015																																						
#5. 'benzodiazepine derivative'	32,986	20 Jan 2015																																						
#4. 'propofol'	39,093	20 Jan 2015																																						
#3. 'dexmedetomidine'	4,973	20 Jan 2015																																						
#2. 'intensive care unit'	145,925	20 Jan 2015																																						
#1. 'sedation'/exp OR 'sedation'	66,594	20 Jan 2015																																						

Referencias identificadas	9
Referencias sin duplicados	9

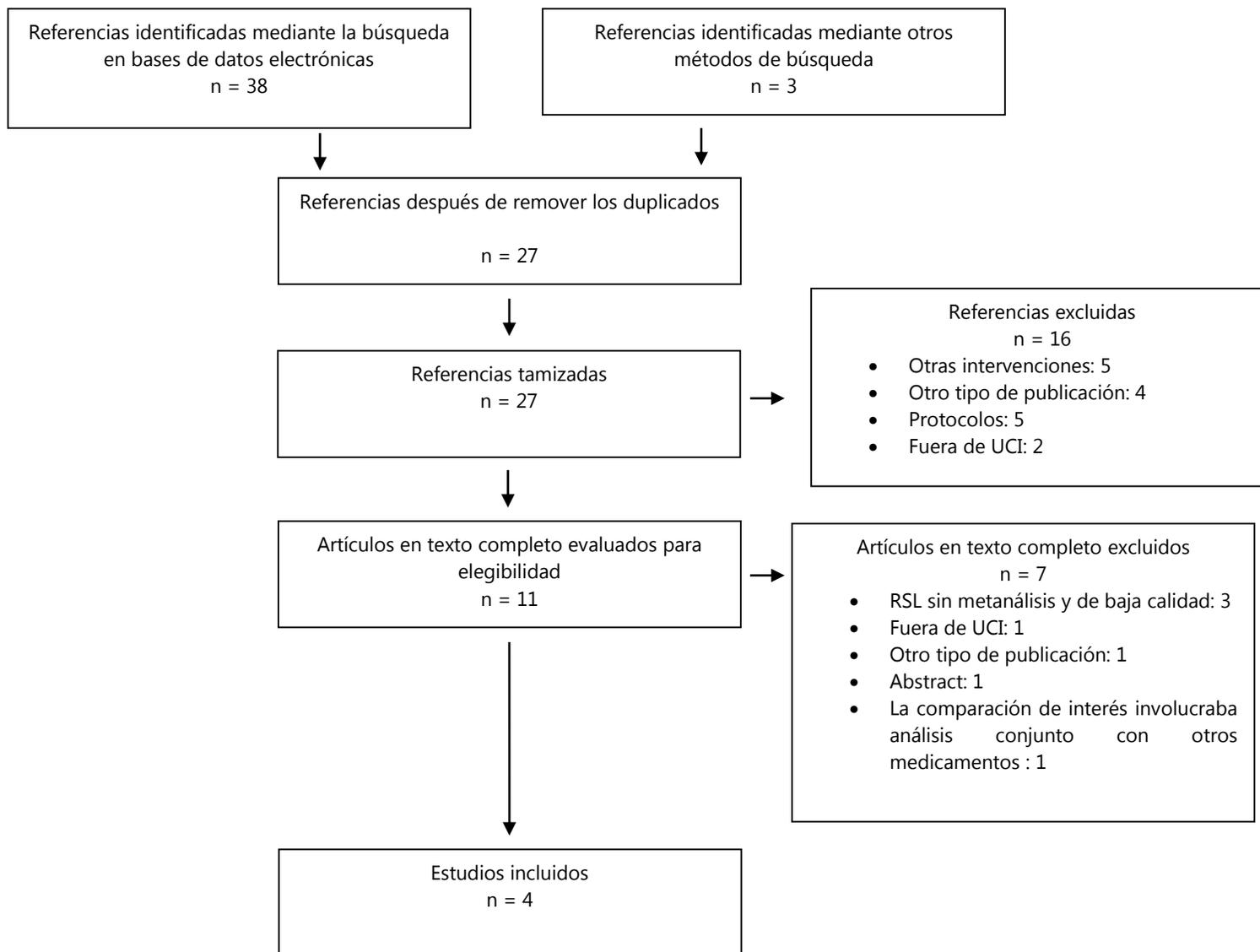
Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Database: The Embase: Excerpta Medica (EMED) database has been reloaded (November 17, 2014), The Embase Classic (EMCL) database has been reloaded (November 17, 2014) Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to October 2014>, EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2014>, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2014>, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>, EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2014>, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <4th Quarter 2014>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>, Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to 1965>
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	30/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2014
Restricciones de lenguaje	Español - Ingles
Otros límites	Humans, meta-analysis or systematic reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (Sedation or deep Sedation or Conscious Sedation).af. (39899) 2. (Intensive care or intensive care units).af. (176471) 3. dexmedetomidine.af. (3271) 4. 1 and 2 and 3 (444) 5. (Benzodiazepines or Anti-Anxiety Agents or propofol or Ketamine or (Hypnotics and Sedatives)).af. (101546) 6. 4 and 5 (344) 7. (Length of stay or delirium or Bradycardia or mortality or time to extubation).af. (960128) 8. 6 and 7 (152) 9. limit 8 to humans [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (139) 10. limit 9 to (english or spanish) [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CLCMR,CLEED; records were retained] (130) 11. limit 10 to (meta analysis or systematic reviews) [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR,CLHTA,CLEED; records were retained] (29) 12. limit 11 to yr="2010 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (23) 13. limit 12 to last 5 years (23) 14. limit 13 to humans [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (23)

Referencias identificadas	23
Referencias sin duplicados	18

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	30/12/2014
Rango de fecha de búsqueda	2010 - 2014
Restricciones de lenguaje	Español - Ingles
Otros límites	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)
Estrategia de búsqueda (resultados)	Sedation" in Title, Abstract, Keywords and "intensive care unit" and dexmedetomidine" and ("benzodiazepines or ketamine or propofol or lorazepam or midazolam") and ("length of stay" or "time to extubation" or "mortality" or "bradycardia" or "delirium)(Publication Year from 2010 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)
Referencias identificadas	15
Referencias sin duplicados	5

Reporte de búsqueda electrónica No. #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Portal de Pesquisa da BVS Informação e Conhecimento para a Saúde
Fecha de búsqueda	30/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2010-2014
Restricciones de lenguaje	Inglés, Español
Otros límites	Humans, clinical trial or comparative study or meta-analysis or multicenter study or randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(sedation in intensive care units)) AND (tw:(dexmedetomidine)) AND (tw:(benzodiazepines OR propofol OR ketamine OR lorazepam OR midazolam)) AND (tw:(Length of stay OR time to extubation OR mortality OR bradycardia OR delirium))
Referencias identificadas	10
Referencias sin duplicados	6

Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Anexo 4. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

1. Adams R, Brown GT, Davidson M, Fisher E, Mathisen J, Thomson G, et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anaesth* [Internet]. England: University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, UK.; 2013;111(5):703–10. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=23748199>
2. Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Nov 30];16(5):R169. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3682268&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Tan J a, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Nov 12];36(6):926–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376429>
4. Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X, et al. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec [cited 2014 Oct 13];185 (2):833–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.062>

Anexo 5. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

1. Ahmed S, Murugan R. Dexmedetomidine use in the ICU: are we there yet? Crit Care [Internet]. 2013 Jan;17(3):320. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706806/?tool=pubmed> **Abstract**
2. GL F, JW D, CP W, Alhazzani W, Barr J, JF D, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Nov 11];41 (9 Suppl 1):S30–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989093> **No se realiza metanálisis con la tecnología de interés.**
3. Reardon DP, Anger KE, Adams CD, Szumita PM, DP R, KE A, et al. Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: an update. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2013 May 1 [cited 2014 Nov 1];70(9):767–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp120211> **Revisión narrativa**
4. Xy H, Jp C, He Q, Xy S, He X, Cao J, et al. Dexmedetomidine for the management of awake fiberoptic intubation. 2014;(1). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-08150> **No es la población de interés**
5. Paradigm AS, Roberts DJ, Haroon B, Hall RI. Sedation for critically ill or injured adults in the intensive care unit: a shifting paradigm. Drugs [Internet]. New Zealand: Departments of Surgery, Community Health Sciences (Division of Epidemiology) and Critical Care Medicine, University of Calgary and the Foothills Medical Centre, Calgary, AB, Canada; 2012;72(14):1881–916. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=22950534> **Revisión narrativa**
6. Mo Y, Zimmermann AE. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients. Ann Pharmacother [Internet]. United States; 2013 Jun [cited 2014 Nov 30];47(6):869–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719785> **Revisión narrativa**
7. Pichot C, Ghignone M, Quintin L. Dexmedetomidine and clonidine: from second- to first-line sedative agents in the critical care setting?. J Intensive Care Med [Internet]. United States: Critical Care Unit, Memorial Hospital, St Lo, France.; 2012 [cited 2014 Dec 2];27(4):219–37. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=21525113> **Revisión narrativa**

Anexo 6. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Tan J a, Ho KM 2010 (17)	Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN 2012 (18)	Paradigm AS, Roberts DJ, Haroon B, Hall RI 2012 (21)	Mo Y, Zimmermann AE 2013 (22)	Reardon DP, Anger KE, Adams CD, Szumita PM, DP R, KE A, et al 2013 (3)	GL F, JW D, CP W, Alhazzani W, Barr J, JF D, et al. 2013 (23)	Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X, et al. 2013 (19)	Adams R, Brown GT, Davidson M, Fisher E, Mathisen J, Thomson G, et al. 2013 (20)
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión: ▪ La pregunta de investigación. ▪ Los criterios de inclusión.	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: ▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. ▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	Si	Si	No	No	No	Si	Si	No
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: ▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. ▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). ▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. ▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: ▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. ▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	No	Si	No	Si	No	Si	Si	No
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No	No	No	No	No	No	No	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: ▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. ▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico,	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si

estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.								
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). ▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios. 	Si	No	No	No	No	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	Si	No	No	No	NA	Si	Si	Si
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). ▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?). 	Si	No	NA	NA	NA	Si	Si	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	Si	Si	NA	NA	NA	NA	Si	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Calidad global †	9	5	3	5	1	9	10	6
	Alta	Media	Baja	Baja	Baja	Alta	Alta	Media

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 7. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

	Tan J a, Ho KM 2010 (17)	Lin YY, He B, Chen J, Wang ZN 2012 (18)	Xia Z-Q, Chen S-Q, Yao X, Xie C-B, Wen S-H, Liu K-X, et al. 2013 (19)	Adams R, Brown GT, Davidson M, Fisher E, Mathisen J, Thomson G, et al. 2013 (20)
Tipo de revisión	RSL	RSL	RSL	RSL
Población	Pacientes adultos (>18 años) críticamente enfermos en unidad de cuidados intensivos.	Pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca electiva que requirieron unidad de cuidados intensivos por más de 6 horas	Pacientes adultos que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos	Pacientes adultos mayores de 18 años que requieren sedación en unidad de cuidados intensivos
Subgrupos	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperatorios de cirugía electiva de alto riesgo • Pacientes críticamente enfermos no electivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes sedantes • Dosis altas de dexmedetomidina • Dosis bajas de dexmedetomidina 	Ninguno	Ninguno
Comparaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Propofol • Midazolam • Lorazepam • Morfina • Haloperidol 	<ul style="list-style-type: none"> • Propofol • Midazolam • Midazolam más propofol • Morfina 	<ul style="list-style-type: none"> • Propofol 	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la estancia unidad de cuidados intensivos • Duración de la ventilación mecánica • Bradicardia que requiere intervención • Hipotensión que requiere intervención • Delirium • Fibrilación auricular • Náuseas y vómitos • Infarto del miocardio 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la ventilación mecánica • Duración de la estancia en la UCI • Equivalentes de morfina • Duración de la estancia hospitalaria • Mortalidad al alta hospitalaria • Riesgo de bradicardia o hipotensión que requiere intervenciones • Riesgo de delirio • Taquicardia ventricular • Fibrilación auricular 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la estancia unidad de cuidados • Duración de la ventilación • Bradicardia • Hipotensión • Delirium • Hipertensión • Mortalidad en unidad de cuidados intensivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad de la sedación • Proporción de tiempo transcurrido para lograr el nivel de sedación requerido • Duración de la ventilación mecánica • Alcanzar el nivel objetivo de la sedación con respecto a las puntuaciones de sedación

	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia Auto-extubación • Duración de la estancia hospitalaria • Mortalidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia • Náuseas y vómitos • Reintubación dentro de los 5 días después de la extubación • Infección postoperatoria 		
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	24 Ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria que incluyeron 2419 pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria: 3 • Estudios de cohorte prospectivos: 4 • Estudios de cohorte retrospectivos: 4 Incluyeron 16818 pacientes	10 Ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria que incluyeron 1202 pacientes.	No se especifica y no se realiza metanálisis
Bases de datos consultadas	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane controlled trial register. • EMBASE • MEDLINE 	<ul style="list-style-type: none"> • EMBASE • MEDLINE • The Cochrane Library • Science Citation Index 	<ul style="list-style-type: none"> • EMBASE • MEDLINE • The Cochrane Library • Clinical trials 	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • EMBASE • SCOPUS • CINHAL • Web of Knowledge • The United States National Library of Medicine • The Cochrane Database of Systematic Reviews
Fuentes de literatura gris	<ul style="list-style-type: none"> • Listas de referencias de los editoriales afines, críticas y artículos originales identificados en busca de ensayos pertinentes. • Sitios web de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias el Cuidado de la Salud 	Resúmenes de los principales congresos científicos de cardiología quirúrgica (American Heart Association, American Association for Thoracic Surgery, European Association for CardioThoracic Surgery, and Asian Society for Cardiovascular Surgery) para estudios no publicados y se contactó con los autores para información detallada si es necesario.	No mencionadas	No mencionados

Fecha de búsqueda	Diciembre 17 de 2009	Enero de 2012	Abril 5 de 2012	No especificada
Rango de fecha de búsqueda	Cochrane controlled trial register (2009, issue 4), and the EMBASE(January 1988 to 17 December 2009) y MEDLINE databases (1966 to 17 December 2009)	Enero de 1979 hasta Enero 2012	MEDLINE (1950 to April 05, 2012), Embase (1966 to April 05, 2012), the Cochrane Library (issue 1, 2012), and ClinicalTrials.gov no especificado	Medline (1946–present), Embase (Embase Classic+Embase, 1947–May 15, 2012), SCOPUS, Web of Knowledge, CINAHL and the United States National Library of Medicine were searched and also the Cochrane Database of Systematic Reviews (2005–April 2012)
Restricciones de lenguaje	Ninguna	Inglés	Ninguna	Ninguna
Otros límites empleados	Clinical trials, letters, editorial reviews, randomized controlled trials	Ninguno	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized controlled trials • Human studies • Adults (>18 year old) 	<ul style="list-style-type: none"> • Human studies • Adults (>18 year old).
Calidad de los estudios primarios	Moderada	Alta/Moderada	Moderada	Solo un estudio con alta calidad, dos con baja y tres sin claridad.
Fuentes de financiación	El estudio fue financiado exclusivamente por el Departamento de Medicina Intensiva del Hospital Royal Perth. La fuente de financiación no tenía papel en la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos o en la decisión de presentar el manuscrito para su publicación.	Todo el estudio fue financiado a través de las contribuciones de los autores.	Esta investigación fue apoyada por una beca de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (número: 81171847, para KXL).	Este trabajo fue apoyado únicamente por financiación departamental.
Conclusiones	Existió heterogeneidad significativa entre los estudios combinados. Evidencia limitada sugiere que la dexmedetomidina podría reducir la	En este metanálisis, el hallazgo más sorprendente fue que la sedación con dexmedetomidina se asocia con menor duración de la	Para la sedación de pacientes en la UCI, la dexmedetomidina puede ofrecer ventajas sobre el propofol en términos de disminución de la	En general, la evidencia de la superioridad de la sedación de la dexmedetomidina sobre Midazolam no es

	<p>estancia en UCI, en algunos pacientes en estado crítico, pero el riesgo de bradicardia fue significativamente mayor cuando se utilizaron tanto una dosis de carga como altas dosis de mantenimiento (0,7 lgkg-1 h-1).</p>	<p>ventilación mecánica y menor riesgo de delirium postoperatorio de cirugía cardíaca. Aunque el riesgo de bradicardia fue significativamente mayor en comparación con los agentes sedantes tradicionales, la bradicardia puede no incrementar la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad al alta hospitalaria. Por otra parte, la dexmedetomidina puede disminuir el riesgo de taquicardia ventricular postoperatoria y la hiperglucemia. Por lo tanto, la dexmedetomidina podría ser un agente sedante seguro y eficaz en pacientes de cirugía cardíaca. Nuevos estudios deberían subrayar el valor de la adecuada selección de pacientes para el uso seguro de la dexmedetomidina después de la cirugía cardíaca.</p>	<p>duración de la estancia en la UCI y el riesgo de delirium. Sin embargo, hipertensión transitoria puede ocurrir cuando la dexmedetomidina se administra con una dosis de carga o en altas tasas de infusión.</p>	<p>concluyentes y destaca la necesidad de ensayos adicionales, más rigurosamente diseñados. Sin embargo, basado en la literatura disponible, la dexmedetomidina parece ser una alternativa segura al Midazolam y puede ser más rentable.</p>
--	--	---	--	--



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

 Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](#)

 ietscolombia.blogspot.com

 [@ietscolombia](#)
