

# DEXMEDETOMIDINA

## En sedación pacientes adultos en UCI

(Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Fecha 1/10/2015)

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

**Fármaco:** Dexmedetomidina

**Indicación clínica solicitada:** 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)). Esta indicación es la establecida en la ficha técnica del fármaco.

**Tipo de informe:** Abreviado

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** No aplica

**Servicio:** Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

**Justificación de la solicitud:** Posicionamiento terapéutico de dexmedetomidina en el ámbito de la Región de Murcia.

**Posicionamiento terapéutico sugerido:** Uso en pacientes adultos ingresados en UCI, de acuerdo a las indicaciones aprobadas en ficha técnica.

**Fecha recepción de la solicitud:**

**Petición a título:** Secretaria de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

### 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:** Otros hipnóticos y sedantes

Código ATC: : N05CM

**Vía de administración:** Intravenosa

**Tipo de dispensación:** H (hospitalario)

**Información de registro:** Medicamento registrado en la AEMPS el 10/11/2011

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

##### Descripción del problema de salud

Definición	Necesidad de sedación consciente o cooperativa en pacientes de UCI, entendiéndose por tal, aquella en que el paciente preserva una respuesta apropiada a la estimulación verbal o táctil, con mantenimiento de los reflejos de la vía aérea y ventilación espontánea adecuada.
------------	--

#### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

En la actualidad se utilizan otros agentes sedantes, siendo los de referencia el midazolam y el propofol, anestésicos generales y opiodes.

#### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

	Medicamento		
	Dexmedetomidina Ampolla 200 µg	Midazolam Ampolla 50 mg	Propofol Ampolla 1000 mg
Posología	0,7 µg/kg/h (0,2 – 1,4 µg/kg/h)	Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg incrementos de 1-2,5 mg mantenimiento 0,03 – 0,2 mg/kg/h	0,3 – 4 mg/kg/h
Indicación aprobada en ficha técnica	(1)	(2)	(3)
Efectos adversos	(4)	(4)	(4)

(1) Ver apartado 1 de indicación clínica solicitada.  
(2) [SEDACION CONSCIENTE] antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local (adultos y niños).  
(3) [SEDACION PROLONGADA EN UCI]. Sedación de pacientes mayores de 16 años de edad. Puede o no combinarse con anestesia local o regional.  
(4) Ver apartado 6.2 de este informe.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 con un amplio espectro de propiedades farmacológicas. Tiene un efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Los efectos sedantes están mediados por la inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral.

La dexmedetomidina tiene efectos analgésicos y ahorradores de anestésicos/analgésicos. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con ritmos de perfusión más bajas, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Con dosis más altas, prevalecen los efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras

que el efecto de bradicardia se ve aumentado. La dexmedetomidina está relativamente libre de efectos depresivos respiratorios cuando se administra en monoterapia a sujetos sanos.

#### ***4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.***

AEMPS: 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)). Esta indicación es la establecida en la ficha técnica del fármaco. [Fecha de aprobación: 10/11/2011]

#### ***4.3 Posología, forma de preparación y administración.***

Los pacientes que ya se encuentran intubados y sedados pueden cambiar a dexmedetomidina con una velocidad de perfusión inicial de 0,7 microgramos/kg/h, que luego puede ajustarse gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación, en función de la respuesta del paciente. Se debe considerar una velocidad de perfusión inferior para pacientes delicados. 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. No se debe exceder la dosis máxima de 1,4 microgramos/kg/h. Los pacientes que no alcancen un nivel adecuado de sedación con la dosis máxima de dexmedetomidina deben cambiar a un agente sedante alternativo.

No se recomienda el uso de una dosis de carga de dexmedetomidina y se asocia con un aumento de reacciones adversas. Se puede administrar propofol o midazolam si es necesario hasta que se establecen los efectos clínicos de dexmedetomidina.

No existe experiencia en el uso de dexmedetomidina durante más de 14 días. El uso de dexmedetomidina durante períodos más prolongados deberá ser reevaluado regularmente.

Dexmedetomidina 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 (para más información puede consultarse el apartado 6.6 de la ficha técnica).

Dexmedetomidina debe administrarse únicamente como perfusión diluida intravenosa empleando un dispositivo para perfusión controlada. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### ***4.4 Utilización en poblaciones especiales.***

**Pediatría:** No es posible realizar una recomendación posológica actualmente. En recién nacidos (28-44 semanas de gestación) sólo hay datos restringidos en dosis de mantenimiento < 0,2 mcg/kg/h. En niños mayores de 1 mes post-parto e inferior a 17 años (predominantemente en el post-operatorio y en UCI hasta 24 h como máximo de tratamiento) el perfil de seguridad de desmetomidina ha sido similar al de adultos.

**Mayores de 65 años:** No es necesario ajuste de dosis.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajuste de dosis.

**Insuficiencia hepática:** El medicamento se metaboliza en el hígado y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. En esta situación se produce una disminución del aclaramiento hepático del fármaco y un alargamiento de la vida media de eliminación. En consecuencia, puede ser necesario reducir la dosis inicial o de mantenimiento en esta situación clínica.

#### **4.5 Farmacocinética.**

La farmacocinética de la dexmedetomidina ha sido evaluada tras la administración IV a corto plazo en voluntarios sanos y la perfusión a largo plazo en población de la UCI.

#### **Distribución**

Dexmedetomidina muestra un modelo de distribución bi-compartimental. En voluntarios sanos presenta una fase de distribución rápida con una estimación central de la semivida de distribución ( $t_{1/2\alpha}$ ) de unos 6 minutos. La estimación media de la semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 1,9 a 2,5 h (mín 1,35 h, máx 3,68 h), y la estimación media del volumen de distribución en el estado estacionario ( $V_{ss}$ ) es aproximadamente de 1,16 a 2,16 l/kg (90 a 151 litros).

El aclaramiento plasmático (Cl) tiene un valor estimado medio de alrededor de 0,46 a 0,73 l/kg/h (35,7 a 51,1 l/h). La media de peso corporal asociado a estas estimaciones  $V_{ss}$  y Cl fue de 69 kg. La farmacocinética plasmática de dexmedetomidina es similar en la población de la UCI después de la perfusión > 24 h. Los parámetros farmacocinéticos estimados son:  $t_{1/2}$  aproximadamente 1,5 horas,  $V_{ss}$  aproximadamente 93 litros y Cl aproximadamente 43 l/h. La farmacocinética de la dexmedetomidina es lineal en el rango de dosis de 0,2 a 1,4 microgramos/kg/h, y no se acumula en los tratamientos de una duración de hasta 14 días. La dexmedetomidina se une en un 94% a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es constante en el rango de concentración de 0,85 a 85 ng/ml. La dexmedetomidina se une a la albúmina sérica humana y a la glicoproteína Alfa-1-ácida siendo la albúmina sérica la principal proteína de unión de la dexmedetomidina en el plasma.

#### **Biotransformación y eliminación**

La dexmedetomidina se elimina por metabolismo extensivo en el hígado. Hay tres tipos de reacciones metabólicas iniciales; N-glucuronidación directa, N-metilación directa y oxidación catalizada por el citocromo P450. Los metabolitos circulantes más abundantes de dexmedetomidina son dos isómeros N-glucurónidos. El metabolito H-1, N-metil-3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido, es también un producto circulante principal de la biotransformación de la dexmedetomidina. El citocromo P-450 cataliza la formación de dos metabolitos menores circulantes, el 3-hidroximetil dexmedetomidina producido por hidroxilación en el grupo 3-metil de la dexmedetomidina y el H-3 producido por la oxidación en el anillo de imidazol. Los datos disponibles sugieren que la formación de los metabolitos oxidados está mediada por varias formas CYP (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 y CYP2C19). Estos metabolitos tienen actividad farmacológica despreciable.

Tras la administración IV de dexmedetomidina radiomarcada, se recuperó como promedio el 95% de la radiactividad en orina y el 4% en las heces después de nueve días. Los metabolitos urinarios principales son los dos isómeros N-glucurónidos, que en conjunto representaron aproximadamente el 34% de la dosis y la N-metil-3-hidroximetil dexmedetomidina O-glucurónido que representó el 14,51% de la dosis. Los metabolitos minoritarios, la dexmedetomidina ácido carboxílico, el 3-hidroximetil dexmedetomidina y su O-glucurónido representaron individualmente del 1,11 al 7,66% de la dosis. Menos del 1% del fármaco inalterado se recuperó en la orina. Aproximadamente el 28% de los metabolitos en la orina son metabolitos menores no identificados.

### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

No se observaron diferencias farmacocinéticas importantes en función del sexo o la edad.

La unión de dexmedetomidina a proteínas plasmáticas es menor en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos sanos. El porcentaje medio de dexmedetomidina libre en el plasma osciló entre el 8,5% en sujetos sanos al 17,9% en sujetos con insuficiencia hepática grave. Los sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A, B o C) presentaron un aclaramiento hepático de dexmedetomidina disminuido y una eliminación  $t_{1/2}$  plasmática prolongada. Los valores medios de aclaramiento plasmático de dexmedetomidina libre en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave fue del 59%, 51% y 32% de los observados en los sujetos sanos normales, respectivamente. La  $t_{1/2}$  media para los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave se prolongó hasta 3,9; 5,4 y 7,4 horas, respectivamente. A pesar de que la dexmedetomidina se administra hasta conseguir el efecto deseado, puede ser necesario considerar una reducción de la dosis inicial/de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática, según el grado de deterioro y la respuesta.

La farmacocinética de la dexmedetomidina en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) no se ve alterada en relación con los sujetos sanos.

Los datos en recién nacidos (28 a 44 semanas de gestación) hasta niños de 17 años de edad son limitados. La vida media de la dexmedetomidina en niños (de 1 mes a 17 años) parece similar a la observada en adultos, pero en recién nacidos (menores de 1 mes) parece ser superior. En los grupos de edad de 1 mes a 6 años, el aclaramiento plasmático ajustado al peso corporal pareció más elevado aunque disminuyó en niños mayores. El aclaramiento plasmático ajustado al peso corporal en recién nacidos (menores de 1 mes) se mostró inferior (0,9 l/h/kg) que en los grupos de mayor edad debido a la inmadurez (para más información puede consultarse el apartado 5.2 de la ficha técnica).

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

En el informe EPAR de la EMA (2011) se reflejan 3 ensayos clínicos fase III controlados frente a placebo (J-DEX-99-001 no publicado, W97-245 no publicado y Martín et al, 2003), dos ensayos pivotaes fase III de no inferioridad (MIDEX, PRODEX), un ensayo fase IV (Riker et al, 2009) y un ensayo abierto fase III (Herr et al, 2003).

### **5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

- Porcentaje de tiempo en el rango objetivo de sedación (análisis realizado tanto por protocolo –PP-, como por intención de tratar –ITT-).
- Tiempo en ventilación mecánica.
- Tiempo hasta la extubación.

### **5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

#### **Tabla 1. Ensayos controlados frente a placebo**

- Fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de dexmedetomidina vs placebo en pacientes de UCI que requieren ventilación mecánica invasiva después de una intervención quirúrgica.  
- Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años (20 años en el caso de J-DEX-99-001) que requieren ventilación mecánica por un mínimo de 6 horas, con sedación por un Ramsay  $\geq 3$ .  
- Criterios de exclusión: traumatismo craneoencefálico grave, cirugía intracraneal, diabetes inestable, insuficiencia hepática grave, obesidad, sangrado excesivo con reintervención, arritmia clínicamente significativa u otros factores cardíacos importantes.  
- Variable principal: cantidad requerida de medicación de rescate (propofol o midazolam) para mantener la sedación en un

<p>Ramsay <math>\geq 3</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infusión inicial de 1 <math>\mu\text{g}/\text{Kg}</math> de dexmedetomidina en 10 minutos, seguida de dosis de mantenimiento de 0,4 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math>. La dosis de mantenimiento podía ajustarse entre 0,2-0,7 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math> para conseguir y mantener un Ramsay <math>\geq 3</math> durante la intubación y de 2 después de la extubación. La duración máxima de la infusión fue de 24 horas.</li> <li>- Los pacientes podían recibir sedación de rescate y morfina como rescate analgésico.</li> </ul>
<p><b>Resultados</b></p>
<p><b>J-DEX-99-001</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N= 113 (57 dexmedetomidina, 56 placebo)</li> <li>- Pacientes que no requieren propofol de rescate: 85,5% grupo dexmedetomidina, placebo 37,5% (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- Cantidad de propofol de rescate requerida durante la intubación: 84,6 mg grupo dexmedetomidina, 330,5 mg placebo (<math>p = 0,0005</math>)</li> <li>- Dosis de morfina requerida: 0,097 mg/h grupo dexmedetomidina, 0,225 mg/h placebo (<math>p = 0,012</math>)</li> <li>- Tiempo hasta la extubación: 405 minutos grupo dexmedetomidina, 376 minutos placebo (<math>p = 0,0319</math>)</li> </ul>
<p><b>W97-245</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N= 353 (178 dexmedetomidina, 175 placebo)</li> <li>- Cantidad de midazolam de rescate requerida durante la intubación: 4,83 mg grupo dexmedetomidina, 16,61 mg placebo (<math>p = 0,0011</math>)</li> <li>- Dosis de morfina requerida: 0,47 mg/h grupo dexmedetomidina, 0,83 mg/h placebo (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul>
<p><b>Martin E, et al.</b> The Role of the <math>\alpha 2</math>-Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine in Postsurgical Sedation in the Intensive Care Unit. Journal of Intensive Care Medicine 2003; 18(1):29-41.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N= 403 (203 dexmedetomidina, 198 placebo)</li> <li>- Cantidad de propofol de rescate requerida durante la intubación: 72,59 mg grupo dexmedetomidina, 504 mg placebo (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>- Dosis de morfina requerida: 0,43 mg/h grupo dexmedetomidina, 0,89 mg/h placebo (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul> <p>- Quantitat de propofol de rescat requerida durant la intubació: Dexmedetomidina 72,59 mg, Placebo 504,69 mg (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p>

<p><b>Tabla 2. Ensayos frente a comparador de referencia</b></p> <p><b>Referencia: Jakob SM, et al.</b> Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA 2012; 307(11): 1151-60.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrica, controlado, doble ciego, doble enmasacaramiento para comparar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina y midazolam (MIDEX) o propofol (PRODEX) en mantenimiento de la sedación en pacientes con ventilación mecánica en UCI</li> <li>- Criterios de inclusión: <math>\geq 18</math> años, ventilación mecánica invasiva, necesidad de sedación ligera-moderada (correspondiente a una puntuación de 0 [alerta y calma] a -3 [respuesta a la estimulación verbal abriendo o moviendo los ojos, pero sin contacto visual] en la escala RASS), necesidad de midazolam o propofol <math>&gt; 24</math> h post aleatorización y aleatorización dentro de las primeras 72 horas de ingreso en UCI y las 48 primeras horas de inicio de la sedación</li> <li>- Criterios de exclusión: trastorno neurológico grave, presión arterial media inferior a 55 mmHg pese a adecuada repleción de volumen intravenoso y uso de vasopresores, frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos/min, bloqueo de la conducción auriculo-ventricular grado II o III (en ausencia de marcapasos) y uso de 2 <math>\alpha</math>-2 agonistas o antagonista en las 24 h previas a la aleatorización</li> <li>- Grupo tratamiento: <b>dexmedetomidina + placebo de midazolam o propofol</b></li> <li>- Grupo control: <b>midazolam o propofol + placebo de dexmedetomidina</b></li> </ul> <p>El tratamiento evaluado (dexmedetomidina, propofol o midazolam) van a ser infundidos durante una hora igualando la dosis del sedante pre-aleatorización ( no superando 0,7 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math>, 1,6 mg/kg/h y 0,09 mg/kg/h respectivamente). Después de la velocidad de infusión se moduló según necesidad (para mantener un nivel de sedación entre 0 y -3 en la escala RASS), con dosis de 0,2-1,5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math> para dexmedetomidina, 0,03-0,2 mg/kg/h para midazolam y 0,3-4 mgkg/h para propofol.</p> <p>La duración mínima del tratamiento fue de 24 h y la máxima de 14 días, finalizando el tratamiento en le momento de la extubación.</p> <p>Los pacientes fueron seguidos durante 45 días.</p> <p>Como sedación de rescate se utilizó midazolam (estudio MIDEX) y propofol (estudio PRODEX). También se podía utilizar fentanilo como analgesia de rescate.</p> <p>La necesidad de sedación y de ventilación se evaluó después de la parada de sedación diaria y de la prueba de respiración espontánea.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de la eficacia: la variable principal es el mantenimiento del grado de sedación (proporción de tiempo en el rango objetivo de sedación sin terapia de rescate respecto del total de tiempo de infusión del fármaco en estudio). La covariable principal es la duración de la ventilación mecánica (tiempo desde la aleatorización hasta que el paciente es libre de ventilación mecánica sin reintroducción en las siguientes 48 horas). Las variables secundarias son días de estancia en UCI desde la aleatorización hasta ser médicamente apto para la alta y valoración enfermera de la activad del paciente, capacidad de cooperar y habilidad para comunicar dolor utilizado la escala análoga visual (VAS). Para la primera variable principal se realizó un análisis de no inferioridad para probar que dexmedetomidina es al menos un 85% tan activa como el tratamiento convencional (potencia del 90%). El análisis fue por protocolo (PP) y por intención de tratar (ITT). El resto de variables se analizaron por ITT para demostrar superioridad.</li> </ul>
<p><b>Resultados</b></p>

<b>MIDEX</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Dexmedetomidina ITT N=249 PP N= 227</b>	<b>Midazolam ITT N=251 PP=233</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	
<b>Resultado principal</b>					
- Proporción de tiempo en el rango objetivo de sedación (%):					
o Por protocolo	60,7	56,6	1,07 ( 0,97- 1,18)	0,15	
o Por intención de tratar	60	55	1,09 ( 0,99 – 1,19)	--	
- Tiempo en ventilación mecánica (horas)	123	164	0,90 (0,74-1,09)	0,03*	
- Tiempo hasta la extubación (horas)	101	147	--	0,12*	
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
- Estancia en UCI (días)	8,8	10,1	1,02 (0,84-1,24)	0,88	
- Estancia hospital (días)	42	38	1,12 (0,91-1,38)	0,29	
- Interacción paciente (VAS score)	49,7	30	19,7 (15,2-24,2)	≤0,001*	
- Pacientes discontinuación tratamiento por falta de eficacia (%)	9,2	4	--	0,02	
- Pacientes rescatados con propofol (%)	44	45	--	0,72	
- Pacientes rescatadas con fentanilo (%)	77,9	82,9	--	0,18	
*Gehan-Wilcoxon test					

<b>PRODEX</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Dexmedetomidina ITT N=251 PP N=223</b>	<b>Propofol ITT N=247 PP N=214</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	
<b>Resultado principal</b>					
- Proporción de tiempo en el rango objetivo de sedación (%):					
o Por protocolo	64,6	64,7	1(0,92-1,08)	0,97	
o Por intención de tratar	63,38	65,60	0,97 (0,89-1,04)	--	
- Tiempo en ventilación mecánica (horas)	97	118	0,94 (0,77-1,13)	0,24*	
- Tiempo hasta la extubación (horas)	69	93	--	0,04*	
<b>Resultados secundarios de interés</b>					
- Estancia en UCI (días)	6,8	7,7	0,99 (0,78-1,14)	0,54	
- Estancia hospital (días)	33	38	--	0,75*	
- Interacción paciente (VAS score)	51,3	40,1	11,2 (6,4-15,9)	≤0,001	
- Pacientes discontinuación tratamiento por falta de eficacia (%)	14	5,3	--	<0,001	
- Pacientes rescatados con propofol (%)	73	64	--	0,054	
- Pacientes rescatadas con fentanilo (%)	78,5	80,6	--	0,58	
*Gehan-Wilcoxon test					

Se confirma la no inferioridad de dexmedetomidina respecto propofol y midazolam tanto en el análisis PP como por ITT. Respecto a la duración de la ventilación mecánica, no hay diferencia estadísticamente significativa entre dexmedetomidina y propofol; dexmedetomidina

sí reduce significativamente esta variable respecto a midazolam. La duración de la estancia en UCI fue menor en el grupo de dexmedetomidina, pero sin significación estadística.

La valoración de enfermería respecto a la comunicación del paciente (puntuación de la escala VAS), fue significativamente mejor para la dexmedetomidina versus propofol y midazolam en cada estudio.

**Tabla 3. Ensayos frente a comparador de referencia**

**Referencia:** Riker RR et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically ill Patients: a randomized trial. JAMA 2009; 301(5): 489-99. **SEDCOM**

- Ensayo en fase IV, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, para comparar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina vs midazolam en pacientes de UCI con ventilación mecánica.

- Criterios de inclusión: ≥18 años, intubados y ventilados mecánicamente durante menos de 96 horas antes de iniciar el fármaco de estudio, con una previsión de ventilación y sedación de al menos 3 días más y con necesidad de sedación ligera (correspondiente a una puntuación de -2 (sedación ligera, despertar brevemente a la estimulación verbal con apertura de ojos y contacto visual de <10 segundos) a +1 (ansioso, aprensivo pero con movimientos no agresivos) en la escala RASS).

- Criterios de exclusión: pacientes admitidos con diagnóstico de trauma o quemados, diálisis, embarazo o lactancia, utilizando bloqueantes neuromusculares que no sean para la intubación, analgesia epidural o espinal, anestesia general durante las 24 horas previas o planeada después del inicio de la infusión de estudio, patología grave del SNC, hepatitis aguda o patología hepática severa, angina inestable o IAM, FEVI <30%, frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos / min, bloqueo cardíaco grado II o III, presión sistólica inferior a 90 mmHg a pesar de la infusión continua de 2 vasopresores.

- Grupo tratamiento (dexmedetomidina): infusión inicial a 0,8 mg / Kg / h (durante una hora), seguido de infusión entre 0,2 y 1,4 mg / Kg / h para mantener un nivel de sedación entre -2 a +1 en la escala RASS.

- Grupo control (midazolam): infusión inicial a 0,06 mg / Kg / h (durante una hora), seguido de infusión entre 0,02 y 0,1 mg / Kg / h para mantener un nivel de sedación entre -2 a +1 en la escala RASS..

El tratamiento se paró en el momento de la extubación (con un máximo de 30 días).

Se utilizaron rescates (bolus) de midazolam para la sedación, de fentanilo para la analgesia y de haloperidol para la agitación o delirio.

- Evaluación de la eficacia: la variable principal es el porcentaje de tiempo en el objetivo de sedación (proporción de tiempo en el rango objetivo de sedación sin terapia de rescate respecto del total de tiempo de infusión del fármaco en estudio). Las variables secundarias son prevalencia y duración del delirio (utilizando el método de evaluación de confusión adaptado para la UCI: CAM-UCI), uso de rescates de fentanilo y midazolam y evaluación de enfermería (habilidad del paciente para comunicarse, para cooperar con los cuidados y tolerancia del entorno de la UCI). También se determinó la duración de la ventilación mecánica (tiempo desde la aleatorización hasta que el paciente es libre de ventilación mecánica sin reintroducción en las siguientes 48 horas) y días de estancia en la UCI.

- Análisis: Análisis primario (todos los pacientes que han recibido alguna dosis del fármaco de estudio); ITT; Análisis a largo plazo (subgrupo de pacientes que reciben el fármaco de estudio durante más de 24 horas).

- Número de pacientes aleatorizados: 375 (250 dexmedetomidina, 125 Midazolam).

Media de edad 62 años. Características basales de los dos grupos de tratamiento similares.

**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Dexmedetomidina ITT N=244</b>	<b>Midazolam ITT N=122</b>	<b>P</b>
- Proporción de tiempo en el rango objetivo de sedación (%):			
o Por intención de tratar	77,3	77,5	0,18
- Pacientes despertados diariamente (%)	92	84	0,09
- Pacientes que tuvieron que interrumpir tratamiento para mantener el nivel de sedación (%)	91	92	0,89
- Duración de la sedación (días). Mediana (rango)	3,5 (2-5,2)	4,1 (2,8-6,1)	0,01
- Tiempo hasta la extubación (días). Mediana (IC95%)	3,7 (3,1-4)	5,6 (4,6-5,9)	0,01
- Estancia en UCI (días). Mediana (IC95%)	5,9 (5,7-7)	7,6 (6,7-8,6)	0,24
- Delirio			
o Prevalencia	54	77	<0,001
o Promedio de días libre de delirio	2,5	1,5	0,002
- Uso midazolam			
o Pacientes (%)	63	49	0,02
o Dosis (mg/kg). Mediana (rango)	0,09 (0,03-0,23)	0,11(0,03-0,28)	0,65
- Uso de fentanilo			

○ Pacientes(%)	74	80	0,25	
○ Dosis (µg/kg).	6,4 (1,8-26,3)	9,6 (2,9-29,6)	0,27	
Mediana (rango)				
Resultados del análisis primario. Los resultados por ITT (375 pacientes) y para el análisis a largo plazo (297 pacientes) fueron similares a los obtenidos con el análisis primario.				

Respecto a la variable principal no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. Tampoco hay en cuanto a los días de estancia en UCI. La duración de la sedación fue significativamente más corta con dexmedetomidina, sobre todo porque los pacientes tratados con esta son extubados más rápidamente (dexmedetomidina disminuye significativamente el tiempo hasta la extubación). Dexmedetomidina también disminuye la incidencia de delirio.

La evaluación de enfermería también fue significativamente favorable para dexmedetomidina (p = 0,001).

Según el Scottish Medicines Consortium hay dos metanálisis no publicados que ofrecen los siguientes resultados:

- Metanálisis de Prodex, MIDEY y estudio piloto: reducción significativa de la ventilación mecánica con dexmedetomidina versus el tratamiento estándar (109 horas versus 140 horas, p = 0,017)
- Metanálisis de Prodex, MIDEY Y SEDCOM: en cuanto al tiempo de extubación estima una HR de 0,84 (95% CI: 0,75 a 0,95) para dexmedetomidina versus el comparador

**Tabla 4. Ensayos frente a comparador de referencia**  
Referencia: Herr DL et al. ICU Sedation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Dexmedetomidine-Based Versus Propofol - Based Sedation Regimens. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2003; 17(5): 576-84.

- Ensayo en fase III, aleatorizado, multicéntrico, controlado, abierto para comparar la eficacia y seguridad de dexmedetomidina vs propofol en pacientes de UCI con ventilación mecánica a los que se había practicado cirugía de revascularización coronaria.  
- Criterios de exclusión: embarazada o lactante, pacientes con condición neurológica o respuesta difícil de evaluar, diabetes de difícil control, obeso, fracción de eyección <30%, hospitalizados por una sobredosis de fármaco.  
- Grupo tratamiento (dexmedetomidina): Bolus inicial 1,0 mg / Kg / (durante 20 minutos), seguido de infusión entre 0,2 y 0,7 mg / Kg / h para mantener una sedación Ramsay ≥3 durante la ventilación mecánica y Ramsay ≥2 tras la extubación. Se utilizaron rescates (bolus) de propofol para la sedación  
- Grupo control (propofol): No se especifica ninguna dosis o velocidad de infusión en el protocolo de estudio; los investigadores siguen la pauta habitual.  
El periodo de estudio se limitó a 24 horas en UCI.  
Se utilizaron rescates de morfina para la analgesia.  
- Evaluación de la eficacia: Ramsay sedation scale (RSS score), Dosis total de morfina administrada por el dolor, tiempo con ventilación y tiempo hasta extubación.  
- Análisis: ITT  
- Número de pacientes aleatorizados: 295 (148 dexmedetomidina, 147 Propofol).  
Características basales de los dos grupos de tratamiento similares.

Variable evaluada en el estudio	Dexmedetomidina ITT N=148	Propofol ITT N=147	P
<b>Resultado principal</b>			
- RSS score durante la ventilación mecánica	4,5	4,7	0,259
- Uso de morfina utilizada para tratar el dolor (% pacientes)	28	63	<0,001

- <i>Dosis media de morfina administrada a los pacientes (mg/h)</i>	<i>0,23</i>	<i>0,84</i>	<i>&lt;0,001</i>
<p>La media de los niveles de sedación estaba dentro de los intervalos objetivos en ambos grupos.  11% de los pacientes en el grupo de dexmedetomidina requirieron rescates de propofol para mantener el nivel de sedación establecido.  El tiempo medio de destete y de extubación fueron similares, aunque menos pacientes en el grupo de dexmedetomidina permanecieron con ventilación más allá de 8 horas.  El tiempo de estancia en UCI también fue comparable entre los dos grupos.</p>			

La necesidad de analgesia de rescate en el grupo de dexmedetomidina fue significativamente inferior.

## **5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

### **A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Se consideran que los estudios realizados, en general, tienen validez interna ya que los resultados obtenidos son fruto de los tratamientos ensayados. Si bien se observa que ninguno de los estudios investiga dexmedetomidina para iniciar la sedación, sino que se utiliza otro agente para inducirla. Este cambio de tratamiento estándar (anterior a la aleatorización) a dexmedetomidina puede haber creado un período de inestabilidad, enmascarando los beneficios de la dexmedetomidina durante la exposición a corto plazo y mostrando un posible sesgo respecto al tratamiento estándar.

El cambio de tratamiento utilizado para la sedación puede incrementar la falta de eficacia en los primeros estadios de la infusión de dexmedetomidina. De hecho los pacientes en el estudio MIDEX recibieron menos dexmedetomidina en comparación a los pacientes en el estudio Prodex, aunque presentan niveles de sedación similares.

### **B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

Se considera que la evidencia en la actualidad, de manera general, es limitada para generalizar el uso de dexmedetomidina a todos los pacientes ingresados en una UCI, por lo que su uso debería circunscribirse a pacientes con características similares a las de los ensayos clínicos.

### **C. Relevancia clínica de los resultados**

Ambos estudios encuentran que dexmedetomidina es tan efectiva como propofol o midazolam en cuanto al tiempo que mantienen el objetivo de sedación (0 a -3 en la escala RASS).

En el estudio piloto se observa que dexmedetomidina no era adecuada para obtener una sedación profunda; por lo que, estos ensayos pivotaes se centraron en conseguir una sedación ligera-moderada. Sin embargo, en el grupo de dexmedetomidina hubo una mayor y significativa discontinuación del tratamiento por falta de eficacia; y el uso de sedación de rescate fue mayor para dexmedetomidina que para propofol, en el estudio Prodex (la falta de eficacia en el grupo de dexmedetomidina se asoció frecuentemente con un incremento de la medicación de rescate). Sin embargo, en un estudio post hoc del Prodex, que elimina los

pacientes que han discontinuado el tratamiento por falta de eficacia, encuentra que el uso de medicación sedante de rescate fue similar en los dos grupos.

El seguimiento se limita a 45 días, los cuales son insuficientes para evaluar los efectos del uso de dexmedetomidina a largo plazo (trastorno de estrés post-traumático).

Los criterios fijados, en los estudios, para la extubación y ventilación mecánica son diferentes a los de los ensayos clínicos realizados (no estandarizados).

#### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Destacar, que el margen de no inferioridad en los estudios pivotaes (15%) es mayor que el 10% seleccionado para el estudio piloto, lo cual puede generar dudas razonables en cuanto a la no inferioridad de dexmedetomidina respecto a midazolam y propofol.

### **5.3 Evaluación de fuentes secundarias**

#### **5.3.1 Guías de Práctica clínica**

La Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo, recomienda en uso de dexmedetomidina u otros medicamentos de acción similar en las siguientes situaciones:

1º Se recomienda el uso de dexmedetomidina, fentanilo, remifentanilo, propofol (bolos o infusión), o midazolam solo bolos de rescate), en dosis titulada según la respuesta, para la sedación consciente en situaciones terapéuticas, diagnósticas o quirúrgicas menores en la UCI. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

2º Se recomienda utilizar como terapia farmacológica en el tratamiento del delirium antipsicóticos y/o dexmedetomidina. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

3º Se recomienda la dexmedetomidina como alternativa al haloperidol en el manejo del delirium. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

4º Se sugiere el uso de la dexmedetomidina o la clonidina para facilitar la retirada de los sedantes y opioides y tratar sus síndromes de abstinencia. Grado de recomendación: bajo. Nivel de evidencia: moderada (2 B).

5º Se sugiere el uso de dexmedetomidina como coadyuvante al tratamiento con benzodiazepinas en el manejo del síndrome de abstinencia por alcohol. Grado de recomendación: débil. Nivel de evidencia: bajo.

6º Se recomienda en los pacientes sin intubación traqueal y/o sin soporte ventilatorio usar fármacos con bajo riesgo de producir depresión respiratoria y efectos adversos

hemodinámicos graves, tales como haloperidol y dexmedetomidina. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: bajo (1 C).

7° En pacientes con ventilación mecánica se recomienda, siempre que sea posible, utilizar sedación consciente o cooperativa con bajas dosis tituladas en infusión continua de propofol o dexmedetomidina. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

8° Se recomienda utilizar un sedante de vida media más corta, como la dexmedetomidina, para disminuir el tiempo de VM y la incidencia de delirium, en los pacientes que puedan tolerar un nivel de sedación leve (RASS 1 a -3 o Ramsay 2-3). Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

9° Se recomienda la dexmedetomidina como agente útil para la sedación y la analgesia postoperatoria de los pacientes que requieren VM por períodos cortos y especialmente en los pacientes sépticos. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

10° Se recomienda el uso de la dexmedetomidina en pacientes posquirúrgicos. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: bajo (1 C).

11° Se recomienda el uso de la dexmedetomidina en los pacientes con destete difícil de la VM y en pacientes con síndrome de abstinencia. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: bajo (1 C).

12° Se recomienda la dexmedetomidina en pacientes con intentos previos no exitosos de destete de la VM secundarios a agitación y delirium. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: bajo (1 C).

13° Se recomienda el uso de dexmedetomidina, remifentanilo o su combinación, la combinación de dosis bajas de propofol y midazolam, o la de propofol y fentanilo para la sedación y analgesia postoperatoria. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

14° Se recomienda la dexmedetomidina en los pacientes en postoperatorio de cirugía cardiovascular, como agente único o asociado a analgésicos opioides. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

15° Se recomienda utilizar medicamentos de vida media corta y de poca acumulación (propofol, dexmedetomidina y remifentanilo) que permitan evaluaciones neurológicas frecuentes. Grado de recomendación: fuerte. Nivel de evidencia: moderado (1 B).

16° En pacientes con insuficiencia hepática se sugiere el uso de dexmedetomidina, como terapia coadyuvante, en pacientes cirróticos con síndrome de abstinencia alcohólica, cuando el manejo convencional fracasa. Se debe reducir la dosis. Grado de recomendación: débil. Nivel de evidencia: moderado (2 B).

### ***5.3.2 Evaluaciones previas por organismos independientes***

A nivel nacional se ha encontrado una evaluación realizada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Vall d'Hebron, que ha servido de base para la elaboración de presente informe.

A nivel internacional se han localizado una evaluación realizada por el Scottish Medicines Consortium, del National Health Service of Scotland, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health y otra del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia. En el primero se aceptó dexmedetomidina para su uso en la indicación clínica solicitada, por considerarlo igual de eficaz que las alternativas disponibles (midazolam y propofol). El tiempo en ventilación mecánica fue significativamente menor respecto a midazolam.

El segundo considera que con la evidencia disponible dexmedetomidina es tan eficaz como midazolam o propofol y su uso puede ser asociado a una menor duración de la estancia en UCI, así como un período más corto de ventilación mecánica y una disminución del riesgo de delirio. En cuanto a seguridad se indica el riesgo de bradicardia.

El tercero es un informe de revisión sistemática de la efectividad y seguridad de dexmedetomidina comparado con midazolam, lorazepam, propofol y ketamina para pacientes que requieren sedación en unidades de cuidados intensivos. En esta revisión se concluye que es tan eficaz como los medicamentos frente a los que se ha evaluado. También se considera que dexmedetomidina disminuye el tiempo de estancia en UCI y el riesgo de delirio, pero que no disminuye el tiempo en ventilación mecánica. En el apartado de seguridad se señala el riesgo de bradicardia. Finalmente dice: "La evidencia es limitada para generalizar el uso de dexmedetomidina en todos los pacientes que ingresan en la 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"

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) asociadas a ensayos clínicos de 3.137 pacientes de UCI asignados al azar (1879 tratados con dexmedetomidina, 864 tratados con comparadores activos y 394 tratados con placebo).

Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes: hiperglucemia o hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: agitación
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes: bradicardia Frecuentes: isquemia miocárdica, infarto y taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión o hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, vómitos, sequedad de boca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: síndrome de abstinencia, hipertermia

Fuente: ficha técnica de Dexdor®

Las reacciones adversas más frecuentes son hipotensión, hipertensión y bradicardia.

Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis; con ritmos de perfusión más bajos, dominan los efectos centrales produciendo una disminución de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea.

Con dosis más altas hay prevalencia de efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento de la resistencia vascular sistémica y la presión sanguínea, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado.

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Efecto adverso (% pacientes)	MIDEX			PRODEX		
	Dexmedetomidina	Midazolam	P	Dexmedetomidina	Propofol	P
Hipotensión	20,6	11,6	0,07	13	13	NS
Hipertensión	22	21	NS	21	15	NS
Bradicardia	14,2	5,2	<0,001	13	10	NS
Taquicardia	14	22	S	20	11	S
Fallo respiratorio	--	--	--	12	14	NS
Bloqueo auriculo ventricular grado 1	1,2	1,2	NS	3,7	2,8	0,04
Infecciones	--	--	NS	--	--	NS
Polineuropatía	--	--	--	0,8	4,5	0,02
Efecto adverso neurocognitivo (agitación, ansiedad, delirio) en 48 h de seguimiento	29	27	NS	18	29	0,008
Mortalidad a los 45 días de seguimiento	27,3	21,1	--	17,1	19,4	--
Discontinuación tratamiento por efecto adverso	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 observó aumento del delirio con dexmedetomidina. En los ensayos pivotaes, la aparición de efectos adversos neurocognitivos (incluyendo delirio) fue similar entre dexmedetomidina y midazolam y menor para dexmedetomidina comparado propofol.

Efecto adverso (% pacientes)	SEDCOM		
	Dexmedetomidina N=244	Midazolam N=122	P
Bradicardia	42,2	18,9	< 0,001
Taquicardia	22,4	44,3	< 0,001
Hipotensión	56,1	55,7	> 0,99
Hipertensión	43,4	44,3	0,91
Metabolismo: hiperglucemia	56,6	42,4	0,02
Infecciones:	10,02	19,7	0,02
• Urinaria	0	3,3	0,02
• Nosocomial	1,2	4,9	0,07
Mortalidad a los 30 días de ingreso en UCI	22,5	25,4	0,6
Pacientes que discontinúan tratamiento por efecto adversos	16,4	13,1	0,44

### 6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

- Pacientes con inestabilidad cardiovascular: bradicardia o hipotensión preexistente, hipovolemia, hipotensión crónica, pacientes con disfunción ventricular.

Los pacientes en tratamiento con dexmedetomidina requieren una monitorización cardíaca continua. En pacientes no intubados se debe monitorizar la respiración.

- Pacientes con actividad autonómica periférica alterada (por ejemplo, debido a una lesión de la médula espinal) pueden presentar cambios hemodinámicos más pronunciados.

- Pacientes con trastornos neurológicos graves (lesiones en la cabeza y después de la neurocirugía), especialmente si requieren sedación profunda. Dexmedetomidina puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal.

- Los agonistas alfa-2 se han asociado raramente con reacciones de abstinencia cuando se suprimen bruscamente después de un uso prolongado. Se debe tener en cuenta si el paciente presenta agitación e hipertensión después de interrumpir el tratamiento.

- Se desconoce si es seguro su uso en pacientes sensibles a hipertermia maligna, por lo que no se recomienda. El tratamiento debe interrumpirse en caso de fiebre sostenida de origen desconocido.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

- Bloqueo cardíaco avanzado (grado 2 ó 3) en ausencia de marcapasos.

- Hipotensión no controlada.

- Enfermedad cerebro vascular grave.

Embarazo, lactancia:

No existen datos adecuados del uso de dexmedetomidina en mujeres embarazadas o lactantes. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y excreción del fármaco o de sus metabolitos en la leche. Por tanto, no se debe utilizar dexmedetomidina durante el embarazo si no es claramente necesario; y se valorará si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dexmedetomidina tras considerar el beneficio para el niño y para la madre.

Interacciones:

- En combinación con fármacos anestésicos, sedantes, hipnóticos y opioides se pueden producir efectos aditivos.

- La administración concomitante con fármacos hipotensores y bradicárdicos (betabloqueantes) puede potenciar estos efectos.

- Los ensayos in vitro sugieren una interacción potencial entre dexmedetomidina y sustratos con metabolismo por el CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4). Se desconoce la relevancia clínica.

## **7. AREA ECONÓMICA**

### ***Análisis de minimización de costes. Estudios publicados***

Se dispone de 1 estudio farmacoeconómico (análisis de minimización de coste) publicado en 2015, realizado a partir de los ensayos clínicos PRODEX y MIDEX (comentados en este informe). El total de costes asociados se calcularon sobre la base de la dosis total de dexmedetomidina, propofol y midazolam consumidas y los días en que cada paciente permaneció intubado, con ventilación no invasiva o con cuidados pero sin ventilación mecánica. Se tuvo en cuenta, para su cálculo, la variación en el coste que se va produciendo según evoluciona la situación de los paciente en los estudios desde que fueron aleatorizados a dexmedetomidina o bien a midazolam o a propofol, identificando 3 periodos consecutivos por los que pueden pasar los pacientes que implican distintos costes por día: tiempo con ventilación mecánica invasiva, tiempo con ventilación no invasiva y tiempo sin ventilación mecánica.

El estudio, además, realizó un exhaustivo análisis de sensibilidad para garantizar la robustez de los resultados, que fueron concordantes con otros estudios publicados.

La conclusión fue que dexmedetomidina al reducir el tiempo hasta la extubación, respecto a midazolam y propofol representa una opción económicamente favorable.

Para el caso de este informe, se reconoce que la práctica clínica en el Reino Unido difiere de la de otros países en términos de acceso y uso de UCI, surgiendo dudas sobre los ahorros en la práctica. Algunos expertos del Scottish Medical Consortium han sugerido que las estancias medias para los pacientes de UCI podrían ser más cortas que las vistas en los ensayos, pudiendo ocurrir esto de igual manera, en nuestro entorno.

## **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.**

### ***8.1 Descripción de la conveniencia***

Dexmedetomidina no es inferior en cuanto a eficacia que midazolam o propofol. Según el informe de evaluación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia lo anterior, también, valdría para lorazepam y ketamina.

Dependiendo de los informes de evaluación consultados, dexmedetomidina acorta el tiempo de estancia en UCI y/o el de ventilación mecánica, así como el disminuye el riesgo de delirio. Aunque el coste de adquisición es mayor, cuando se tienen en cuenta todos los costes (según estudio de análisis de minimización de costes comentado en este informe), por lo dicho anteriormente, parece que dexmedetomidina podría ser coste-efectivo.

Todo lo anterior, parecen que son aspectos que apoyarían la conveniencia de la inclusión de este medicamento, en los términos que se han citado.

### ***8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento***

Si a la hora de evaluar la efectividad, no sólo se tiene en cuenta el aspecto farmacológico, sino otros aspectos relevantes, como los comentados anteriormente, es decir la efectividad desde una perspectiva más amplia, en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, se puede afirmar, que parece existir una influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.

## **9. AREA DE CONCLUSIONES.**

### ***9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas***

Dexmedetomidina es un nuevo fármaco sedante que ha demostrado no inferioridad, respecto midazolam y propofol, en la variable principal propuesta en los ensayos clínicos pivotaes (proporción de tiempo en el objetivo de sedación) y superioridad en las variables tiempo con ventilación mecánica cuando se compara con midazolam y tiempo hasta la extubación cuando se compara con propofol.

Cabe destacar que en los dos ensayos pivotaes, en los pacientes con dexmedetomidina se observó más discontinuidad por falta de eficacia y más necesidad de rescate respecto a propofol.

Con estos datos, este fármaco se presenta como una alternativa más para utilizar como sedante ligero en las unidades de reanimación. Hay que considerar el gasto económico directo que supone respecto a los fármacos alternativos.

## **9.2 Decisión**

Para su introducción a la GFT habría que especificar, en un protocolo de uso, las características de los pacientes candidatos a recibir el fármaco, que no deberían diferir de las características de los pacientes utilizados en los ensayos clínicos (**Clasificación D-2**)

## **9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)**

1º Redacción de un protocolo de uso en la UCI del hospital correspondiente. Las características de los pacientes no deberán diferir de las de los ensayos clínicos.

2º Implementación de hoja de recogida de datos de cada paciente en el que se use dicho medicamento.

3º Evaluación a los 6 meses del comienzo de uso del medicamento en el hospital, para comprobar eficiencia, y en función del informe de resultados presentado por la UCI correspondiente, a la Comisión de Farmacia del Área, decidir si continúa en la GFT o no.

## **9.4 Plan de seguimiento**

El medicamento será prescrito en el sistema de prescripción electrónica en UCI. Además se registrarán las variables consensuadas para cada paciente en el que se use dexmedetomidina, con la finalidad de reevaluar el medicamento, transcurrido 6 meses desde el inicio de uso en el hospital.

# **10. BIBLIOGRAFÍA**

1º Centro de Información de Medicamentos – Servicio de Farmacia-. Dexmedetomidina. Informe final. Hospital Vall d'Hebron; 2013. Informe número: 1/13.

2º Orion Corporation. Ficha Técnica Dexmedetomidina. Informe final. Orion Coporation; 2011.

3º Celis-Rodriguez E, Birchenallb C, De la Calc MA, Castorena G, Hernández A, Cerasof D, Díaz JC et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. Med Intensiva 2013;37(8):519-574.

4º Scottish Medicines Consortium. dexmedetomidine 100 micrograms/mL concentrate for solution or infusion (Dexdor®). Informe final. Scottish Medicines Consortium; 2012. Informe número:784/12.

5º Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dexmedetomidine for Sedation of patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.

6º 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. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2014. Informe número: 132.

7º Turunen H, Jakob S, Ruokonen E, Kaukonen K-M, Sarapohja T, Apajasalo M et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Critical Care* 2015; 19:67. doi: 10.1186/s13054-015-0787-y.