

REVISIÓN DE LA SEDACIÓN CONTINUA EN EL PACIENTE CRÍTICO. EVIDENCIAS DE LA EFECTIVIDAD DE NUEVOS FÁRMACOS RESPECTO A LOS ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS TRADICIONALES.

REVIEW OF CONTINUOUS SEDATION IN THE CRITICAL ILL PATIENT.
EVIDENCE OF THE EFFECTIVENESS OF NEW DRUGS COMPARED TO
TRADITIONAL PHARMACOLOGICAL SCHEMES.

NICOLÁS ANTONIO GRASSI¹, ALEJANDRA VANESA MILLAN¹, MAGDALENA CRUZ¹, MICAELA GISELLE MONTENEGRO FERNÁNDEZ¹, BELEN SCASSO², MARCOS PETASNY¹, NAZARENO IÑAKI ZELAYA DE LEON¹, PAULA ZORZANO OSINALDE¹, LUCAS GONZALO DURAN¹⁻².

¹Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero”, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires. ²Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

RESUMEN

Introducción: La sedación es uno de los pilares fundamentales del manejo del paciente crítico internado en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), sobre todo en aquellos que requieren Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM). Los fármacos que se utilizan con este propósito tienen el objetivo de lograr un adecuado nivel de conciencia en el paciente, de forma tal que se encuentre confortable y tolere la AVM. Los esquemas de sedación utilizados se encontraban basados en Benzodiacepinas, aunque, su uso no está exento de efectos adversos. El presente estudio pretende realizar una Revisión y Síntesis de la evidencia existente sobre la efectividad y seguridad del uso de dos nuevos fármacos, Propofol y Dexmedetomidina, para sedación continua en UTI y su comparación con los esquemas tradicionales. Los Resultados respecto a la reducción de días en UTI resultó siempre significativa a favor del uso de propofol o dexmedetomidina en comparación a benzodiace-

pinas; lo mismo ocurrió con los días vinculados a la AVM. Estos resultados fueron encontrados en revisiones tanto de alta calidad como moderada o baja. Sin embargo, todos los estudios tuvieron en común que la calidad de la evidencia utilizada fue baja a moderada. Según la evidencia identificada, el uso de dexmedetomidina o propofol disminuiría de manera estadísticamente significativa los días de estadía en UTI y los requerimientos de AVM en pacientes adultos. Se debe tener en cuenta que la mayoría de las Revisiones encontradas fueron de calidad baja, siendo solamente 2 (dos) de calidad alta y una moderada. Es por esto último que la recomendación del uso de sedación basada en Dexmedetomidina o Propofol es condicional, ya que la calidad de la evidencia que la soporta es baja, en la mayoría de los casos.

Palabras Clave: Sedación; Mortalidad; Propofol; Midazolam; Dexmedetomidina.

Correspondencia: Dr. Lucas Gonzalo Duran. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur. Argentina - Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.
E-mail: Lucas. Duran@uns.edu.ar.

Recibido: 25 de Noviembre de 2023.

Aceptado: 15 de Marzo de 2024.

SUMMARY

Introducción: Sedation is one of the fundamental pillars of the management of critically ill patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU), especially in those who require mechanical ventilatory assistance (MVA). The drugs used for

this purpose have the objective of achieving an adequate level of consciousness in the patient, so that they are comfortable and tolerate AVM. The sedation schemes used were based on Benzodiazepines, however, their use is not free of adverse effects. The present work aims to carry out a review and synthesis of the existing evidence on the effectiveness and safety of the use of two new drugs Propofol and Dexmedetomidine for continuous sedation in ICU and its comparison with traditional regimens. The results regarding the reduction of days in ICU were always significant in favor of the use of Propofol or Dexmedetomidine compared to benzodiazepines; The same happened with the days linked to the AVM. These results were found in reviews of both high and moderate or low quality. However, what they all had in common was that the quality of the evidence used was low to moderate. According to the evidence identified, the use of Dexmedetomidine or Propofol would statistically significantly reduce the days of ICU stay and AVM requirements in adult patients. It should be taken into account that most of the reviews found were of low quality, with only 2 being of high quality, and 1 of moderate quality. It is for this last reason that the recommendation for the use of sedation based on Dexmedetomidine or Propofol is conditional, since the quality of the evidence supporting it is, for the most part, low.

Keywords: Sedation; Mortality; Propofol; Midazolam; Dexmedetomidine.

INTRODUCCIÓN

La sedación es un elemento central en el manejo del paciente crítico en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), ya que se utiliza para asegurar el confort y la tolerancia del paciente a la Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM) durante la fase aguda de patologías potencialmente mortales. Este régimen debe ser acompañado de una correcta analgesia, que actúe de manera sinérgica para lograr estos objetivos.

Antiguamente, los ventiladores mecánicos eran incapaces de sincronizarse con el patrón respiratorio del paciente, por lo que siempre se requería un estado de sedación profunda durante el cual este no podría respirar sin asistencia.

Sin embargo, en los últimos 40 años, se fueron desarrollando ventiladores que mediante tecnología de microprocesamiento logran adaptarse a los esfuerzos ventilatorios del paciente, disminuyendo, los requerimientos de sedación prolongada.

Además, se reconocieron los efectos negativos de la sedación profunda sobre el desarrollo de delirium y debilidad adquirida en la UTI e, indirectamente, sobre los días con requerimientos de Ventilación Mecánica y estancia en UTI.

De esta forma, se diseñaron nuevos fármacos que permitían

lograr los mismos objetivos de sedación con menores efectos adversos y, paulatinamente, se fue pasando de un esquema de Sedación Continua Tradicional, basado en Benzodiazepinas, a otros sostenidos en el uso de estos nuevos fármacos, particularmente, Propofol y Dexmedetomidina.

Las Benzodiazepinas son moléculas ampliamente utilizadas en las UTI debido a sus propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, amnésicas y su buena tolerancia hemodinámica en el paciente eurolémico. Su mecanismo de acción es secundario a su actividad agonista sobre los receptores GABA, incrementando el flujo de cloro a la célula, con la consecuente hiperpolarización de su membrana y la inhibición de la generación del potencial de acción.

La Benzodiazepina más utilizada es el Midazolam, de inicio de acción corto (2-3 minutos) y duración de efecto también corto (15-30min), si bien en infusión continua, se acumula en los tejidos y su eliminación puede llevar horas o días.

Por otro lado, el Propofol es un alquilfenol que interactúa con receptores GABA, potenciando la inhibición de las sinapsis espinales y paraespinales. Se utiliza fundamentalmente como hipnótico, pero a dosis subhipnóticas produce sedación consciente, luego sedación profunda y finalmente, anestesia. Posee un inicio de acción rápido (15-45 segundos) y una duración de acción muy corta (5-10 minutos). Con dosis de inducción rápidas, produce vasodilatación venosa, disminución de las resistencias periféricas y del inotropismo. En infusión continua, la depresión hemodinámica es similar a la del midazolam.

Finalmente, la dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, tanto a nivel periférico como central. Produce efecto sedante y ansiolítico mediante la estimulación presináptica de dichos receptores a nivel del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante; mientras que su acción presináptica a nivel periférico también disminuye la liberación de noradrenalina y contribuye a su principal efecto adverso, la bradicardia. Actúa como simpaticolítico y potencia la acción parasimpática. Consigue una sedación efectiva a nivel de lograr el despertar en respuesta a la estimulación verbal, y no afecta el centro respiratorio. Su inicio de acción se da a los 15 – 30 minutos, con una duración de su efecto de entre 2 y 3 horas.

Así, si tenemos en cuenta que el proceso de weaning de la ventilación mecánica, es decir, el proceso de desvinculación del paciente a la AVM, requiere de un adecuado nivel de conciencia, ausencia de delirium (estado confusional agudo) y capacidad muscular para sostener la ventilación y manejar correctamente secreciones; y que este proceso abarca 2/3 partes de la estancia en UTI de un paciente (en promedio), resulta imperioso encontrar la mejor estrategia de sedación que permita al paciente lograr estos objetivos de la manera más rápida y eficiente.

Interrogantes planteados

En pacientes internados en UTI con requerimientos de AVM, el uso de un esquema de sedación basado en Propofol y/o Dexmedetomidina, en vez de un esquema tradicional basado en Benzodiazepinas, podrá disminuir los días de internación en UTI, los días en AVM y comparativamente, podrá mejorar la tasa de desvinculación de la ventilación mecánica (weaning).

OBJETIVOS

Identificar y sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la sedación con propofol y/o dexmedetomidina de pacientes críticos con requerimiento de AVM en comparación con la sedación con benzodiazepinas en términos de días de estadía en UTI, requerimientos de AVM e indirectamente, tasa de weaning exitoso.

METODOLOGÍA

Diseño

Revisión rápida de la literatura que busca evaluar el tiempo de permanencia en UTI y AVM de pacientes internados en UTI con requerimientos de AVM, sometidos a un esquema de sedación tradicional, basado en benzodiazepinas, versus un esquema moderno, basado en propofol y/o dexmedetomidina.

Estrategia de búsqueda

Se establecieron las prioridades de los distintos componentes de la pregunta PICO y se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia para identificar revisiones secundarias que respondieran a dicha pregunta.

Se utilizaron dos bases de datos electrónicas PubMed - BVS y el metabuscador Epistemonikos, considerado el más rápido y confiable buscador de evidencias de salud.

¿El uso de un esquema de sedación basado en Propofol y/o dexmedetomidina en vez de un esquema tradicional basado en benzodiazepinas, disminuye los días de internación en UTI, los días en AVM y comparativamente mejora la tasa de desvinculación de la ventilación mecánica (weaning)?			
P	Población	Pacientes adultos internados en Terapia Intensiva con necesidad de AVM	2
I	Intervención	Sedación con propofol y/o dexmedetomidina	1
C	Comparación	Sedación con benzodiazepinas	1
O	Outcome	Disminución de días de AVM, de internación en UTI, mayor tasa de weaning exitoso.	3

Tabla 1. Priorización de los componentes de la pregunta PICO.

Selección de la evidencia

Todos los artículos resultantes de la búsqueda fueron evaluados por dos integrantes del equipo de manera independiente. Los criterios de elegibilidad comprendieron a aquellas revisiones sistemáticas que incluyeran pacientes sedados, con requerimiento de AVM, con fecha de publicación entre el 01/01/2012 y el 01/11/2022.

Cada artículo fue evaluado por dos revisores de manera independiente para la aplicación de los criterios de inclusión. Las discrepancias fueron resueltas por un tercer revisor. Fueron incluidos aquellas revisiones sistemáticas, publicadas entre el 01/01/2012 y el 01/11/2022, que incluyeran pacientes sedados

internados en UTI conectados a AVM y compararan el uso de dexmedetomidina y/o propofol con el uso de benzodiazepinas como plan de sedación. Se excluyeron aquellas revisiones que hicieran referencia a pacientes que estuvieran en el post operatorio inmediato de cirugías cardíacas (por constituir una subgrupo de pacientes que no se encuentran en nuestra institución), aquellos textos que no estuviesen completos, o bien, aquellos que no se encontrasen en inglés o español.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas, se utilizó la herramienta AMSTAR II aplicada a cada texto por

dos integrantes de manera independiente. En caso de que se encontrasen discrepancias entre ambos análisis, intervenía un tercer integrante, que evaluaba los ítems en discusión y determinaba la respuesta.

AMSTAR II es un cuestionario de 16 ítems, con opciones de respuesta simple: “SÍ”, cuando el resultado es positivo; “NO”, cuando no se cumplió el estándar o hay información insuficiente para responder; y “SÍ PARCIAL”, en casos que hubo adherencia parcial al estándar.

Aunque no proporciona una calificación global, presenta 7 ítems que se consideran críticos, ya que pueden afectar gravemente la validez de una revisión (Tabla 2), por lo que en base a la respuesta otorgada en estos ítems, se pueden

definir cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja (Tabla 3).

Luego, estos resultados fueron sintetizados en una tabla de colores con la siguiente codificación:

- “NO” → Color rojo (1 debilidad)
- “SÍ PARCIAL” → Color amarillo (0.5 debilidad)
- “SÍ” → Color verde (0 debilidad)

Seguidamente, se contabilizaron los ítems de color rojo en cada revisión y se definió si pertenecían o no, a una categoría crítica y en base a ello se definió la calidad de cada artículo. Los ítems amarillos, implican adherencia parcial al estándar, por lo que se consideran debilidades parciales. (Tabla 4).

Dominios críticos del AMSTAR II	
ÍTEM 2	Protocolo registrado antes de la revisión
ÍTEM 4	Adecuada búsqueda en la literatura
ÍTEM 7	Justificación de los estudios excluidos
ÍTEM 9	Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos
ÍTEM 11	Métodos meta-analíticos apropiados
ÍTEM 13	Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión
ÍTEM 15	Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación

Tabla 2. Dominios críticos de la herramienta AMSTAR II

CONFIANZA	JUSTIFICACIÓN
Alta	0 debilidades críticas y hasta 1 no crítica: La revisión sistemática (RS) proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.
Moderada	0 debilidades críticas, pero 1 o más no críticas: La RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, por lo que logra brindar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	1 debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas: La RS no puede proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles
Críticamente baja	>1 debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas: La RS no es confiable.

Tabla 3. Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión

Metodología de Síntesis de la Evidencia

Se realizó un análisis temático de los resultados de cada revisión incluida, para lograr tener en cuenta cada aspecto

relevante de las mismas. Se definieron 9 ítems: objetivo del estudio, población, intervención, comparación, número de estudios, sesgos, valoración de la heterogeneidad, resultado y año de publicación. Los resultados se adjuntan en el Anexo 2.

RESULTADOS

Flujograma de selección de estudios

Se recuperaron 123 revisiones (29 de PubMed, 44 de Epistemonikos, 38 de BVS y 12 de Cochrane), de las cuales 38 resultaron elegibles (12 de PubMed, 16 de Epistemonikos, 8

de BVS y 2 de Cochrane). Se eliminaron 7 (siete) registros duplicados y quedaron 31 (treinta y uno) revisiones elegibles únicas. De esas, se eliminaron veintiuno por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando finalmente 10 (diez) revisiones a valorar, de las cuales por criterios de calidad se consideraron sólo 7 (siete)] (Figura 1).

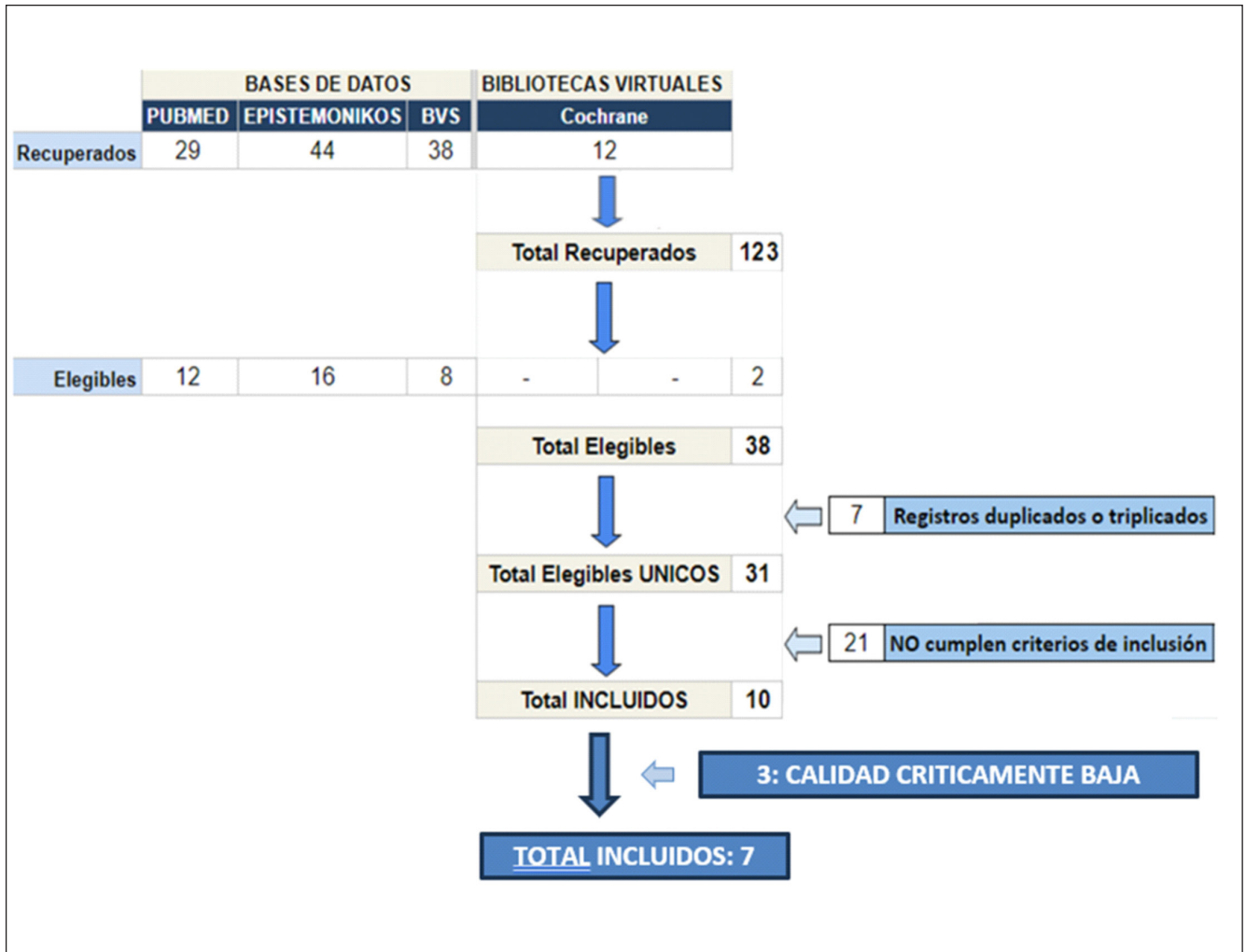


Figura 1. Flujograma de selección de estudios.

Síntesis de la calidad de los estudios incluidos

Mediante el análisis de las revisiones con la herramienta AMSTAR II, se encontró que 2 (dos) de las revisiones tenían una calidad alta (20%), 1 (una) tenía calidad moderada (10%), 4 calidad baja (40%) y 3 críticamente baja (30%). Por lo

tanto, la presente revisión contemplo sólo 7 (siete) revisiones sistemáticas para su análisis final.

no arrojó evidencia significativa que respalde la influencia de la dexmedetomidina en la mortalidad (RR 0,99; IC del 95%: 0,79 a 1,24; valor P = 0,90). Este hallazgo concuerda con las investigaciones previas de Constantin JM, quienes obtuvieron un RR de 1,009; IC del 95% (0,833 a 1,221); valor P = 0,931 y con los resultados reportados por Cruickshank et al, que indicaron que en comparación con el propofol o las benzodiazepinas (midazolam o lorazepam), la dexmedetomidina no presentó efectos significativos en términos de mortalidad (RR 1,03; IC del 95%: 0,85 a 1,24; valor P = 0,78).

Es importante señalar que no se encontraron estudios que aborden directamente la mortalidad asociada al uso de dexmedetomidina.

Efecto sobre el tiempo de estadía en UTI.

Todos los estudios mostraron una disminución en el tiempo de estadía en UTI en regímenes basados en propofol. La revisión sistemática de Chen K et al (2015), mostró esa reducción en aquellos pacientes que permanecieron menos de 24hs en UTI (disminución relativa del 14% en la media geométrica (IC del 95%: 0,01% al 24%)).

Además, en revisiones de alta calidad, Lewis et al (2022), se observó una reducción significativa en la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para los pacientes sedados con dexmedetomidina. En el estudio de Lewis et al, la diferencia media fue de -0,32 días, con un intervalo de confianza del 95% (-0,42; -0,22) y un valor P < 0,001.

Mientras que en el estudio de Cruickshank et al, la diferencia media fue de -1,26 días, con un intervalo de confianza del 95% (-1,96; -0,55) y un valor P = 0,0004.

Estos hallazgos sugieren que la dexmedetomidina puede contribuir a una estancia más breve en la UCI para los pacientes tratados con este agente sedante.

Efecto sobre los días bajo AVM

En las revisiones que valoraron este outcome, se vio una reducción de los días en AVM con los pacientes bajo esquemas de sedación basados en propofol y dexmedetomidina en relación a aquellos que recibieron esquemas basados en benzodiazepinas, con baja heterogeneidad en este resultado. La principal revisión que hace referencia a estos resultados es la de Zhang Z et al (2017) en donde se hace referencia que la dexmedetomidina mostró una duración de VM más corta que el lorazepam (DM: 68,74; IC 95%: 18,2–119,3 horas), midazolam (DM: 10,2; IC 95%: 7,7–12,7 horas) y propofol (DM: 3,4; IC 95%: 0,9– 5,9 horas).

Por otro parte, Lewis K et al (2022), encontraron que treinta y ocho ensayos (n = 7287 pacientes) informaron sobre la duración de la ventilación mecánica en su revisión sistemática, específicamente, la dexmedetomidina redujo la duración de la

ventilación mecánica (DM - 1,80 h, IC del 95%, -2,89; -0,71; valor P < 0.001) en comparación con otros sedantes, y aumentó el número de días sin ventilación mecánica a los 28 días (DM 1,08 días, IC del 95%: 0; 2,17, Valor P = 0,05).

Efectos relacionados con la Dexmedetomidina

El uso de Dexmedetomidina se relacionó con una disminución en la incidencia de delirium en todas las revisiones. Constantin JM et al (2016) remarcaron una reducción en la incidencia de delirio (RR = 0,812, IC del 95% [0,680, 0,968]; P = 0,020). Mientras que el uso de midazolam, en comparación con Dexmedetomidina, se asoció con un riesgo significativamente mayor de delirio (OR: 2,47; IC del 95%: 1,17 a 5,19) según estudios de Zhang Z et al (2022).

Otros resultados demostraron que la dexmedetomidina también se asoció con un aumento en la incidencia de bradicardia (RR = 1,947, IC del 95% [1,387, 2,733]; P = 0,001) e hipotensión (RR = 1,264; IC del 95% [1,013, 1,576]; P = 0,038).

CONCLUSIONES

Según la evidencia actual, el uso de dexmedetomidina o propofol disminuiría de manera estadísticamente significativa los días de estadía en UTI y requerimientos de AVM en pacientes adultos.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de las revisiones encontradas fueron de calidad baja, siendo solamente 2 de calidad alta y 1 moderada.

Por estos estudios la recomendación del uso de sedación basada en dexmedetomidina o propofol es condicional, ya que la calidad de la evidencia que la soporta es, en su mayoría, baja.

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia R, Salluh JIF, Andrade TR et al. A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. *J Crit Care* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 15]; 64:91–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33838522/>
2. Chen K, Lu Z, Xin YC et al. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 15]; 1(1):CD010269. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879090/>
3. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 15]; 41(9 Suppl 1):S30–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989093/>

4. Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos et al. Dexmedetomidine vs other sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 15]; 48(7):811–40. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/90861a9d3a44b923132f6e2e24a9828dab3bb860>
5. Constantin J-M, Momon A, Mantz J et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 15]; 35(1):7–15. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/08007212f1be355a94c000663a4d68f5f7f71082>
6. Adams R, Brown GT, Davidson M et al. Efficacy of dexmedetomidine compared with midazolam for sedation in adult intensive care patients: a systematic review. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 15]; 111(5):703–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23748199/>
7. Zhang Z, Chen K, Ni H, Hongying Ni, Zhang X, Fan H. Sedation of mechanically ventilated adults in intensive care unit: a network meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 15]; 7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322337/>
8. Wang H, Wang C, Wang Y, Tong H et al. Sedative drugs used for mechanically ventilated patients in intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 15]; 35(3):435–46. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/81794cbb12942d8eef8b57d54730995b05b696b4>
9. Caroff DA, Szumita PM, Klompas M. The relationship between sedatives, sedative strategy, and Healthcare-associated infection: A Systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 15]; 37(10):1234–42. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/abs/relationship-between-sedatives-sedative-strategy-and-healthcare-associated-infection-a-systematic-review/EF231512BF37F5493DBDA0765A16AB61>
10. Pradelli L, Povero M, Bürkle H et al. Propofol or benzodiazepines for short- and long-term sedation in intensive care units? An economic evaluation based on meta-analytic results. *Clinicoecon Outcomes Res* [Internet]. 2017 [cited 2022 Dec 15]; 9:685–98. Available from: <https://www.dovepress.com/propofol-or-benzodiazepines-for-short-and-long-term-sedation-in-intens-peer-reviewed-fulltext-article-CEOR>
11. AMSTAR - assessing the methodological quality of systematic reviews [Internet]. Amstar.ca. [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://amstar.ca/index.php>
12. Org.ar. [cited 2022 Dec 15]. Available from: <https://www.fundacionmf.org.ar/files/144768e1fa07479c03b55626a08b7ec5.pdf>

Anexo 1. Estrategias de búsqueda.

Pubmed:

		Resultados
P	(((deep sedation[MeSH Terms]) OR (pulmonary ventilation[MeSH Terms]) OR (pulmonary ventilator[MeSH Terms]) OR (sedation[Title]) OR (sedation in mechanical ventilation[Title]) OR (mechanical ventilation[Title]))	77.557
I	(((propofol[MeSH Terms]) OR (propofol[Title]) OR (2,6-Diisopropylphenol[Title]) OR (2,6-Bis(1-methylethyl)phenol[Title]) OR (2,6-Diisopropylphenol[Title]) OR (abbott brand of propofol[MeSH Terms]) OR (alpha brand of propofol[MeSH Terms]) OR (astra brand of propofol[MeSH Terms]) OR (astrazeneca brand of propofol[MeSH Terms]) OR (astrazeneca brand of propofol[MeSH Terms]) OR (dexmedetomidine[MeSH Terms]) OR (dexmedetomidina[Title]) OR (non-benzodiazepines[Title]) OR (metomidin[Title]))	22.343
C	((benzodiazepine[MeSH Terms]) OR (benzodiazepine[Title]) OR (benzodiazepine gaba receptor[MeSH Terms]))	83.914
O	#1 OR #2 OR #	16

Con filtro para RS y artículos desde 2011: 16 resultados.

Epistemonikos:

#	Query
1	(title: ((propofol OR benzodiazepine)) OR abstract ((propofol OR benzodiazepine))) AND (title (ICU) OR abstract (ICU) ANDR (title ((sedation OR delirium OR “mechanical ventilation”)) OR abstract ((sedation OR delirium OR “mechanical ventilation”))).

Biblioteca Cochrane

#1	propofol	S▼	MeSH▼
#2	dexmedetomidine		
#3	benzodiazepine		
#4	Adult Intensive Care Unit		
#5	Respiratory support		
#6	Sedation		
#7	#1 OR #2 OR #3) AND #4 AND (#5 or #6)		

BVS:

("propofol") OR ("dexmedetomidine") OR ("benzodiazepine") AND (("sedation" OR "mechanical ventilation"))

Anexo 2. Características de las revisiones incluidas (en orden de ID).

ID 1: ASYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF PROPOFOL VERSUS MIDAZOLAM SEDATION IN ADULT INTENSIVE CARE (ICU) PATIENTS.

Autores: García R, Salluh JI. F., Andradre T et al

Año de publicación: 2021.

Objetivo: Comparar el tiempo de estadía en UTI, el tiempo con requerimientos de AVM y el tiempo hasta la extubación de pacientes adultos admitidos en la UTI, según el uso de Propofol vs midazolam.

Estudios elegibles/incluidos: 68/23

Población: 1575 pacientes, divididos en 2 grupos: postquirúrgicos inmediatos y críticamente enfermos y, a su vez, subdivididos en grupos que reciben sedación con Propofol o Midazolam.

Intervención: Sedación con Propofol

Comparador: Sedación con Midazolam

Sesgos: Un estudio presentó bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios. 22/23 estudios presentaban riesgos indeterminados en 2 o más dominios. 1 estudio mostraba alto riesgo de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria, 6 mostraban alto riesgo en el cegamiento de los participantes y el personal, otros 6 presentaron alto riesgo en el cegamiento en la evaluación del resultado, 2 presentaron de manera incompleta los datos del outcome, 3 presentaron de manera selectiva los resultados del estudio, y otros 6 presentaban riesgos inciertos para su validez.

Heterogeneidad: Alta heterogeneidad en el tiempo hasta la extubación en ambos grupos.

Resultado: Aquellos pacientes que permanecieron en la UTI menos de 24 hs., en el contexto de un postquirúrgico inmediato y fueron sedados con Propofol, mostraron una

reducción del tiempo de estadía en UTI de 5.07 hs., una reducción del tiempo en AVM de 4.28 hs. y una reducción del tiempo hasta la extubación de 1.92 hs. En los pacientes críticamente enfermos, se vio una reducción del tiempo a extubación de 32.68 hs. (alta heterogeneidad en el resultado), no se observó reducción del tiempo de estadía en UTI ni en el requerimiento de AVM. Solamente 1 estudio comparó el tiempo en weaning, con resultado favorable para el grupo con Propofol. Sin embargo, la calidad de la evidencia encontrada fue baja.

ID 2: ALPHA-2 AGONISTS FOR LONG-TERM SEDATION DURING MECHANICAL VENTILATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS (REVIEW)

Autores: Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y a et al.

Año de publicación: 2015.

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de los agonistas alfa-2 adrenérgicos por más de 24hs, comparados con sedantes tradicionales, en pacientes críticos bajo AVM.

Estudios elegibles/incluidos: 53/7.

Población: 1.624 pacientes adultos, internados en UTIs por más de 24hs. y, por lo tanto, con requerimientos de sedación de más de 24hs.

Intervención: Sedación con Dexmedetomidina

Comparador: Sedación con Propofol, midazolam o Lorazepam.

Sesgos: Un estudio presentaba bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios. Los otros 6 presentaban alto riesgo de sesgos: 3 estudios presentaban riesgo en el cegamiento de los participantes y el personal y, luego en la evaluación de los resultados, 2 presentaban alto riesgo en el ocultamiento de la asignación, otros 2 presentaron datos del outcome incompletos, y uno sólo presentó otros riesgos a su validez. Prácticamente todos presentaban bajo riesgo de sesgo de selección.

Heterogeneidad: Se encontró alto nivel de heterogeneidad en el riesgo de delirium, pero por evaluarse este outcome en

pocos estudios, no se pudo realizar un análisis de subgrupo o una meta-regresión para evaluar el origen de esa heterogeneidad.

Resultado: El uso de dexmedetomidina redujo el tiempo en AVM un 22% y el tiempo de estadía en UTI un 14%. No se encontró evidencia de que disminuya el riesgo de delirium debido a la gran heterogeneidad de los resultados. Se observó una duplicación de la incidencia de bradicardia en el grupo que recibió dexmedetomidina. No se encontró ningún impacto sobre la mortalidad. Todos los resultados se basaron en evidencia de baja calidad debido al riesgo de sesgo y la alta sospecha de sesgo de publicación.

ID 3: BENZODIAZEPINE VERSUS NONBENZODIAZEPINE-BASED SEDATION FOR MECHANICALLY VENTILATED, CRITICALLY ILL ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS

Autores: Fraser GL, Devlin JW, Worby CP et al

Año de publicación: 2013.

Objetivo: Comparar las diferencias entre esquemas de sedación basados en benzodiazepinas y en no-benzodiazepinas, en términos de tiempo de estadía en UTI, duración en AVM, prevalencia de delirium y mortalidad a corto plazo.

Estudios elegibles/incluidos: 14/6.

Población: 1.235 pacientes adultos, con requerimiento de AVM en UTI.

Intervención: Sedación con Dexmedetomidina o Propofol.

Comparador: Sedación con midazolam o Lorazepam.

Sesgos: En el caso de los estudios con Propofol, al ser muy difícil su enmascaramiento, se tuvieron en cuenta otros aspectos a la hora de evaluar sesgo, como la ausencia de un protocolo de sedación, que podría influir en la heterogeneidad de los resultados. 2 estudios presentaron bajo riesgo de sesgo en todos sus dominios. El resto presentaron riesgos indeterminados en alguno de los otros dominios, pero, en general, se entendió que todos los estudios se encontraban con un bajo riesgo de sesgo.

Heterogeneidad: Niveles altos de heterogeneidad en mortalidad y presencia de delirium.

Resultado: El uso de un esquema de sedación basado en No benzodiazepinas, se asoció a menor tiempo de estadía en la UTI (1.65 días) y menor tiempo en AVM (1.9 días).

ID 4: DEXMEDETOMIDINE VS OTHER SEDATIVES IN CRITICALLY ILL MECHANICALLY VENTILATED ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED TRIALS

Autores: Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL et al.

Año de publicación: 2022.

Objetivo: Evaluar si un régimen de sedación basado en dexmedetomidina reduce la incidencia de delirium en comparación con uno basado en benzodiazepinas.

Estudios elegibles/incluidos: 201/77.

Población: 11.997 pacientes, se subdividieron para su análisis en postquirúrgico inmediato de cirugía cardíaca y críticamente enfermos u otros postoperatorios.

Intervención: Sedación con dexmedetomidina.

Comparador: Sedación basada en benzodiazepinas o placebo.

Sesgos: 23 estudios presentaron bajo riesgo de sesgo general. De los 54 restantes, 18 presentaban problemas de enmascaramiento de grupo, 19 no presentaban cegamiento de pacientes o cuidadores, y 17 no presentaban cegamiento de quienes valoraban los outcome. 9 presentaron datos incompletos respecto a su outcome y 6, reporte selectivo. En otro, se mostró preocupación respecto al financiamiento de una empresa farmacéutica.

Heterogeneidad: Valorada en todos los puntos, altos niveles de heterogeneidad en la incidencia de delirium en el subgrupo de postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca.

Resultados: La dexmedetomidina reduciría el riesgo de delirium (RR 0.67), la duración de AVM en 1.8 h y la estadía en UTI en -0.32 días. Aumenta el riesgo de bradicardia (RR 2.39) y de hipotensión (RR 1.32).

ID 5: EFFICACY AND SAFETY OF SEDATION WITH DEXMEDETOMIDINE IN CRITICAL CARE PATIENTS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Autores: Constantin JM, Momon A, Mantz J et al.

Año de publicación: 2015.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad de la sedación basada en dexmedetomidina en comparación con otros sedantes.

Estudios elegibles/incluidos: 78/15

Población: 1.994 pacientes adultos con requerimientos de AVM en UTI.

Intervención: Sedación con dexmedetomidina.

Comparador: Sedación basada en otros sedantes, con o sin asociación a opioides.

Sesgos: Fueron analizados usando la herramienta RoB, pero no se adjuntaron resultados.

Heterogeneidad: Significativa en cuanto a la duración de la estadía en UTI y de AVM.

Resultados: La sedación con dexmedetomidina reduce la duración de la estadía en UTI en 48 hs. y del requerimiento de ventilación mecánica en -0.313 días (alta heterogeneidad en estos resultados). Además, se evidenció una reducción significativa en la incidencia de delirium (RR 0.812).

No mostró diferencias en mortalidad.

ID 6: EFFICACY OF DEXMEDETOMIDINE COMPARED WITH MIDAZOLAM FOR SEDATION IN ADULT INTENSIVE CARE PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Autores: Adams R, Brown GT, Davidson M et al.

Año de publicación: 2016.

Objetivo: Comparación de la sedación con dexmedetomidina versus midazolam en pacientes internados en UTI.

Estudios elegibles/incluidos: 10/6.

Población: 1.031 pacientes en UTI.

Intervención: Sedación con dexmedetomidina.

Comparador: Sedación con midazolam.

Sesgos: 1 estudio presentó bajo riesgo de sesgo general. 5 presentaron riesgo indeterminado en diversas categorías. 2 presentaron información incompleta del outcome, 1 riesgo de sesgo durante el proceso de administración, otro presentaba falta de cegamiento respecto a la randomización, y otro presentaba un alto riesgo de sesgo a nivel general.

Heterogeneidad: Alta heterogeneidad en el outcome primario.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de dexmedetomidina y midazolam.

ID 7: SEDATION OF MECHANICALLY VENTILATED ADULTS IN INTENSIVE CARE UNIT: A NETWORK META-ANALYSIS

Autores: Zhang Z, Chen K, Ni H, Zhang X, Fan H.

Año de publicación: 2017.

Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de los distintos sedantes en UTI.

Estudios elegibles/incluidos: 78/51.

Población: 5.590 pacientes.

Intervención: Sedación con midazolam, clonidina, Propofol, dexmedetomidina o Lorazepam.

Comparador: Sedación con morfina o combinación con 2 sedantes.

Sesgos: Hubo una incapacidad para determinar el riesgo de sesgo en los dominios del cegamiento de participantes y personal, y del evaluador de los resultados.

Heterogeneidad: No se describe su evaluación.

Resultado: El uso de dexmedetomidina mostró menor tiempo en AVM que Lorazepam, midazolam y Propofol; pero más que con clonidina. El midazolam se asoció a mayor riesgo de delirium.

ID 8: SEDATIVE DRUGS USED FOR MECHANICALLY VENTILATED PATIENTS IN INTENSIVE CARE

UNITS: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS.

Autores: Wang H, Wang C, Wang Y, et al.

Año de publicación: 2019.

Objetivo: Comparar la efectividad y seguridad de sedantes únicos o combinados en pacientes internados en UTI con requerimientos de AVM.

Estudios elegibles/incluidos: 188/31.

Población: 4.991 pacientes adultos internados en UTI bajo AVM.

Intervención: Sedación con dexmedetomidina, benzodiazepinas, agonistas alfa-2 adrenérgicos, propofol, ketamina, anestésicos inhalados.

Comparador: Cuidado habitual o placebo.

Sesgos: Se incluyeron solamente estudios con bajo riesgo de sesgos.

Heterogeneidad: No se encontró heterogeneidad en los resultados relacionados con el outcome primario (mortalidad); sin embargo, para la duración de estadía en UTI y la incidencia de delirium, se encontró alta heterogeneidad entre los resultados de los estudios.

Resultado: La combinación de propofol y benzodiazepinas, reducirían la mortalidad en un 30.8%. El uso de anestésicos inhalados disminuiría los días de internación en terapia intensiva. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos, se relacionaron con menor incidencia de delirium.

ID 9: THE RELATIONSHIP BETWEEN SEDATIVES, SEDATIVE STRATEGY, AND HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTION: A SYSTEMATIC REVIEW.

Autores: Caroff D, Szumita P, Klompas M.

Año de publicación: 2016.

Objetivos: Valorar la relación entre el esquema de sedación, su manejo y el riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud.

Estudios elegibles/incluidos: 70/70.

Población: 23.371 pacientes internados en UTI, incluye postquirúrgicos inmediatos, pacientes críticos crónicos y pacientes críticos con patología aguda.

Intervención: Cualquier sedante.

Comparador: El sedante de cuidado habitual del centro.

Sesgos: No fue evaluado el riesgo de sesgo individual

Heterogeneidad: No fue evaluada.

Resultado: La sedación profunda (RASS -3 a -5), dentro de las primeras 48 hs. de AVM disminuye las posibilidades de extubación (HR 0.9), pero aumentó el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (HR 1.11) y la mortalidad a 180 días (1.08). La sedación superficial se relacionaría con menor riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud (HR 0.81) en

comparación al uso de objetivos de sedación profunda.

ID 10: Propofol or benzodiazepines for short- and long-term sedation in intensive care units? An economic evaluation based on meta-analytic results.

Autores: Pradelli L, Povero M, Bürkle H et al

Año de publicación: 2017.

Objetivos: Comparar la sedación basada en propofol vs benzodiazepinas en pacientes internados en UTI bajo AVM, para identificar los beneficios económicos según los distintos oferentes.

Estudios elegibles/incluidos: 150/35.

Población: 2.283 pacientes adultos internados en UTI con requerimientos de AVM, ya sea por patología médica o postquirúrgico inmediato.

Intervención: Sedación con Propofol.

Comparador: Sedación con Midazolam

Sesgo: No se explica si fue evaluado y de qué forma.

Heterogeneidad: No se evaluó.

Resultados: El propofol redujo los costos y el tiempo de estadía en UTI en el 94-100% de las simulaciones. Los mayores ahorros se dan en aquellos países con mayores costos de día de estadía en UTI.