

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso académico 2023-2024

Grado en Medicina

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE EL USO DE  
DEXMEDETOMIDINA EN LA REDUCCIÓN DE  
MORTALIDAD EN EL PACIENTE CRÍTICO



**Autor:** Juan Ramos Martín

**Tutoras:** Dras. Marta Martín Fernández, Laura Sánchez de Prada

Departamentos de:

- Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología
- Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Medicina Legal y Forense

Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen y Abstract
2. Introducción
3. Hipótesis y objetivos
4. Materiales y métodos
  - 4.1 Diseño del estudio
  - 4.2 Estrategia de búsqueda en línea
  - 4.3 Criterios de exclusión e inclusión de artículos
  - 4.4 Procedimiento para la síntesis de resultados
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Referencias bibliográficas
9. Anexos

# 1. RESUMEN y ABSTRACT

**INTRODUCCIÓN:** la dexmedetomidina es un fármaco de relevancia creciente para la sedación en pacientes críticos, cuyo uso parece presentar ciertos beneficios clínicos respecto al actual estándar de cuidados.

**MATERIALES y MÉTODOS:** se realizó una revisión sistemática de la literatura en las plataformas de PubMed y Web of Science, desde la concepción del estudio hasta el 21 de febrero de 2024. Se pretende identificar estudios que evalúen el efecto de la dexmedetomidina sobre la mortalidad de pacientes críticos. Dos investigadores realizaron de manera independiente la selección de estudios.

**RESULTADOS:** se recabaron un total de nueve publicaciones. Los cinco ensayos clínicos aleatorizados muestran que la utilización de dexmedetomidina no influye de manera significativa en la mortalidad de pacientes críticos. Un estudio de cohortes prospectivo y otro retrospectivo muestran los mismos resultados. Dos estudios de cohortes retrospectivos muestran una reducción de la mortalidad con el uso de la dexmedetomidina.

**CONCLUSIONES:** la dexmedetomidina no parece mostrar una influencia significativa sobre la mortalidad en pacientes críticos. Se requiere un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados para consolidar la evidencia de los resultados observados.

**INTRODUCTION:** dexmedetomidine is an increasingly relevant sedative for critically ill patients. Its use has shown certain clinical benefits compared to the current standard of care.

**MATERIALS and METHODS:** a systematic review of the literature was conducted on PubMed and Web of Science, from the conception of the study until February 21, 2024. The aim is to identify studies that evaluate the effect of dexmedetomidine on mortality in critically ill patients. Two investigators independently conducted study selection.

**RESULTS:** a total of nine publications were collected. The five randomized clinical trials show that the use of dexmedetomidine does not significantly influence mortality in critically ill patients. One prospective cohort study and one retrospective cohort study show the same results. Two retrospective cohort studies show a reduction in mortality with the use of dexmedetomidine.

**CONCLUSIONS:** dexmedetomidine does not seem to show a significant influence on mortality in critically ill patients. A larger number of randomized clinical trials is required to consolidate the evidence for the observed outcomes.

**PALABRAS CLAVE:** dexmedetomidina, mortalidad, supervivencia, pacientes críticos

## 2. INTRODUCCIÓN

La sedación en pacientes críticos es un procedimiento necesario para reducir la asincronía entre la respiración y el ventilador y reducir las demandas metabólicas en una situación de inestabilidad hemodinámica, así como para minimizar la agitación del paciente (1).

El sedante ideal debería tener un inicio de acción inmediato, ser efectivo para proporcionar una resolución inmediata de la agitación y la ansiedad, permitir una recuperación rápida después de su discontinuación, carecer de acumulación de medicamentos, tener efectos adversos mínimos y ser rentable. Sin embargo, ningún agente único o combinación de agentes ha demostrado una clara superioridad para cumplir con estos estándares clínicos (2).

Algunos de los sedantes de primera línea más utilizados incluyen benzodiacepinas (pe. midazolam) y el propofol. Estos medicamentos se consideran el Estándar de Cuidados (EdC) en la mayoría de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) (1). Ambos grupos activan los receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico ( $GABA_A$ ) (3). Algunas de las complicaciones relacionadas con el uso exclusivo de estos agonistas gabaérgicos para la sedación incluyen delirium, ventilación mecánica y estancias hospitalarias prolongadas, una mortalidad elevada y, en consecuencia, un alto coste de hospitalización (4).

La dexmedetomidina (DEX) es un sedante de relevancia creciente para la sedación en pacientes críticos. Este fármaco es un potente agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2, que inhibe la liberación de norepinefrina del *nucleus coeruleus* y no muestra actividad sobre el sistema del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (1). Mantiene los efectos sedantes y ansiolíticos de los agonistas gabaérgicos, pero parece reducir la incidencia de depresión respiratoria y delirium postoperatorio (3,5). Muestra propiedades simpaticolíticas, permitiendo disminuir el uso de opioides para el rescate del dolor gracias a la reducción de la actividad simpática del SNC- comparado con el EdC (2,4). Los beneficios de incluir a la DEX en los protocolos de sedación podrían incluir una menor estancia hospitalaria y en la UCI, menor tasa de mortalidad e incluso un menor coste de hospitalización (4). Sin embargo, hasta donde sabemos, no se han realizado compendios sistemáticos centrados en el efecto de la DEX sobre la mortalidad en los pacientes críticos.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La revisión de la bibliografía disponible sobre la DEX y su relación con la mortalidad puede apoyar su uso en la práctica clínica diaria.

El objetivo de esta revisión sistemática, por tanto, es determinar el efecto de la DEX sobre la tasa de mortalidad en pacientes críticos.

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 4.1 Diseño del estudio

El presente estudio se trata de una revisión sistemática de dos de las principales bases de datos bibliográficas en línea: PubMed y Web of Science (WoS).

Para asegurar la validez y calidad de este estudio se han seguido los criterios de las guías PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas de intervenciones. Se muestra la lista de criterios PRISMA en la Figura 1 del anexo.

#### 4.2 Estrategia de búsqueda en línea

Se realizó una búsqueda en las plataformas de PubMed y Web of Science, desde la concepción del estudio hasta el 21 de febrero de 2024. Se pretende identificar estudios que evalúen el efecto de la dexmedetomidina sobre la mortalidad de pacientes críticos. Los términos clave utilizados para la búsqueda en ambas plataformas fueron: (dexmedetomidine) AND (mortal\* OR surviv\*) AND (critic\*). En ambos casos se utilizó el filtro "Humanos" para limitar la búsqueda a estudios clínicos relevantes en humanos.

#### 4.3 Criterios de exclusión e inclusión de artículos

Los criterios utilizados para la inclusión de artículos en esta revisión sistemática incluyen:

**a) Criterios de exclusión**

- Uso de lenguas distintas al inglés/ castellano
- Sin acceso a la versión completa
- Revisiones, protocolos, casos clínicos, comunicaciones o cartas al editor
- Estudios preclínicos
- Estudios en los que la intervención no incluye el uso de dexmedetomidina y su papel en la mortalidad

**b) Criterios de inclusión**

- Estudios clínicos

- Pacientes adultos postquirúrgicos admitidos en la UCI o en reanimación postoperatoria durante >24h
- Estudios en los que se evalúe el papel de la dexmedetomidina en relación con la mortalidad

#### 4.4 Procedimiento para la síntesis de resultados

Los criterios utilizados para sintetizar los datos extraídos y extraer conclusiones en nuestro estudio se basan en las recomendaciones extraídas de la tercera edición del libro *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare* (figura 1.2, pág.49) para el desarrollo de síntesis descriptivas en revisiones sistemáticas (6). Dichos elementos incluyen:

1. **Desarrollo de una hipótesis**: mediante la delimitación de los objetivos de la revisión sistemática.
2. **Elaboración de una síntesis de datos preliminar**, mediante:
  - *Tabulación de los estudios analizados*: para representar visualmente los datos de cada estudio individual.
  - *Agrupación de las publicaciones en función del tipo de estudio empleado*: se agrupan los estudios en función de su metodología, con el fin de detectar patrones de resultados dentro y fuera de los grupos generados.
3. **Discusión de los resultados**: se exploran las relaciones de los datos extraídos entre los diferentes estudios, en base a las características comunes de los grupos de estudios analizados. La prioridad en el análisis de resultados se basa en la tipología del estudio, ordenada según la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*, figura 2 Anexo):
  - I. Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y subanálisis de ECAs
  - II. Estudios de cohortes prospectivos
  - III. Estudios de cohortes retrospectivos
4. **Evaluación de calidad de la síntesis**: mediante la reflexión crítica sobre las limitaciones del proceso de síntesis.

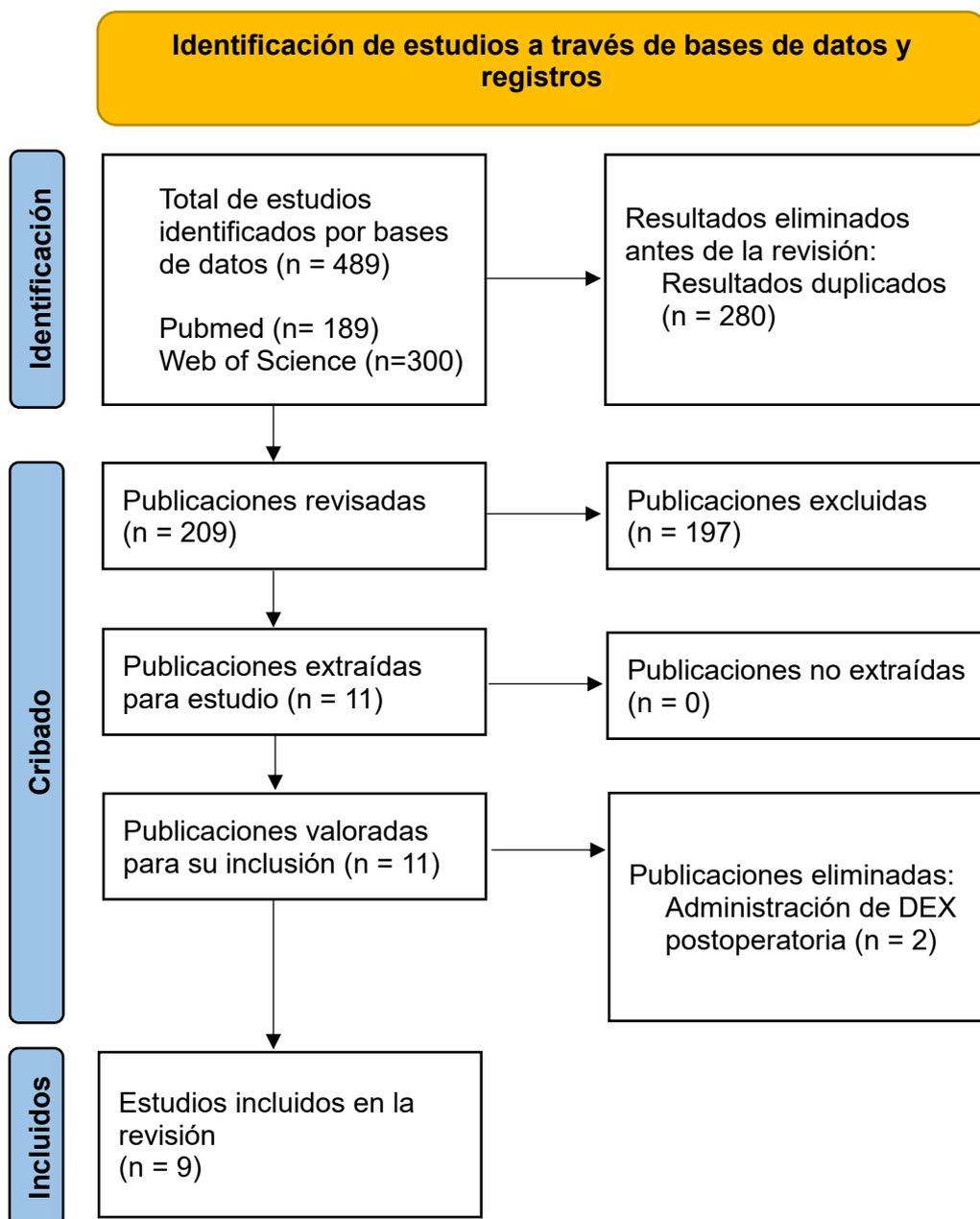
## 5. RESULTADOS

### 5.1 Selección de estudios

La búsqueda de estudios en las plataformas arrojó un total de 489 resultados entre ambas plataformas. Tras la eliminación de duplicados, se contabilizaron 209

publicaciones para el análisis. Tras una primera revisión individual de cada uno de los artículos, se aplicaron los mencionados criterios de exclusión y se realizó una selección preliminar de las publicaciones a incluir. Finalmente se determinó la inclusión de 11 estudios, que fueron analizados en profundidad. Tras una lectura completa se determinó la exclusión de dos publicaciones, ya que la intervención utilizada incumplía con los criterios de inclusión. El proceso de selección de estudios se resume en la Figura 1.

Estos pasos fueron llevados a cabo simultáneamente por dos investigadores independientes, que establecieron la lista definitiva de artículos sujetos a la revisión sistemática. Las discrepancias entre las clasificaciones realizadas por estos dos investigadores fueron resueltas por un tercer investigador.



**Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios**

## 5.2 Extracción de datos

De dichos estudios, los siguientes datos fueron extraídos y tabulados: título del estudio; autor, país de origen y año de publicación; tipo de estudio; tipo de paciente incluido en la investigación; número de pacientes estudiados; tipo de control utilizado; metodología de la intervención, y el efecto sobre la mortalidad. Los datos obtenidos de cada uno de los estudios se resumen en la Tabla 1.

## 5.3 Características de los estudios

Se analizaron un total de 9 estudios que mostraron el efecto de la DEX sobre la mortalidad de pacientes críticos. En conjunto abarcaron un total de 70.311 pacientes.

Se incluyeron un ensayo clínico aleatorizado (ECA), cuatro análisis *posthoc* de ECAs, un estudio de cohortes prospectivo y tres estudios de cohortes retrospectivos. En un primer análisis, se observó que siete de los estudios rechazaban la hipótesis de que la DEX influyera en la mortalidad de pacientes críticos, mientras que dos estudios apoyaban la hipótesis alternativa.

Con el fin de sintetizar la información extraída de forma ordenada, se analizaron los resultados en función del tipo de estudio empleado. Así, se observó que todos los ECAs y subanálisis de ECAs rechazaban la hipótesis alternativa- tanto si el control es por placebo como si es comparado con el EdC (5 estudios con 1.901 pacientes) (7–11). El estudio de cohortes prospectivo por Shehabi et al. (703 pacientes) rechazaba también la existencia de diferencias significativas en la mortalidad tras la administración de DEX (12). De la misma forma, la cohorte retrospectiva de Pal et al. (54.682 pacientes) exhibe una mortalidad global a los 30 días similar entre grupos tras la administración de DEX intraoperatoria (13). En contraposición, dos de los estudios de cohortes retrospectivos incluidos aceptaban la hipótesis alternativa: las cohortes de Dasta et al. (10.352 pacientes) y de Xu y Xiao (2.673 pacientes) mostraron una reducción de la mortalidad tras la administración de DEX (4,14).

Los resultados pormenorizados respecto a la modificación de la mortalidad en cada estudio se describen en la Tabla 1. El resumen de los efectos de la DEX sobre la mortalidad se expone en la Tabla 2.

**Tabla 1:** Resumen de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Autor	País y año	Tipo de estudio	Tipo de paciente	Nº de pacientes	Tipo de control	Intervención	Efecto sobre la mortalidad
Jakob et al.	EEUU 2012	Dos ECAs doble ciego multicéntricos (fase III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ensayo MIDEX</b> (2007-2010): 44 centros en 9 países europeos</li> <li>• <b>Ensayo PRODEX</b> (2007-2010): 31 centros en 6 países europeos + 2 centros en Rusia</li> <li>• Pacientes &gt;18 años con ventilación mecánica (VM) invasiva admitidos en la UCI</li> <li>• Necesidad de sedación leve-moderada &gt;24h</li> </ul>	<p><b>MIDEX:</b> 500</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 251</li> <li>• DEX: 249</li> </ul> <p><b>PRODEX:</b> 498</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 247</li> <li>• DEX: 251</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo:</b> salino 0.9% IV</li> <li>• <b>Añadido al EdC:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Midazolam en MIDEX, 0.03-0.2 mg/kg/h</li> <li>○ Propofol en PRODEX, 0.3-4.0 mg/kg/h</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEX aislada</li> <li>• 0.2-1.4 µg/kg/h (media= 0.450µg/kg /h)</li> <li>• Media de 42h infusión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad todas las causas en 45d:</b> sin diferencias significativas con el EdC (22.2% DEX vs 20.3% EdC, p=0.49) (7)</li> </ul>

Autor	País y año	Tipo de estudio	Tipo de paciente	Nº de pacientes	Tipo de control	Intervención	Efecto sobre la mortalidad
Ohta et al.	Japón 2020	Subanálisis de ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (DESIRE).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes de ocho UCIs en Japón entre febrero 2013- enero 2016.</li> <li>• Pacientes UCI con sepsis (Sepsis-III).</li> <li>• Requieren VM &gt;24h.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 201</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 101</li> <li>• Grupo DEX: 100</li> </ul>	EdC (sin DEX).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso DEX en adición al EdC.</li> <li>• <b>Dosis:</b> entre 0.1-0.7 µg/kg/h.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad a los 14 días:</b> no diferencias estadísticamente significativas: Control 21% vs DEX 13% (p=0.16) (9).</li> </ul>
Miyamoto et al.	Japón 2017	Subanálisis de ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (DESIRE).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extraídos de ocho UCIs en Japón entre febrero 2013 - enero 2016.</li> <li>• Pacientes UCI con shock séptico (≥3 SOFA).</li> <li>• Lactato &gt;2 mM al ingreso.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 111</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 51</li> <li>• Grupo Dex: 60</li> </ul>	EdC.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de DEX añadido al EdC.</li> <li>• Posología no conocida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad a los 28 días:</b> no diferencias estadísticamente significativas: Control 35% vs DEX 22% (p=0.11) (10).</li> <li>• <b>Mortalidad intrahospitalaria:</b> no diferencias significativas: Control 35% vs DEX 28% (p=0.43) (10).</li> </ul>

Autor	País y año	Tipo de estudio	Tipo de paciente	Nº de pacientes	Tipo de control	Intervención	Efecto sobre la mortalidad
Dong et al.	China 2021	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UCI del Hospital de Shandong (China) entre enero 2019- julio 2020.</li> <li>• Pacientes con cirugía cardíaca programada.</li> <li>• Estancia en la UCI programada &gt;2 días.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 508</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 257</li> <li>• Grupo Dex: 251</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placebo</b> (salino 0.9%).</li> <li>• Uso de EdC si la sedación no fuera suficiente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de DEX aislada.</li> <li>• Infusión entre 0.5-1.2 µg/kg/h.</li> <li>• Uso de EdC si sedación insuficiente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad intrahospitalaria:</b> no diferencias significativas. OR=1.521(0.306–7.522), p=0.549 (11).</li> <li>• <b>Mortalidad a los 6 meses:</b> no diferencias significativas. OR=0.884(0.463–1.688), p=0.727 (11).</li> </ul>
Cioccarì et al.	Australia Suiza 2020	Análisis de subgrupo post hoc (ensayo SPICE-III).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extraídos del ensayo SPICE-III: incluye dos UCIs en Australia y Nueva Zelanda.</li> <li>• Entre noviembre 2013 – febrero 2018.</li> <li>• Pacientes críticos incluidos en el ensayo SPICE-III con criterios de shock séptico.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 83</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 39</li> <li>• Grupo Dex: 44</li> </ul>	EdC (sin DEX).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de DEX como agente sedante principal/único.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad en UCI:</b> sin diferencias significativas (HR=0.46 (0.15–1.41); P=0.17) (8).</li> <li>• <b>Mortalidad hospital:</b> sin diferencias significativas (HR=0.58 (0.21–1.57); p= 0.28) (8).</li> <li>• <b>Mortalidad a los 90 días:</b> sin diferencias significativas (HR=0.72 (0.28–1.85); p= 0.50) (8).</li> </ul>

Autor	País y año	Tipo de estudio	Tipo de paciente	Nº de pacientes	Tipo de control	Intervención	Efecto sobre la mortalidad
Dasta et al.	EEUU 2006	Cohortes retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NDCHeath Hospital Patient Level Database.</li> <li>• 250 hospitales en EE.UU.</li> <li>• Entre el 1.07.2003 y el 30.06.2004.</li> <li>• Pacientes dados de alta (vivos o muertos) postcirugía cardíaca/vascular.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 10.352</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 9996</li> <li>• Grupo DEX: 356</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Midazolam + propofol (EdC).</li> <li>• No especifica la posología del EdC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adición de DEX al EdC.</li> <li>• No se especifica la posología ni duración del tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad intrahospitalaria:</b> reducción (1.0% DEX vs 3.0% control, p=0.0142) (4).</li> </ul>
Xu y Xiao	China 2022	Cohortes retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes admitidos en la UCI del Beth Israel Deaconness Medical Center (EE. UU).</li> <li>• Bases de datos MIMIC III (2001-2012) y MIMIC IV (2008-2019).</li> <li>• Pacientes entre 14 y 100 años con diagnóstico de TCE, lesión intracraneal o fractura de cráneo con pérdida de conciencia.</li> <li>• En la UCI &gt;24h.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 2.673</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control: 2498</li> <li>• Grupo DEX: 175</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EdC (sin DEX).</li> <li>• No especifica el protocolo ni posología del EdC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adición de DEX al EdC</li> <li>• No se especifica la posología ni duración del tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad intrahospitalaria:</b> reducción (OR 0.14, IC95% 0.04-0.36, p&lt;0.001) (14).</li> <li>• <b>Mortalidad en 6 meses:</b> reducción (OR=0.12, IC95% 0.04-0.30, p&lt;0.001) (14).</li> </ul>

Autor	País y año	Tipo de estudio	Tipo de paciente	Nº de pacientes	Tipo de control	Intervención	Efecto sobre la mortalidad
Pal et al.	EEUU 2021	Cohortes retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extraídos de la Society of Thoracic Surgeons (STS) Adult Cardiac Surgery Database (ACSD).</li> <li>• Pacientes postcirugía cardíaca entre julio 2014 – diciembre 2018.</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 54.682</p> <p>Intraoperatoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No DEX= 40719</li> <li>• DEX intraoperatoria= 13963</li> </ul>	EdC (sin DEX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de DEX intraoperatoria (1<sup>er</sup> análisis)</li> <li>• No se especifica la posología ni duración del tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DEX intraoperatoria:</b> mortalidad en 30 días sin diferencias significativas (13).</li> </ul>
Shehabi et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Australia</li> <li>• Nueva Zelanda</li> <li>• Malasia</li> <li>• Singapur</li> </ul> <p>2018</p>	Cohortes prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extraídos de 42 UCIs en Australia y Nueva Zelanda (ANZ), Malasia y Singapur entre 2010 y 2013.</li> <li>• Pacientes críticos con expectativa de &gt;24h de ventilación mecánica (excluidos si estancia &lt;48h).</li> </ul>	<p><b>TOTAL:</b> 703</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo no-Dex: 630</li> <li>• Grupo Dex: 73</li> </ul>	EdC (sin DEX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de DEX en la UCI en las primeras 48h.</li> <li>• Sin datos de posología.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalidad a los 180 días:</b> sin diferencias significativas con otros agentes sedantes (HR=1.27; IC95% 0.91-1.76; p=0.90) (12).</li> </ul>

**Tabla 2:** Resumen de los resultados de los estudios

	<b>Estudios incluidos</b>
Reducción de la mortalidad (2 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 estudios de cohortes retrospectivos (13.025 pacientes) (4,14).</li> </ul>
Mortalidad similar (7 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y subanálisis de ECAs (1.901 pacientes) (7–11).</li> <li>• 1 estudio de cohortes prospectivo (703 pacientes) (12).</li> <li>• 1 estudio de cohortes retrospectivo (54.682 pacientes) (13).</li> </ul>
Aumento de la mortalidad (0 estudios)	∅

## 6. DISCUSIÓN

Todos los ECAs y subanálisis *posthoc* de ECAs examinados muestran que la utilización de DEX en pacientes críticos no influye de manera significativa en la mortalidad de pacientes críticos (5 estudios con 1.901 pacientes) (7–11). En particular, el estudio de Jakob et al. incluye dos ECAs comparando la eficacia de la sedación con DEX respecto a la sedación estándar con midazolam (ensayo MIDEX, 500 pacientes) o propofol (ensayo PRODEX, 498 pacientes). Ambos ensayos muestran que la DEX tiene una eficacia similar al Midazolam o al Propofol para mantener una sedación ligera-moderada (7), mostrando sin embargo una mejor cooperación y comunicación del dolor con el equipo de enfermería (7). A pesar de esto, la tasa de mortalidad a los 45 días al comparar el grupo de intervención con DEX respecto a la mortalidad combinada de los grupos de midazolam y propofol no varía de forma estadísticamente significativa (7). De forma similar, el estudio de Ohta et al. (201 pacientes) basado en el ensayo DESIRE muestra que el uso de DEX para la sedación en pacientes sépticos con ventilación mecánica tiene un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente (9); sin embargo, no muestra una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a los 14 días (9).

Un punto en común de los ECAs analizados es que, si bien el uso de DEX para la sedación parece inducir una mejora de ciertas variables clínicas -tales como el delirium (7), duración de la ventilación mecánica (7) y marcadores inflamatorios en pacientes sépticos (8–10)-, no provoca una mejora estadísticamente significativa de la mortalidad por todas las causas (7–11).

El estudio de cohortes prospectivo de Shehabi et al. (703 pacientes) estudia la relación entre la profundidad de la sedación y la supervivencia a los 180 días. Al igual que los ECAs analizados, indica que la utilización de distintos agentes sedantes- DEX, midazolam o propofol- en las primeras 48 horas de sedación en la UCI no muestra una diferencia en la tasa de mortalidad a los 180 días (12).

Por otra parte, los estudios de cohortes retrospectivos muestran una gran disparidad de resultados. El estudio de Dasta et al. (10.352 pacientes), centrado en el efecto de la DEX sobre pacientes postcirugía cardíaca, muestra una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (4) . Sin embargo, el estudio de Pal et al. (54.682 pacientes), centrado también en pacientes postcirugía cardíaca, no exhibe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad a los 30 días tras la administración intraoperatoria de DEX (13), e incluso muestra un aumento de la mortalidad en 30 días si la administración de DEX se realiza postoperatoriamente (13). La interpretación de los resultados de estos estudios de cohortes es compleja ya que, en algunos de ellos, no se aporta información sobre la posología, criterios de indicación o el tiempo de administración de la DEX (4,13). En cualquier caso, en todos estos estudios se incide en la necesidad de realizar un mayor número de ECAs para determinar el efecto de la DEX sobre la mortalidad y otras variables, buscando fortalecer la validez de sus conclusiones (4,13).

Respecto a los potenciales efectos adversos de la DEX, algunos de los estudios hipotetizan un aumento de la incidencia de la hipotensión y la bradicardia, en virtud de las características farmacodinámicas de la DEX. Sin embargo, la aparición de estos posibles efectos adversos no es uniforme en los estudios analizados. El estudio de cohortes de Xu y Xiao muestra una incidencia similar de hipotensión entre el grupo control y el intervenido con DEX (14). Por otra parte, los estudios de Dong et al. y Cioccarelli et al. muestran un aumento de la incidencia de estos efectos adversos (8,11). El estudio de Jakob et al. muestra un aumento de la incidencia de hipotensión y bradicardia en el grupo tratado con DEX respecto al control con midazolam, pero no con el propofol (7). A pesar de que no parece haber una relación clara entre la aparición de estos efectos hemodinámicos desfavorables y el aumento de mortalidad, es conveniente proceder con cautela al administrar este agente en pacientes en riesgo de bradicardia o hipotensión (8).

Esta revisión sistemática no está exenta de limitaciones. Debido a la gran variabilidad de las características de los pacientes entre estudios, la falta de datos respecto a la posología y tiempos de administración de la DEX en algunas de las publicaciones

analizadas, el uso de diferentes unidades de medida y criterios para la medición de la tasa de mortalidad, la aplicación de un metaanálisis no resultaba apropiada. En su lugar se aplicó un modelo de síntesis descriptiva, cuya principal debilidad radica en la posible falta de transparencia de los criterios aplicados para la valoración de resultados. Para evitar este problema, se tabularon los estudios analizados, se incluyeron explícitamente los criterios empleados para la síntesis de datos y, en el análisis de resultados, se ordenó la prioridad de los resultados en base a la tipología del estudio, ordenada según el nivel de calidad de la evidencia descrita el sistema GRADE.

## 7. CONCLUSIONES

En base a los estudios incluidos en esta revisión sistemática, el uso de DEX para la sedación no parece tener influencia sobre la mortalidad en pacientes críticos. Sin embargo, la muestra de estudios analizados era relativamente pequeña, con gran heterogeneidad metodológica y resultados dispares en función de la tipología del estudio. Sería conveniente la realización de un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados, para consolidar la evidencia de los resultados observados.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wen J, Ding X, Liu C, Jiang W, Xu Y, Wei X, et al. A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in patients with mechanical ventilation in ICU: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 14 de noviembre de 2023;18(11).
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 Lond Engl. 27 de septiembre de 2012;16(5):R169.
3. Zeng H, Li Z, He J, Fu W. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing noncardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLOS ONE. 16 de agosto de 2019;14(8).
4. Dasta JF, Jacobi J, Sesti AM, McLaughlin TP. Addition of dexmedetomidine to standard sedation regimens after cardiac surgery: An outcomes analysis. PHARMACOTHERAPY. junio de 2006;26(6):798-805.
5. Lv Y, Gu L. Dexmedetomidine potential in attenuating postoperative delirium in elderly patients after total hip joint replacement. Rev Assoc Med Bras. 2022;68(9):1166-71.
6. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare. 3ª edición. University of York: York Publishing Services Ltd; 2009. 294 p.
7. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged

- Mechanical Ventilation Two Randomized Controlled Trials. *JAMA-J Am Med Assoc.* 21 de marzo de 2012;307(11):1151-60.
8. Cioccarl L, Luethi N, Bailey M, Shehabi Y, Howe B, Messmer AS, et al. The effect of dexmedetomidine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a subgroup analysis of the Sedation Practice in Intensive Care Evaluation [SPICE III] Trial. *Crit CARE.* 16 de julio de 2020;24(1).
  9. Ohta Y, Miyamoto K, Kawazoe Y, Yamamura H, Morimoto T. Effect of dexmedetomidine on inflammation in patients with sepsis requiring mechanical ventilation: a sub-analysis of a multicenter randomized clinical trial. *Crit Care Lond Engl.* 10 de agosto de 2020;24(1):493.
  10. Miyamoto K, Nakashima T, Shima N, Kato S, Ueda K, Kawazoe Y, et al. Effect of Dexmedetomidine on Lactate Clearance in Patients With Septic Shock: A Subanalysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Shock Augusta Ga.* agosto de 2018;50(2):162-6.
  11. Dong CH, Gao CN, An XH, Li N, Yang L, Li DC, et al. Nocturnal dexmedetomidine alleviates post-intensive care syndrome following cardiac surgery: a prospective randomized controlled clinical trial. *BMC Med.* 6 de diciembre de 2021;19(1).
  12. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, et al. Sedation Intensity in the First 48 Hours of Mechanical Ventilation and 180-Day Mortality: A Multinational Prospective Longitudinal Cohort Study. *Crit CARE Med.* junio de 2018;46(6):850-9.
  13. Pal N, Abernathy JH 3rd, Taylor MA, Bollen BA, Shah AS, Feng X, et al. Dexmedetomidine, Delirium, and Adverse Outcomes: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* diciembre de 2021;112(6):1886-92.
  14. Xu J, Xiao Q. Assessment of the effects of dexmedetomidine on outcomes of traumatic brain injury using propensity score analysis. *BMC Anesthesiol.* 2 de septiembre de 2022;22(1):280.
  15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
  16. Niveles de evidencia y grados de recomendaciones [Internet]. *GuíaSalud.* 2019 [citado 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/lipidos-evidencia/>

## 9. ANEXOS

**Tabla 1:** Lista de verificación de la declaración PRISMA 2020 (15)

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 ( <a href="#">tabla 2</a> ).	
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver <a href="#">figura 1</a> ).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
Registro y protocolo	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

**Tabla 2: Clasificación de la Calidad de la evidencia en el sistema GRADE (16)**

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño Importante (-1) Muy importante (-2)	<b>Asociación</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidencia científica de una fuerte asociación (RR&gt;2 o &lt;0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1))</li> <li>Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR&gt;5 o &lt;0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2))</li> </ul> <b>Gradiente dosis respuesta (+1)</b> Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales	Inconsistencia (-1)	
Muy baja	Otros tipos de diseño	Evidencia directa Alguna incertidumbre (-1) Gran incertidumbre (-2)  Datos imprecisos (-1)  Sesgo de publicación Alta probabilidad (-1)	

# Revisión Sistemática Sobre El Uso De Dexmedetomidina en la Reducción de Mortalidad en el Paciente Crítico

UVa

Autor: Juan Ramos Martín



## 1. Introducción

- La dexmedetomidina (DEX) es un fármaco de relevancia creciente para la sedación en pacientes críticos
- Su uso parece presentar ciertos beneficios clínicos respecto al actual estándar de cuidados

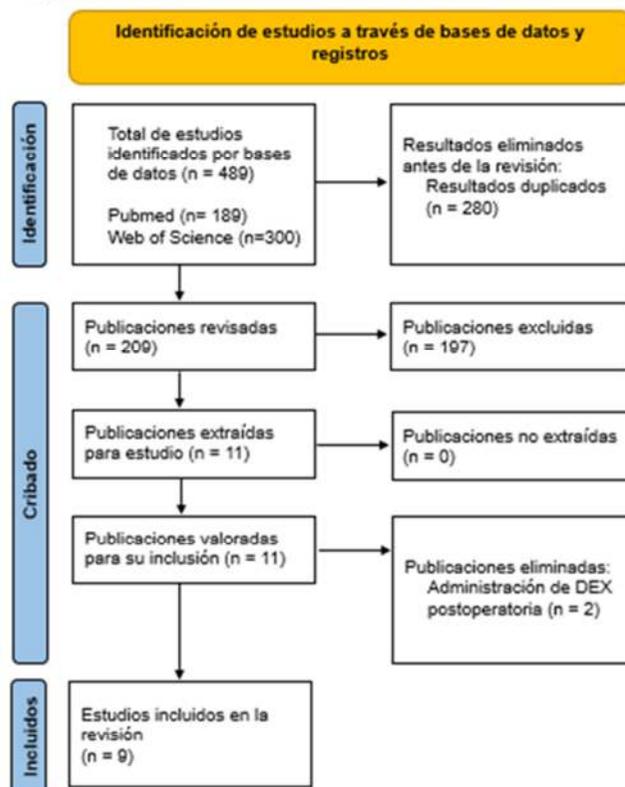
## 2. Objetivos

- Determinar el efecto de la DEX sobre la tasa de mortalidad en pacientes críticos

## 3. Metodología

- Revisión sistemática de la literatura en las plataformas PubMed y Web of Science
- Se siguen los criterios de las guías PRISMA 2020
- Los términos utilizados para la búsqueda: (dexmedetomidine) AND (mortal\* OR surviv\*) AND (critic\*). (Filtro "Humanos")
- Dos investigadores realizaron de manera independiente la selección de estudios

## 4. Resultados



- Nueve publicaciones analizadas (70,311 pacientes)
- Síntesis de los resultados basada en la tipología del estudio y en la calidad de la evidencia según el sistema GRADE

	Estudios incluidos
Reducción de la mortalidad (2 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 estudios de cohortes retrospectivos (13.025 pacientes) (4,14)</li> </ul>
Mortalidad similar (7 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y subanálisis de ECAs (1.901 pacientes) (7-11)</li> <li>• 1 estudio de cohortes prospectivo (703 pacientes) (12)</li> <li>• 1 estudio de cohortes retrospectivo (54.682 pacientes) (13)</li> </ul>
Aumento de la mortalidad (0 estudios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 estudios</li> </ul>

## 5. Conclusiones

- La DEX no parece mostrar una influencia significativa sobre la mortalidad en pacientes críticos.
- Se requiere un mayor número de ECAs para consolidar la evidencia de los resultados observados

6. Bibliografía e información complementaria



Bibliografía