

JAMA[®]

4 de febrero de 2009

The Journal of the American Medical Association

Dexmedetomidina vs. midazolam para sedación de pacientes críticamente enfermos

Un estudio clínico aleatorizado

Richard R. Riker, MD; Yahya Shehabi, MD; Paula M. Boksch, MD
Daniel Cerasco, MD; Wayne Wisemandle, MA; Firas Koura, MD
Patrick Whitten, MD; Benjamin D. Margolis, MD; Danil W. Byrne, MS
E. Wesley Ely, MD, MPH; Marcelo G. Rocha, MD

Por el grupo del Estudio SEDCOM

[Seguridad y Eficacia de Dexmedetomidina en comparación con Midazolam]

JAMA
&
ARCHIVES
JOURNALES

Dexmedetomidina vs. midazolam para sedación de pacientes críticamente enfermos

Un estudio clínico aleatorizado

Richard R. Riker, MD

Yahya Shehabi, MD

Paula M. Boksch, MD

Daniel Cerasco, MD

Wayne Wisemandle, MA

Firas Koura, MD

Patrick Whitten, MD

Benjamin D. Margolis, MD

Danil W. Byrne, MS

E. Wesley Ely, MD, MPH

Marcelo G. Rocha, MD

Por el grupo de Estudio SEDCOM [Seguridad y Eficacia de Dexmedetomidina en Comparación con Midazolam]

BRINDAR SEDACIÓN PARA LA comodidad de los pacientes es un componente integral de la atención de cabecera para casi todos los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Durante décadas, los agonistas de receptores del ácido γ -aminobutírico (gamma-aminobutyric acid, GABA) (incluidos el propofol y las benzodiazepinas como el midazolam) han sido los fármacos sedantes administrados, más comúnmente, a pacientes de la UCI en todo el mundo.¹⁻⁵ Las guías de la práctica para brindar sedación en la UCI han identificado la necesidad de que se realicen estudios aleatorizados bien diseñados en los que se compare la efectividad de diferentes agentes sedantes para evaluar resultados clínicos relevantes.¹ A pesar de los peligros conocidos, asociados con el uso prolongado de agonistas del GABA,⁶⁻¹² algunas investigaciones sobre la sedación en la UCI han comparado estos agentes contra otras

Contexto Los medicamentos agonistas del receptor del ácido γ -aminobutírico son los sedantes utilizados, más comúnmente, para pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); no obstante, la evidencia preliminar indica que es posible que el α_2 agonista dexmedetomidina tenga claras ventajas.

Objetivo Comparar la eficacia y seguridad de la sedación prolongada con dexmedetomidina en comparación con midazolam para pacientes en ventilación mecánica.

Diseño, ámbito y pacientes Estudio clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, realizado en 68 centros en 5 países, entre marzo de 2005 y agosto de 2007, entre 375 pacientes de las UCI médicas/quirúrgicas, con una expectativa de ventilación mecánica de más de 24 horas. Se evaluaron el nivel de sedación y el delirium utilizando la escala de sedación y agitación de Richmond (*Richmond Agitation-Sedation Scale*, RASS) y el método para la evaluación de la confusión en la UCI (*Confusion Assessment Method for the ICU*, CAM-ICU).

Intervenciones Dexmedetomidina (0,2-1,4 μ g/kg por hora [n=244]) o midazolam (0,02-0,1 mg/kg por hora [n=122]) con ajuste gradual de la dosis para alcanzar una sedación ligera (puntajes de RASS de entre -2 y +1) desde la inclusión hasta la extubación o después de 30 días.

Mediciones de los resultados principales Porcentaje de tiempo dentro del rango buscado de la escala RASS. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la prevalencia y duración del delirium, el uso de fentanilo y de midazolam de forma abierta, y las evaluaciones del personal de enfermería. Los resultados adicionales incluyeron duración de la ventilación mecánica, duración de la estancia en la UCI y la ocurrencia de eventos adversos.

Resultados No hubo diferencias en el porcentaje de tiempo en el rango buscado de RASS (77,3% para el grupo de dexmedetomidina en comparación con 75,1% para el grupo de midazolam; diferencia del 2,2% [intervalo de confianza (IC) del 95%, -3,2% a 7,5%]; P=0,18). La prevalencia de delirium durante el tratamiento fue del 54% (n=132/244) en los pacientes tratados con dexmedetomidina, en comparación con un 76,6% (n=93/122) en los pacientes tratados con midazolam (diferencia del 22,6% [95% IC, 14% a 33%]; P<0,001). La mediana de tiempo hasta la extubación fue 1,9 días más corta en los pacientes tratados con dexmedetomidina (3,7 días [95% IC, 3,1 a 4,0] en comparación con 5,6 días [95% IC, 4,6 a 5,9]; P=0,01), y la duración de la estancia en la UCI fue similar (5,9 días [95% IC, 5,7 a 7,0] en comparación con 7,6 días [95% IC, 6,7 a 8,6]; P=0,24). Los pacientes tratados con dexmedetomidina fueron más propensos a experimentar bradicardia (42,2% [103/244] en comparación con 18,9% [23/122]; P<0,001), con un incremento no significativo en la proporción que requirió tratamiento (4,9% [12/244] en comparación con 0,8% [1/122]; P=0,07), pero tuvieron una menor probabilidad de taquicardia (25,4% [62/244] en comparación con 44,3% [54/122]; P<0,001) o hipertensión que requirió tratamiento (18,9% [46/244] en comparación con 29,5% [36/122]; P=0,02).

Conclusiones No hubo diferencias entre la dexmedetomidina y el midazolam en el tiempo en que los pacientes en la UCI con ventilación mecánica estuvieron al nivel de sedación establecido como objetivo. A niveles de sedación similares, los pacientes tratados con dexmedetomidina pasaron menos tiempo en ventilador, experimentaron menos delirium y presentaron menos taquicardia e hipertensión. El efecto adverso más destacado de la dexmedetomidina fue la bradicardia.

Registro del ensayo Identificador en clinicaltrials.gov: NCT00216190

JAMA, 2009;301(5):489-499

www.jama.com

Las afiliaciones de los autores y los miembros del grupo del Estudio SEDCOM se detalla al final de este artículo.
Autor: Richard R. Riker, MD, Neuroscience Institute, Maine Medical Center, 22 Bramhall St, Portland, ME

04102 (rikerr@mmc.org)
Editor de la sección Atención para pacientes con enfermedades críticas: Derek C. Angus, MD, MPH, Editor colaborador, JAMA (angusdc@upmc.edu).

Ver comentario editorial en la pág. 542

clases de fármacos¹²⁻¹⁴. En cambio, el enfoque reciente sobre la práctica de sedación en la atención del paciente crítico se ha centrado en algoritmos y protocolos de interrupción del fármaco implementados por el personal de enfermería para optimizar el suministro de fármacos, independientemente de la clase a la que correspondan.^{8,15,16} Estos protocolos y algoritmos son prometedores, pero no son beneficiosos de forma uniforme,^{17,18} y su adopción en la práctica de rutina ha sido muy lenta.^{3,19,20}

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 con un mecanismo único de acción, que proporciona sedación y ansiólisis a través de receptores dentro del locus ceruleus, analgesia a través de receptores en la médula espinal y atenuación de la respuesta al estrés sin depresión respiratoria significativa.^{21,22} Nuestra hipótesis fue que, una estrategia de sedación mediante la utilización de dexmedetomidina daría lugar a mejores resultados en los pacientes críticos con ventilación mecánica de las UCI médicas y quirúrgicas, en comparación con el agonista del GABA estándar, midazolam. Para poner a prueba esta hipótesis, asignamos al azar pacientes en 5 países, para que recibieran dexmedetomidina o sedación estándar utilizando una infusión de midazolam por periodos de hasta 30 días de ventilación mecánica.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado se llevó a cabo en las UCI de 68 centros en 5 países, entre marzo de 2005 y agosto de 2007. Debido a que el protocolo implicaba una estrategia de administración de dosis de hasta el doble del límite aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE. UU. (Food and Drug Administration, FDA), se lo consideró un ensayo de fase 4. El protocolo fue aprobado por el comité de ética y de revisión institucional de los centros del estudio, y

todos los pacientes o sus representantes legalmente autorizados proporcionaron un consentimiento informado por escrito. El estudio fue diseñado en forma conjunta, por el patrocinador y los investigadores. Los investigadores recopilaron datos, y un tercero, una organización de investigación clínica comercial (Omnicare Inc, Covington, Kentucky) los analizó. A los fines de este reporte, todos los análisis se repitieron como parte de un análisis estadístico independiente, realizado por uno de los autores (D.W.B.) en la universidad de Vanderbilt.

Pacientes

Los pacientes elegibles tenían 18 años o más, habían estado intubados y con ventilación mecánica durante menos de 96 horas antes del comienzo de la administración del fármaco del estudio, y tenían una expectativa de mantenerse en ventilación y sedación de al menos, 3 días más. Los criterios de exclusión incluyeron: trauma o quemaduras como diagnósticos de admisión, diálisis de todos los tipos, embarazo o lactancia, bloqueo neuromuscular que no fuera para intubación, analgesia peridural o espinal, anestesia general 24 horas antes del comienzo de la infusión del fármaco del estudio o planificada después de éste, patología grave del sistema nervioso central (accidente cerebrovascular agudo, convulsiones no controladas, demencia grave), hepatitis aguda o enfermedad hepática grave (clase C de Child-Pugh), angina de pecho inestable o infarto agudo del miocardio, fracción de eyección ventricular izquierda menor al 30%, frecuencia cardíaca menor que 50/min, bloqueo aurículoventricular de segundo o tercer grado, o presión arterial sistólica menor que 90 mmHg a pesar de infusiones continuas de 2 vasopresores antes del comienzo de la infusión del fármaco del estudio. Los pacientes con insuficiencia renal fueron asignados al azar y tratados; no obstante, se interrumpió la participación de los pacientes que requerían diálisis.

Inclusión al azar y recopilación de datos iniciales

Los pacientes y todo el personal del estudio, a excepción del farmacéutico de la investigación, de cada uno de los centros permanecieron ignorantes (ciegos) al tratamiento que se asignaba a cada sujeto en estudio. Los pacientes elegibles fueron designados al azar en una proporción de 2:1 para recibir dexmedetomidina, a fin de obtener datos de seguridad más exhaustivos durante el uso prolongado de dexmedetomidina. El midazolam se seleccionó como medicamento comparador porque es la única benzodiazepina aprobada para infusión continua y se lo utiliza comúnmente para sedación a largo plazo en muchos países, entre los que se incluye Estados Unidos.^{2-5,17-20} Todos los pacientes fueron designados al azar en forma central, mediante la utilización de un sistema interactivo de respuesta de voz y un cronograma generado por computadora. En el momento de la inclusión y después de que se firmó el consentimiento, se obtuvo información detallada sobre terapia con sedantes y analgésicos recibida antes del inicio de la administración del fármaco del estudio así como datos demográficos iniciales y gravedad de la enfermedad.

Administración del fármaco del estudio

Cada paciente recibió el fármaco del estudio dentro de las 96 horas posteriores a la intubación. Previo al inicio de la administración del fármaco del estudio, se interrumpió el uso de los sedantes utilizados antes de la inclusión en el estudio, y se requirió que los pacientes estuvieran dentro del rango buscado de la escala de sedación y agitación de Richmond (RASS)²³, que era de entre -2 y +1 en el momento del inicio de la administración del fármaco del estudio. Se podían administrar, a discreción del investigador, dosis de carga a ciegas opcionales (hasta 1 µg/kg de dexmedetomidina o 0,05 mg/kg de midazolam). Las dosis iniciales de la infusión de mantenimiento del fármaco

del estudio a ciegas fueron de 0,8 µg/kg por hora para la dexmedetomidina y de 0,06 mg/kg por hora para el midazolam; estas correspondían al punto medio del rango permitido para las dosis de infusión. El equipo clínico que dirigía el estudio ajustó la administración de la dosis del fármaco del estudio sobre la base de la evaluación de la sedación realizada con RASS cada 4 horas, como mínimo. Los pacientes que no eran sedados adecuadamente en cada uno de los grupos mediante el ajuste gradual de la dosis del fármaco del estudio podían recibir dosis en bolo de midazolam (abierto) de entre 0,01 y 0,05 mg/kg en intervalos de entre 10 y 15 minutos hasta alcanzar una sedación adecuada (rango de RASS de entre -2 y +1) con una dosis máxima de 4 mg en 8 horas. Si la sobredosis (rango de RASS de entre -3 y -5) no cedía luego de una disminución en la velocidad de infusión del fármaco del estudio, la infusión se detenía hasta que los pacientes volvían al rango de sedación aceptable.

Podía administrarse la analgesia con dosis en bolo de fentanilo (0,5 a 1,0 µg/kg) en la medida de lo necesario, cada 15 minutos. También se podían administrar dosis en bolo de fentanilo antes de realizar prácticas con estimulación nociceptiva como fisioterapia respiratoria o aspiración. No se permitió el uso de parches de fentanilo. No se permitió el uso de ningún otro sedante ni analgésico durante el período a doble ciego. Se permitió el uso de haloperidol intravenoso para el tratamiento de la agitación o el delirium, en incrementos de 1 a 5 mg, repetidos cada 10 a 20 minutos, según fuera necesario. La infusión del fármaco del estudio se interrumpió en el tiempo de extubación en ambos grupos (requerido para las infusiones de midazolam), después de un máximo de 30 días, o si el investigador consideraba que esto era lo mejor para el paciente.

Mediciones de los resultados y criterios de valoración de seguridad

El criterio de valoración primario fue el

porcentaje de tiempo dentro del rango buscado de sedación (puntaje de RASS de entre -2 y +1) durante el período de tratamiento a doble ciego. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la prevalencia y duración del *delirium*, el uso de fentanilo y de midazolam a rótulo abierto, y las evaluaciones del personal de enfermería de turno. Los días sin *delirium* se calcularon como días de vida y sin *delirium* durante la exposición al fármaco del estudio. Se utilizó este método de cálculo en lugar de un criterio de valoración arbitrario de 28 días, debido a que la administración de medicamentos sedantes fuera del protocolo una vez interrumpida la administración del fármaco del estudio podía ser un factor de confusión respecto de la prevalencia de *delirium*. Los resultados adicionales a priori, incluyeron la duración de la ventilación mecánica y la duración de la estadía en la UCI.

Se realizó una evaluación diaria del despertar durante el período de tratamiento, en la cual, se les pidió a los pacientes dentro del rango de RASS de entre -2 y +1 que realizaran 4 tareas (abrir los ojos ante una orden, seguir con los ojos al investigador, apretar la mano y sacar la lengua).¹⁶ Se consideró que los pacientes estaban despiertos, y que habían completado exitosamente la evaluación cuando pudieron realizar 3 de las 4 tareas. Si el puntaje de RASS del paciente era mayor que +1 en el momento de una evaluación programada, se realizó un ajuste gradual de la dosis del medicamento del estudio hasta alcanzar un puntaje de RASS de entre -2 y +1 y luego, se realizó la evaluación del despertar. Si los pacientes tenían una sobredosis hasta un valor de RASS de entre -3 y -5, se interrumpía la administración del fármaco del estudio hasta alcanzar un puntaje de RASS de entre -2 y 0 y, luego, se realizaba la evaluación del despertar. Se evaluó el *delirium* en forma diaria durante la evaluación del despertar con los pacientes en el rango de RASS de entre -2 y +1, mediante el Método para la evaluación de la con-

fusión en la UCI (CAM-ICU).²⁴

Durante cada turno, el personal de enfermería de cabecera del paciente evaluó 3 componentes del cuidado del paciente: la capacidad del paciente para comunicarse, la capacidad para cooperar con la atención del personal de enfermería y la tolerancia al entorno de la UCI (incluidos el tubo endotraqueal y la ventilación mecánica). Se evaluó cada uno de los 3 componentes utilizando una escala de 0 a 10 (0=el paciente no se comunica, no coopera y no tiene tolerancia; 10=el paciente se comunica, coopera y tiene tolerancia), y se definió un puntaje total como la suma de los puntajes de los 3 componentes.

Se evaluó la seguridad a través del monitoreo de los resultados de análisis de laboratorio, signos vitales, hallazgos de los electrocardiogramas, hallazgos de los exámenes físicos, eventos relacionados con la abstinencia y eventos adversos. Los signos vitales se registraron, como mínimo, cada 4 horas, con cada cambio de la dosis del fármaco del estudio y en el momento de la intervención por eventos adversos. El investigador principal evaluó y monitoreó los eventos adversos, y los registró desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta 48 horas después de que se interrumpió la administración del fármaco del estudio. Se registraron eventos adversos graves desde que se firmó el consentimiento para el estudio hasta 30 días después de que se interrumpió la administración del fármaco del estudio. La mortalidad por todas las causas se evaluó durante 30 días después de la admisión en la UCI.

El protocolo especificaba previamente que los valores de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca se consideraban eventos adversos si la presión arterial sistólica era inferior a 80 o superior a 180 mmHg, la presión diastólica era inferior a 50 o superior a 100 mmHg, o la frecuencia cardíaca era inferior a 40/min. o superior a 120/min. Un cambio mayor al 30% con respecto al inicio de la frecuencia cardíaca o la presión arterial también se consideró un

evento adverso. Las intervenciones para la bradicardia, la taquicardia y la hipertensión incluyeron ajuste gradual de la dosis o interrupción de la administración del fármaco, del estudio o administración de medicamentos; las intervenciones para la hipotensión incluyeron ajuste gradual de la dosis o interrupción de la administración del fármaco del estudio, bolo de fluidos intravenosos, o terapia farmacológica. La hiperglucemia se definió como, al menos, un valor de glucosa mayor que 8,325 mmol/l (para convertir a mg/dl, dividir por 0,0555). La sepsis grave se definió como infección confirmada o sospechada con 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica y disfunción en, al menos, un nuevo sistema de órganos.²⁵ Las infecciones que comenzaron durante el período de tratamiento a doble ciego fueron identificadas por el equipo clínico a cargo del paciente y respaldadas ya sea por datos de cultivos positivos o administración empírica de antibióticos en respuesta a una infección presunta o documentada. La hiperglucemia y las infecciones no se especificaron previamente en el protocolo como eventos adversos.

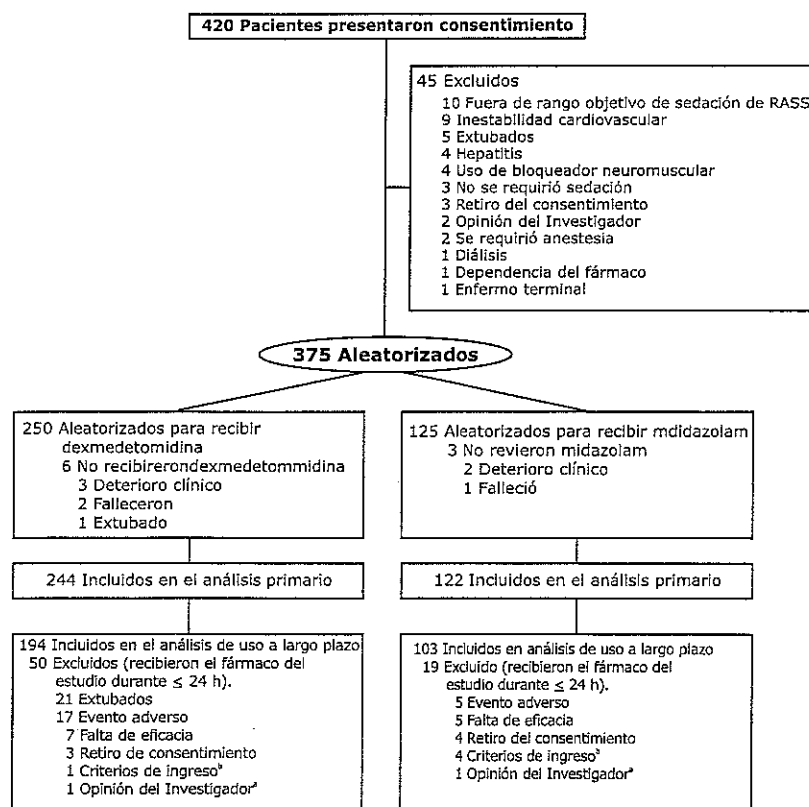
Análisis estadístico

Determinación del tamaño de la muestra. La determinación del tamaño de la muestra consideró parámetros de

exposición a la droga y datos de eficacia y de seguridad para comparar la seguridad y la eficacia durante la exposición prolongada a la sedación con dexmedetomidina. Para la variable primaria de eficacia, se estimó que el porcentaje de tiempo medio dentro del rango buscado de sedación era del 85% para la dexmedetomidina y del 77% para el midazolam, sobre la base de un estudio piloto previo.²⁶ Se estimó que el 60% de los pacientes permanecería intubado durante 72 horas después de la designación al azar. Un mínimo de 150 pacientes tratados con dexmedetomidina expuestos durante, al menos, 72 horas permitiría estimar los eventos adversos que ocurrieran en el 10% del grupo de dexmedetomidina con un intervalo de confianza (IC) del 95% ± 5%. Se previó que una cantidad estimada de 100 pacientes tratados con dexmedetomidina permanecieran intubados durante, al menos 5 días. Considerando cada uno de estos requisitos, la inclusión de 250 pacientes designados al azar para recibir dexmedetomidina y de 125 designados al azar para recibir midazolam tendría una potencia del 96% con un α de 0,05 para detectar una diferencia del 7,4% en la eficacia para el resultado primario.

Análisis de eficacia y seguridad. Los análisis de eficacia y seguridad primarios se llevaron a cabo en todos los pacientes asignados al azar que recibieron cualquier dosis del fármaco del estudio (FIGURA 1). El análisis primario de eficacia (porcentaje de tiempo dentro del rango buscado de sedación durante el período de tratamiento a doble ciego) se calculó dividiendo el tiempo total que los pacientes permanecieron dentro del rango buscado de la escala RASS (utilizando la interpolación lineal para estimar los puntajes de RASS entre las evaluaciones realizadas cada 4 horas) por la cantidad de tiempo que el paciente permaneció en el período de tratamiento a doble ciego, multiplicado por 100%. Se calcularon y compararon la diferencia media y el IC del 95% entre los grupos de tratamiento con dexmedetomidina y midazolam con la prueba de Mann-Whitney. Las

Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión, aleatorización y tratamiento de los pacientes.



Los datos se analizaron utilizando la población del análisis primario ($n=366$) así como la población de uso a largo plazo ($n=297$), que fue el grupo específicamente requerido por la FDA de los EE.UU. como medio para obtener datos de eficacia y seguridad a largo plazo sobre la dexmedetomidina. RASS significa Escala de Sedación y Agitación de Richmond.

*El investigador consideró que el paciente ya no reunía los criterios de ingreso (p.ej., había sido extubado, ya no requería sedación, requería una sedación más profunda).

*Después de prestar el consentimiento, el paciente proporcionó información nueva que identificó un criterio de exclusión (p.ej., necesidad de anestesia general, enfermedad hepática o cardíaca inesperada).

diferencias entre tratamientos en los puntajes de la evaluación del personal de enfermería se evaluaron con la prueba de Wilcoxon. Las comparaciones de los grupos de tratamiento con respecto a la prevalencia de *delirium* y el uso de medicamentos de rescate se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Las comparaciones entre tratamientos con respecto a días sin *delirium*, duración del fármaco del estudio y dosis de medicamentos de rescate se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

Para describir las evaluaciones repetidas durante el tratamiento a doble ciego y la correlación entre las evaluaciones, se realizó un análisis multivariado, utilizando una ecuación de estimación generalizada (generalized estimating equation, GEE) que incorporó una estructura de correlaciones de trabajo intercambiables para elaborar un modelo de la prevalencia de *delirium* (100=sí, 0=no) en función del grupo de tratamiento y del día del estudio. El análisis también se realizó con la inclusión de un término para la interacción entre el grupo de tratamiento y el día del estudio. El término de la interacción se incluiría en el modelo final si $P < 0,15$. Los resultados del análisis con la GEE se expresaron como un coeficiente, IC del 95%, y el valor P asociado.²⁷

Se calcularon el tiempo hasta la extubación y la duración de la estadía en la UCI utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, con diferencias entre los grupos de tratamiento evaluados por la prueba del orden logarítmico. Se ajustaron los valores P del orden logarítmico para el tiempo hasta la extubación y la duración de la estadía en la UCI para comparaciones múltiples, mediante el método de Bonferroni. La extubación exitosa se definió como ausencia de reintubación dentro de las 48 horas, y el tiempo hasta la extubación se definió como el período desde el comienzo de la administración del fármaco del estudio hasta la extubación exitosa. La duración de la estadía en la UCI se definió como el período desde el

comienzo de la administración del fármaco del estudio hasta el momento de la orden de traslado de la UCI. Los datos de los pacientes que no habían sido extubados ni dados de alta fueron censurados en el momento en que se interrumpió la administración del fármaco del estudio. Para el análisis de seguridad, se realizaron comparaciones entre tratamientos mediante la prueba exacta de Fisher para observar la incidencia de los eventos adversos.

Las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró que $P \leq 0,05$ era un valor significativo desde el punto de vista estadístico. Todas las evaluaciones estadísticas se llevaron a cabo utilizando SAS versión 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). No se planificaron ni realizaron análisis interinos.

Se llevó a cabo un análisis secundario en toda la población por intención de tratar. A los pacientes que fueron designados al azar pero no recibieron el fármaco del estudio ($n=9$) no se les realizaron evaluaciones de *delirium* ni de sedación. El análisis se llevó a cabo después de asignar la opción más desfavorable posible a los datos faltantes (desarrollo de *delirium* al día 1, 0% del tiempo en el rango objetivo, y uso del límite superior del intervalo de confianza de 95% para las variables continuas). Además, se definió un subgrupo de "uso a largo plazo" como pacientes que recibieron el fármaco del estudio durante más de 24 horas. Los principales resultados también se compararon después de restringir el análisis a aquellos centros que reclutaron a 5 o más pacientes.

RESULTADOS

Población de pacientes

Se designó al azar a un total de 375 pacientes elegibles. De estos, 366 pacientes recibieron el fármaco del estudio y constituyeron la población del estudio del análisis primario (244 pacientes recibieron dexmedetomidina, 122 recibieron midazolam). Nueve pacientes

designados al azar (6 en el grupo de dexmedetomidina y 3 en el grupo de midazolam) nunca recibieron el fármaco del estudio; entre ellos, 3 fallecieron y 6 experimentaron un cambio en su condición clínica que impidió la participación. La población de uso a largo plazo incluyó a 297 pacientes que recibieron el fármaco del estudio durante más de 24 horas (Figura 1). Las características iniciales fueron muy similares entre los grupos de tratamiento (TABLA 1). La cantidad de pacientes tratados por país fue 294 (Estados Unidos), 32 (Australia), 27 (Brasil), 11 (Argentina) y 2 (Nueva Zelanda).

Administración del fármaco del estudio y de otros medicamentos sedantes/analgésicos

La dosis media [desviación estándar (DS)] de infusión de mantenimiento fue de 0,83 (0,37) $\mu\text{g/kg}$ por hora para la dexmedetomidina y 0,056 (0,028) mg/kg por hora para el midazolam. La dosis promedio de mantenimiento de dexmedetomidina fue de entre 0,2 y 0,7 $\mu\text{g/kg}$ por hora en 95 de 244 pacientes (39%), de entre 0,71 y 1,1 $\mu\text{g/kg}$ por hora en 78 de 244 pacientes (32%), y de más de 1,1 $\mu\text{g/kg}$ por hora en 71 de 244 pacientes (29%). Se administraron dosis de carga opcionales a sólo 20 de 244 pacientes tratados con dexmedetomidina (8,2%) y a 9 de 122 pacientes tratados con midazolam (7,4%). El midazolam a rótulo abierto se administró a más pacientes tratados con dexmedetomidina en el primer día del estudio (105/244 [43%] en comparación con 37/122 [30%]; $P=0,02$) y durante todo el período de tratamiento a doble ciego (153/244 [63%] en comparación con 60/122 [49%]; $P=0,02$). La mediana de la dosis de midazolam a rótulo abierto fue similar. El porcentaje de pacientes que requirieron fentanilo fue similar, así como la mediana de la dosis de fentanilo durante el período a doble ciego (TABLA 2).

Análisis de eficacia

Eficacia de la sedación. No hubo diferencias en el resultado primario de eficacia, el porcentaje de tiempo dentro del rango buscado de RASS (77,3% para los pacientes tratados con dexmedetomidina y 75,1% para los pacientes tratados con midazolam; diferencia del 2,2% [IC del 95%, -3,2% a 7,5%]; $P=0,18$). Un porcentaje de pacientes similar completó exitosamente todas las evaluaciones diarias del despertar, y se interrumpió la administración del fármaco del estudio para que permaneciera dentro del rango buscado de sedación (Tabla 2). La duración del tratamiento con el fármaco del estudio fue más corta que con dexmedetomidina ($P=0,01$), en gran medida debido a que los pacientes tratados con dexmedetomidina fueron extubados más rápidamente.

medina ($P=0,01$), en gran medida debido a que los pacientes tratados con dexmedetomidina fueron extubados más rápidamente.

Evaluaciones de delirium y del personal de enfermería. Los resultados del análisis con la GEE demostraron que el grupo de tratamiento y el día del estudio estaban asociados significativamente con la prevalencia de delirium. El término de la interacción no era significativo y no se incluyó en el modelo final. El modelo final fue: delirium = $68,0 - (24,9 \times \text{dexmedetomidina}) - (2,6 \times \text{día del estudio})$ (IC del 95% para la dexmedetomidina, -34,2 a -15,6 [$P<0,001$]; IC del 95% para el día del estudio, -4,0 a -1,2 [$P<0,001$]). La

prevalencia de delirium inmediatamente antes de que comenzara la administración del fármaco del estudio fue similar entre los grupos de tratamiento (Tabla 1). Durante la administración del fármaco del estudio, el efecto que tuvo el tratamiento con dexmedetomidina sobre el delirium, según se midió con GEE fue una reducción del 24,9% (IC del 95%, 16% a 34%; $P<0,001$). La prevalencia de delirium fue del 54% (132/244) en los pacientes tratados con dexmedetomidina, en comparación con el 76,6% (93/122) en los pacientes tratados con midazolam (diferencia del 22,6%; IC del 95%, 14% a 33%; $P<0,001$) (FIGURA 2).

Esta reducción del delirium continuó siendo significativa para los pacientes que eran CAM-ICU negativos en el momento de la inscripción en el estudio; el efecto del tratamiento con dexmedetomidina medido con la GEE fue una disminución del 15,4% (IC del 95%, 2% a 29%; $P=0,02$), con una prevalencia de delirium de 32,9% (25/76) en los pacientes tratados con dexmedetomidina, en comparación con el 55,0% (22/40) de pacientes tratados con midazolam ($P=0,03$).

Para los pacientes que eran CAM-ICU positivos al inicio, el efecto del tratamiento con dexmedetomidina medido con la GEE fue una reducción del 32,2% (IC del 95%, 21% a 43%; $P<0,001$), con una prevalencia del 68,7% (90/131) para los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con el 95,5% (63/66) para los pacientes tratados con midazolam ($P<0,001$). A pesar de la menor duración del tratamiento con el fármaco del estudio, la cantidad de días sin delirium fue mayor en los pacientes tratados con dexmedetomidina (2,5 días en comparación con 1,7 días; $P=0,002$). Se utilizó haloperidol para tratar el delirium en el 12,3% (30/244) de los pacientes tratados con dexmedetomidina y el 14,8% (18/122) de los pacientes tratados con midazolam durante el periodo de tratamiento a doble ciego.

El puntaje compuesto de la evaluación del personal de enfermería correspondiente a comunicación, cooperación y tolerancia del paciente al ventilador

Tabla 1. Datos, demográficos y características de la población de estudio iniciales.

CARACTERÍSTICAS	Cantidad (%)		Valor P
	Dexmedetomidina (n=244)	Midazolam (n=122)	
Edad, media (DS), a	61,5 (14,8)	62,9 (16,8)	0,26
Hombres	125 (51,2)	57 (46,7)	0,44
Peso, medio (DS), Kg.	88,1 (33,9)	87,8 (31,5)	0,88
Puntaje de APACHE II, medio (DS)*	19,1 (7,0)	18,3 (6,2)	0,35
Pacientes clínicos de la UCI	212 (86,9)	103 (84,4)	0,53
Pacientes quirúrgicos de la UCI	32 (13,1)	18 (14,7)	0,53
Sepsis severa ^b	182 (74,6)	94 (77,1)	0,70
Shock ^c	78 (32)	45 (36,9)	0,35
Neumonía	156 (83,9)	76 (62,3)	0,82
Disfunción hepática ^d			
Child-Pugh A	124 (51,0)	54 (44,3)	0,27
Child-Pugh B	115 (47,3)	67 (54,9)	0,18
Creatinina, mediana (IQR) mg/dl	1,0 (0,7-1,4)	1,1 (0,8-1,4)	0,20
Sedante previo al fármaco del estudio			
Benzodiazepinas	195 (79,9)	100 (82,0)	0,68
Propofol	125 (51,2)	56 (45,9)	0,38
Dexmedetomidina	1 (0,4)	2 (1,6)	0,26
Tiempo desde la admisión en la UCI hasta el comienzo de la administración del fármaco del estudio, mediana (IQR), h	40,6 (22,2-64,9)	39,3 (24,5-72,8)	0,76
Delirium en el momento de la inscripción (CAM-ICU-positivo) ^e	138 (60,3)	70 (59,3)	0,82

Abreviaturas: APACHE II. Evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica. CAM-ICU, Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos, UCI, unidad de cuidados intensivos; IQR, rango entre cuartiles (interquartile range).

Factor de conversión del SI: para convertir los valores de creatinina a mmol/l, multiplicar por 88,4.

*Puntajes de APACHE II registrados utilizando los peores valores durante las 24 horas anteriores desde el momento de la inscripción en el estudio (media, 40 horas después de la admisión en la UCI).

^bInfección confirmada o sospechada con 2 o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción en al menos un nuevo sistema de órganos.

^cPacientes cuya presión arterial se mantiene mediante infusiones de dopamina, dobutamina, norepinefrina, epinefrina o vasopresina antes de comienzo de la administración del fármaco del estudio.

^dCategorizada mediante el sistema de puntajes de Child-Pugh, Child -Pugh A corresponde a un puntaje de entre 5 y 6 y B corresponde a un puntaje de entre 7 y 9.

^eCálculo a partir de los pacientes tratados con el fármaco del estudio y con evaluaciones de delirium iniciales (229 con dexmedetomidina, 118 con midazolam).

fue superior en los pacientes tratados con dexmedetomidina (21,2 [DS, 7,4] en comparación con 19,0 [DS, 6,9]; $P=0,001$), de la misma forma en que los puntajes individuales de efectividad en la comunicación (6,6 [DS, 3,0] en comparación con 5,5 [DS, 3,1]; $P<0,001$) y cooperación (7,0 [DS, 2,9] en comparación con 6,1 [DS, 3,0]; $P=0,002$), mientras que el puntaje medio de tolerancia al ventilador no fue significativamente diferente (7,6 [DS, 2,2] en comparación con 7,4 [DS, 1,8]; $P=0,09$).

Tiempo en ventilador y duración de la estadía en la UCI. Se interrumpió la administración del fármaco del estudio en más pacientes tratados con dexmedetomidina porque se produjo la extubación (59% [144/244] en comparación con 45% [55/122]; $P=0,01$). La mediana estimada con el método de Kaplan-Meier del tiempo hasta la extubación fue 1,9 días más corta en los pacientes tratados con dexmedetomidina (3,7 días [IC del 95%, 3,1 a 4,0] en comparación con 5,6 días [IC del 95%, 4,6 a 5,9]; $P=0,01$ por orden logarítmico) (Tabla 2, FIGURA 3). La mediana de la duración de la estadía en la UCI estimada con el método de Kaplan-Meier fue similar (5,9 días [IC del 95%, 5,7 a 7,0] en comparación con 7,6 días [IC del 95%, 6,7 a 8,6]; $P=0,24$ mediante prueba de log-rank) (Tabla 2, Figura 3).

Uso a largo plazo y subpoblaciones.

Los resultados para la población por intención de tratar con valores asignados (para el total de 375 pacientes aleatorizados) fueron similares a los del análisis primario para el tiempo en el rango buscado (75,4% de los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 73,3% de los pacientes tratados con midazolam), la reducción del *delirium* en los pacientes tratados con dexmedetomidina (reducción del 24,9% en comparación con midazolam), el tiempo hasta la extubación (3,8 días [IC del 95%, 3,5 a 4,0] en comparación con 5,7 días [IC del 95%, 4,6 a 6,0]) y la duración de la estadía en la UCI (5,9 días [IC del 95%, 5,7 a 7,1] en comparación con 7,7 [IC del 95%, 6,7 a 10,1]).

Para la población de "uso a largo plazo" (que recibió el fármaco del estudio > 24 horas), el porcentaje de tiempo dentro del rango buscado de RASS fue similar

(80.8% para dexmedetomidina y 81% para midazolam; diferencia media de - 0,2% [IC del 95%, - 5,0 a 4,7%]; $P=0,54$), mientras que el grupo de

Tabla 2. Resultados de eficacia en los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con midazolam

Resultado	Cantidad (%)		Valor P
	Dexmedetomidina (n=244)	Midazolam (n=122)	
Tiempo en el rango de sedación elegido (puntaje de RASS de entre -2 y +1) media, % ^a	77,3	75,1	0,18
Pacientes que completaron todas las evaluaciones diarias del despertar.	225 (92)	103 (84,3)	0,09
Pacientes que requirieron que se interrumpa la administración del fármaco del estudio para mantener un puntaje de RASS de entre -2 y +1.	222 (91)	112 (91,8)	0,85
Duración del tratamiento con el fármaco del estudio, mediana (IQR), d	3,5 (2,0-5,2)	4,1 (2,8-6,1)	0,01
Tiempo hasta la extubación, mediana (IC del 95%), d ^b	3,7 (3,1-4,0)	5,6 (4,6-5,9)	0,01
Duración de la estadía en la UCI, mediana (IC del 95%), d ^b	5,9 (5,7-7,0)	7,6 (6,7-8,6)	0,24
Delirium			
Prevalencia	132 (54)	93 (76,6)	<0,001
Media de días sin <i>delirium</i> ^c	2,5	1,7	0,002
Uso del midazolam a rútol abierto			
Cant. Tratados	153 (63)	60 (49)	0,02
Dosis, mediana (IQR), mg/kg ^d	0,09 (0,03-0,23)	0,11 (0,03-0,28)	0,65
Uso de fentanilo			
Cant. Tratados	180 (73,8)	97 (79,5)	0,25
Dosis, mediana (IQR), µg/kg ^d	6,4 (1,8-26,3)	9,6 (2,9-28,6)	0,27

Abreviaturas: IC, Intervalo de confianza; UCI, unidad de cuidados intensivos; IQR, rango entre cuartiles; RASS, Escala de Sedación y Agitación de Richmond.²³

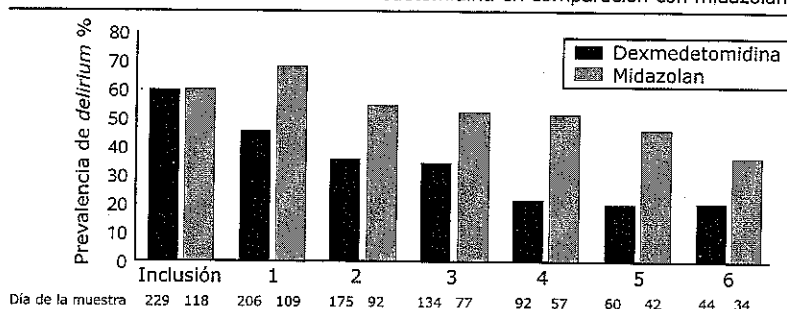
^aLa diferencia media en el porcentaje de tiempo dentro del rango de sedación elegido entre los grupos de tratamiento con dexmedetomidina y midazolam se calculó mediante la prueba de Mann-Whitney.

^bSe calculó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, con diferencias entre los grupos de tratamiento evaluados por la prueba del orden logarítmico. Los valores *P* del orden logarítmico se ajustaron para comparaciones múltiples mediante el método de Bonferroni.

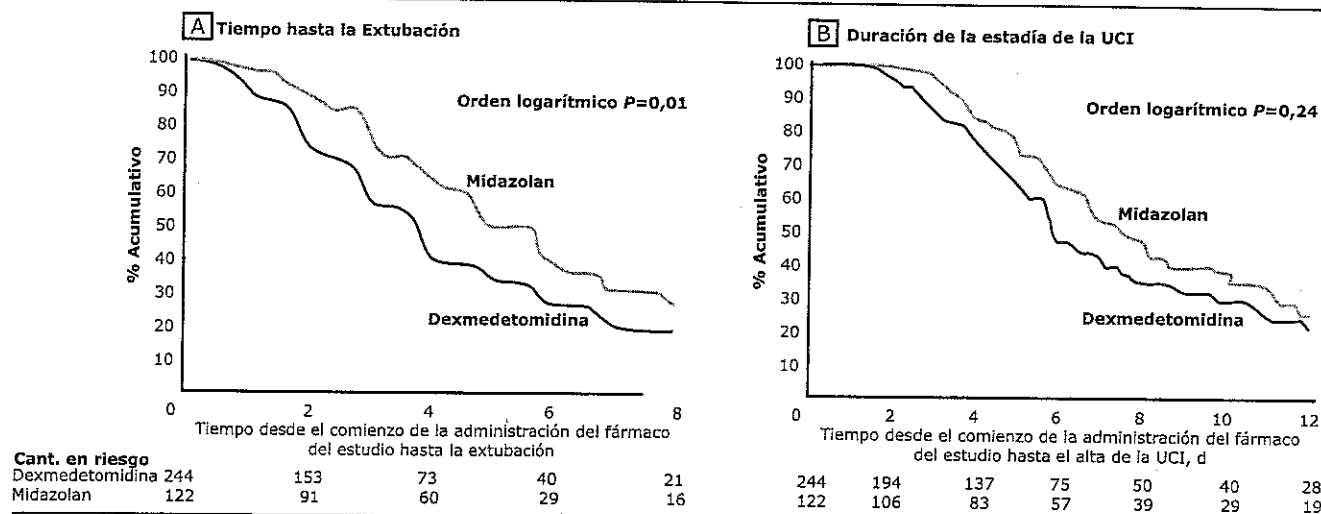
^cCantidad de días de vida y sin *delirium* durante el tratamiento con el fármaco del estudio.

^dSe calculó como la dosis total durante el tratamiento del estudio dividida por la masa corporal.

Figura 2. Prevalencia diaria de *delirium* en los pacientes intubados de la unidad de cuidados intensivos tratados con dexmedetomidina en comparación con midazolam.



El *delirium* se diagnosticó mediante el Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU).²⁴ Inicialmente, el 60,3% de los pacientes tratados con dexmedetomidina y el 59,3% de los pacientes tratados con midazolam tuvieron un resultado positivo para el CAM-ICU ($P=0,82$). El efecto del tratamiento con dexmedetomidina fue significativo en el análisis con la ecuación de estimación generalizada²⁵, con una disminución del 24,9% (Intervalo de confianza del 95%, 16%-34%; $P<0,001$) en relación con el tratamiento con midazolam. Los números difieren de los del análisis primario debido a que los pacientes fueron extubados, dados de alta de la unidad de cuidados intensivos o no se les realizaron evaluación de *delirium*.

Figura 3. Tiempo hasta la extubación y duración de la estadía en la unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con midazolam

A, el tiempo hasta la extubación se calculó desde el comienzo de la administración del fármaco del estudio hasta el tiempo de extubación después del cual no tubo reintubación. Los datos de los pacientes que no habían sido extubados fueron censurados en el momento en que se interrumpió la administración del fármaco del estudio. La mediana de tiempo hasta la extubación fue 1,9 días más corta para el grupo de dexmedetomidina que para el grupo de midazolam (3,7 días [intervalo de confianza {IC} del 95%, 3,1-4,0] en comparación con 5,6 días [IC del 95%, 4,6-5,9]; $P=0,01$ según la prueba logarítmica. B, la duración de la estadía en la UCI se calculó desde el comienzo de la administración del fármaco del estudio hasta el momento de la administración del fármaco del estudio. La mediana de la duración de la estadía en la UCI fue similar entre los grupos de dexmedetomidina y midazolam (5,9 días [IC del 95%, 5,7-7,0] en comparación con 7,6 días [IC del 95%, 6,7-8,6]; $P=0,24$ según la prueba del orden logarítmico).

Tabla 3. Resultados de seguridad durante el tratamiento con dexmedetomidina en comparación con midazolam.

Resultados ^a	Cantidad (%)		Valor P
	Dexmedetomidina (n=244)	Midazolam (n=122)	
Cardiovasculares			
Bradicardia	103 (42,2)	23 (18,9)	<0,001
Bradicardia con intervención	12 (4,9)	1 (0,8)	0,07
Taquicardia	62 (25,4)	54 (44,3)	<0,001
Taquicardia con intervención	24 (9,8)	12 (9,8)	>0,99
Hipotensión	137 (56,1)	67 (55,7)	>0,99
Hipotensión con intervención	69 (28,3)	33 (27)	0,9
Hipertensión	106 (43,4)	54 (44,3)	0,91
Hipertensión con intervención	46 (18,9)	36 (29,5)	0,02
Metabolitos (hiperglucemia)	138 (56,6)	52 (42,6)	0,02
Infecciones	25 (10,2)	24 (19,7)	0,02
Mortalidad a los 30 días ^b	55 (22,5)	31 (25,4)	0,60

^a Consulte "Mediciones de los resultados y criterios de valoración de seguridad" para obtener definiciones y detalles sobre las variables.

^b Indica la tasa de mortalidad evaluada durante 30 días después de la admisión en la UCI.

dexmedetomidina experimentó menos *delirium* (el efecto del tratamiento evaluado con la GEE presentó una reducción del 24%; IC del 95%, 14% a 34%; $P<0,001$), un tiempo más corto hasta la

extubación (3,9 días [IC del 95%, 3,8 a 4,8] en comparación con 5,8 días [IC del 95%, 4,7 a 6,2]; $P=0,03$), y una duración de la estadía en la UCI similar (6,4 días [IC del 95%, 5,8 a 7,5] en

comparación con 8,0 días [IC del 95%, 6,7 a 10,1]; $P=0,46$).

Cuando se excluyeron los datos de los centros con inscripción baja (<5 pacientes), quedaron inscritos 298 pacientes en 25 centros en 4 países.

Los análisis de datos para estos centros con reclutamiento alto también fueron similares al análisis primario. El porcentaje medio de tiempo dentro del rango buscado de RASS, fue del 76,5% en los pacientes tratados con dexmedetomidina y del 74% en los pacientes tratados con midazolam, una diferencia del 2,5% (IC del 95%, -3,4 a 8,5; $P=0,17$). El efecto del tratamiento con dexmedetomidina en el *delirium* evaluado con la GEE presentó una reducción del 24,2% (IC del 95%, 14% a 34%; $P<0,001$). La mediana de tiempo hasta la extubación fue de 3,8 días (IC del 95%, 3,1 a 4,0) para dexmedetomidina en comparación con 4,9 días (IC del 95%, 4,2 a 6,0) para midazolam ($P=0,03$). La mediana de la duración de la estadía en la UCI fue similar (5,8 días [IC del 95%, 5,1 a 6,7] para dexmedetomidina y 7,7 días [IC del 95%,

6,7 a 10,1] para midazolam; $P=0,12$).

Seguridad. La mortalidad por todas las causas evaluada durante 30 días desde la admisión en la UCI no fue diferente entre los grupos de tratamiento (22,5% [55/244] para los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 25,4% [31/122] para los pacientes tratados con midazolam; $P=0,60$), y ninguna de las muertes se consideró relacionada con el fármaco del estudio. El porcentaje de pacientes trasladados vivos de la UCI también fue similar (81,5% [199/244] para los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 81,9% [100/122] para los pacientes tratados con midazolam; $P>0,99$). Se interrumpieron las infusiones del fármaco del estudio en un porcentaje similar de pacientes debido a eventos adversos (16,4% [40/244] para dexmedetomidina en comparación con 13,1% [16/122] para midazolam, $P=0,44$).

Más pacientes tratados con dexmedetomidina desarrollaron eventos adversos relacionados con el tratamiento (40,6% [99/244] en comparación con 28,7% [35/122]; $P=0,03$), principalmente, debido a una incidencia mayor de bradicardia (42,2% [103/244] en comparación con 18,9% [23/122]; $P<0,001$) (TABLA 3). Esto incluyó frecuencias cardíacas menores a 40/min. (que se produjeron en 5 pacientes tratados con dexmedetomidina) y una disminución del 30% con respecto al valor inicial anterior al estudio (que se observó en 98 pacientes tratados con dexmedetomidina). Entre los pacientes tratados con dexmedetomidina, el 4,9% (12/244) requirió una intervención por bradicardia que incluyó un ajuste gradual de la dosis o una interrupción de la infusión del fármaco del estudio en 6 pacientes y el uso de atropina en 6 pacientes. Entre los pacientes tratados con midazolam, 1 recibió atropina por bradicardia. En el grupo de midazolam hubo una incidencia mayor de taquicardia ($P<0,001$), y se advirtieron más casos de hipertensión que requirieron tratamiento ($P=0,02$) en los pacientes tratados con midazolam.

Varios eventos adversos que no se identificaron a priori como resultados, pero que se monitorearon prospectivamente durante el estudio, fueron más prevalentes en un grupo o en el otro. La incidencia de infecciones cuyo comienzo ocurrió durante el período a doble ciego fue menor en los pacientes tratados con dexmedetomidina (10,2% [25/244] en comparación con 19,7% [24/122], $P=0,02$). Esto incluyó tasas más bajas de infecciones del tracto urinario (0% de los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 3,3% [4/122] de los pacientes tratados con midazolam, $P=0,02$) y de neumonía contraída en el hospital (1,2% [3/244] de los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 4,9% [6/122] de los pacientes tratados con midazolam, $P=0,07$). Conforme se muestra en la Tabla 3, la hiperglucemia ocurrió con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con dexmedetomidina; el tratamiento con corticosteroides fue similar (65,5% [160/244] de los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 68,9% [84/122] de los pacientes tratados con midazolam), así como ocurrió con la terapia con insulina (77,8% [190/244] de los pacientes tratados con dexmedetomidina y 74,8% [91/122] de los pacientes tratados con midazolam).

La incidencia de insuficiencia suprarrenal informada por el investigador fue similar (0,4% [1/244] en los pacientes tratados con dexmedetomidina en comparación con 0% de los pacientes tratados con midazolam). No hubo casos de hipertensión y taquicardia debido al retiro del fármaco después de que se interrumpieran en forma abrupta las infusiones de dexmedetomidina. En ambos grupos de tratamiento, algunos pacientes experimentaron eventos de abstinencia relacionados con el fármaco (p. ej., agitación, dolor de cabeza, hiperhidrosis, náuseas, nerviosismo, temblores o vómitos) después de que dejaron de recibir el fármaco del estudio. En general, el 4,9% (12/244) de los pacientes tratados con dexmedetomidina y el 8,2%

(10/122) de los pacientes tratados con midazolam experimentaron, al menos, 1 evento relacionado con la abstinencia dentro de las 24 horas posteriores a que se interrumpiera la administración del fármaco del estudio ($P=0,25$).

COMENTARIOS

El tiempo en que los pacientes se mantuvieron en el rango de sedación esperado (el resultado primario del estudio) no difirió entre los pacientes tratados con dexmedetomidina o con midazolam, y superó el 75% con ambos medicamentos. Este hallazgo contrasta con los de estudios previos, que sugirieron que la dexmedetomidina alcanzaba el objetivo de sedación con mayor frecuencia,^{12,26} pero esto puede explicarse debido al diseño de nuestro estudio, que incorporó nuevos elementos estándar para la práctica de la sedación en la UCI, incluidos un objetivo de sedación de ligera a moderada (puntaje de RASS de entre -2 y +1), la evaluación del *delirium* y un ajuste gradual de la dosis del fármaco del estudio o la interrupción de la administración cada 4 horas y como parte de una evaluación diaria del despertar. La adhesión a este enfoque está respaldada por la alta frecuencia de interrupción de la administración del fármaco del estudio en más del 90% de los pacientes en ambos grupos de estudio.

A pesar de que los pacientes tratados con dexmedetomidina y midazolam alcanzaron niveles similares de sedación, en este estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, se advirtieron varias diferencias importantes. La bradicardia fue más común entre los pacientes tratados con dexmedetomidina, mientras que la hipertensión y la taquicardia fueron más comunes entre los pacientes tratados con midazolam. Los pacientes tratados con dexmedetomidina desarrollaron menos *delirium* en un porcentaje mayor al 20% que los pacientes tratados con midazolam, y se les retiró la ventilación mecánica, al menos, 2 días antes.

A nuestro leal saber y entender, este es el primer estudio que muestra que, la

elección de dexmedetomidina como la base para la sedación del paciente mejora aún más estos importantes resultados, incluso cuando se utilizan los elementos de la mejor práctica de sedación (incluidos las evaluaciones diarias del despertar, un nivel de sedación de leve a moderado uniforme y el monitoreo del *delirium*) para todos los pacientes. En el contexto de 2 estudios menores recientemente publicados en los que se compara la dexmedetomidina con el lorazepam y el propofol,^{12,13} estos datos sugieren que los α_2 agonistas mejoran muchos aspectos importantes de la atención crítica, a saber, menos *delirium* y menos tiempo con ventilador.

Las reducciones en el tiempo en ventilador, la prevalencia de *delirium* y la tasa de infección son temas de especial importancia para todos los que brindan atención a los pacientes de la UCI. El enfoque estándar de la sedación en la UCI está asociado con tasas de *delirium* de entre el 60% y el 80% y tasas de neumonía asociadas con el uso del ventilador de entre el 9% y el 23%.^{24,29} Cada día adicional de *delirium* incrementa el riesgo de necesitar una hospitalización prolongada en un 20% e incrementa la probabilidad de que se produzca el deterioro del estado funcional a los 3 y 6 meses.³⁰⁻³² La dexmedetomidina parece ser el primer fármaco que reduce el desarrollo de *delirium* y a su vez, mejora la resolución del mismo si éste ocurre en la UCI. De manera similar, las infecciones que se desarrollan en los pacientes en la UCI están asociadas con el incremento en la duración de las estancias, los costos y la mortalidad.²⁹ En vista de que el gobierno está considerando la posibilidad de limitar los pagos para complicaciones previsibles (como el *delirium* y las infecciones hospitalarias), es necesario realizar un gran esfuerzo para reducir todos los factores que contribuyan a estas condiciones.^{33,34}

La dexmedetomidina se une a los receptores α_2 en lugar de a los receptores GABA; esto puede explicar la mejora en los resultados que nosotros y

otros centros hemos detectado al comparar estas dos clases de medicamentos.^{12,13} Además de la sedación, la dexmedetomidina proporciona efectos analgésicos, sin depresión respiratoria, disminución de la respuesta al estrés por mecanismo simpaticolítico, preservación de la función de los neutrófilos (en comparación con el efecto supresor de los neutrófilos que tienen los medicamentos agonistas del GABA), Y puede establecer un estado más similar al sueño natural.^{22,35-39}

Varios aspectos importantes relacionados con la administración de las dosis de dexmedetomidina y de otros medicamentos en esta investigación requieren mayor análisis. En el 61% de los pacientes, las dosis de dexmedetomidina superan el máximo aprobado de 0,7 $\mu\text{g/kg}$ por hora, y el 80% de los pacientes recibió dexmedetomidina durante más tiempo que la duración máxima aprobada de 24 horas. Estos límites iniciales se desarrollaron en 1999 a partir de estudios a corto plazo después de la anestesia general.⁴⁰ Desde ese entonces, varios estudios sugirieron que los pacientes pueden requerir dosis más altas y pueden ser tratados durante más de 24 horas.⁴¹⁻⁴³ Este estudio confirma que las velocidades de infusión de dexmedetomidina de hasta 1,4 $\mu\text{g/kg}$ por hora durante más de 24 horas proporcionan una sedación similar a la que se obtiene con midazolam, son seguras, y se las asocia con mejoras en los resultados. Se observó una incidencia dos veces mayor de bradicardia en los pacientes tratados con dexmedetomidina, mientras que los pacientes tratados con midazolam experimentaron una mayor incidencia de taquicardia e hipotensión que requirieron tratamiento. A diferencia del α_2 agonista clonidina, no se han detectado evidencias de hipertensión o taquicardia debido al retiro del fármaco durante el periodo de seguimiento de 48 horas después de interrumpir la administración de la dexmedetomidina.

Nuestro diseño del estudio permitió la inclusión hasta las 96 horas después de la admisión en la UCI y calculó los

puntajes de Evaluación de la fisiología aguda y la salud crónica (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE) para las 24 horas que precedieron la administración del fármaco del estudio. Las herramientas de severidad de la enfermedad diseñadas para su utilización en la admisión subestiman la severidad de la enfermedad cuando se las utiliza 2 ó 3 días después de la admisión y es probable que nuestros pacientes estuvieran más enfermos que lo que sugieren los puntajes de la APACHE.⁴⁴ La alta incidencia de sepsis severa y shock en nuestros pacientes al inicio, y las tasas de mortalidad del 22,5% y del 25,4% (que coinciden con las de los estudios de sepsis severa y shock séptico^{45,46}) respaldan aún más el hecho de que estos datos derivaron de una población de pacientes con enfermedades críticas.

Varias limitaciones de este estudio requieren mayor análisis. El análisis primario estableció como objetivo a los pacientes tratados con el fármaco del estudio, en lugar del grupo habitual de pacientes por intención de tratar conforme a la designación al azar. No obstante, un análisis conservador de los 375 pacientes designados al azar coincidió con el análisis primario.

El midazolam fue seleccionado como medicamento comparador debido a su uso frecuente para la sedación a largo plazo y fue administrado como una infusión continua debido a su corta vida media y para mantener el ciego de este estudio más fácilmente. A pesar de que, con frecuencia, el midazolam se identifica como el sedante utilizado, más comúnmente, para la sedación a largo plazo,^{2,5,17} en este estudio no se analizaron alternativas comunes, como el lorazepam o el propofol. Estudios menores, con diseños diferentes, han comparado la dexmedetomidina con el propofol y el lorazepam, y también sugieren que existe un beneficio con la dexmedetomidina.^{12,13}

Muchos centros que participaron en este estudio reclutaron a pocos pacientes, lo que despertó la inquietud de que pudiera haber sesgo, variabilidad y un efecto

desequilibrador si estos centros sólo contribuyeran a 1 grupo de estudio. Cuando se excluyó a los centros, que inscribieron a menos de 5 pacientes, permaneció el 81% de nuestra población del análisis primario y los resultados de estos pacientes coincidieron con nuestros datos primarios. Excluimos a los pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal para evitar el confuso efecto de los metabolitos de midazolam que se acumulan y de la depuración del medicamento por diálisis. Los análisis de la utilización de la dexmedetomidina y el midazolam en los pacientes con disfunción renal han llegado a la conclusión de que el efecto de ambos fármacos se prolonga^{47,48}; se desconoce si los beneficios que observamos en la dexmedetomidina se verían en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Esta investigación (que incorporó mejores prácticas de sedación, incluido un nivel de sedación de leve a moderado y evaluaciones diarias del despertar en ambos grupos de estudio) no mostró diferencias en el tiempo que los pacientes permanecieron dentro del rango de sedación deseado con la dexmedetomidina o el midazolam. A pesar de esta similitud en los niveles de sedación, la dexmedetomidina disminuyó el tiempo hasta el retiro de la ventilación mecánica y redujo la prevalencia de delirium. Los estudios futuros sobre sedación en la UCI deberán ver más allá de la calidad o la cantidad de sedación, para enfocarse en los resultados de importancia clínica adicionales, incluidos los que nosotros estudiamos (prevalencia de delirium y tiempo de ventilación mecánica) y otros para los que nuestro estudio no tenía el poder estadístico para evaluar (duración de la estancia en la UCI, tasas de infección, hospitalaria, mortalidad y función cognitiva a largo plazo).

Además del uso de un protocolo de administración de medicamentos y de la incorporación de las mejores prácticas de sedación, la elección del medicamento utilizado para proporcionar

sedación a los pacientes de la UCI es un componente fundamental de los esfuerzos para prestar una atención segura y efectiva. A pesar de que no incrementó el tiempo dentro del rango de sedación deseado, la dexmedetomidina parece proporcionar varias ventajas para la sedación prolongada en la UCI en comparación con el agonista del GABA midazolam.

Afiliaciones de los autores: University of Vermont College of Medicine and Maine Medical Center, Portland, Maine (Dr. Riker); University of New South Wales Clinical School, The Prince of Wales Hospital Campus, Randwick, New South Wales, Australia (Dr. Shehabi); Hospira Inc, Lake Forest, Illinois (Dr. Bokesch y Sr. Vlisemandle); Carrera de Especialista en Medicina Crítica de la Universidad de Buenos Aires, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina (Dr. Ceraso); University of Kentucky College of Medicine and Kentucky Lung Clinic, Hazard (Dr. Koura); University of Illinois College of Medicine at OSF St Francis Medical Center, Peoria, Illinois (Dr. Whitten); Resurrection West Suburban Hospital Medical Center, Oak Park, Illinois (Dr. Margolis); Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee (Sr. Byrne y Dr. Ely); Veterans Affairs Geriatric Research Education Clinical Center for the Tennessee Valley Healthcare System VA-the VA GRECC (Dr. Ely); and Pavilhao Pereira Filho, Irmandade Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, Brasil (Dr. Rocha). Fecha de publicación en Internet: 2 de febrero de 2009 (doi:10.1001/jama.2009.561).

Contribuciones de los autores: Los Dres. Riker y Shehabi tuvieron pleno acceso a todos los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión de los análisis de datos.

Concepto y diseño del estudio: Riker, Shehabi, Bokesch, Ely.

Obtención de datos: Riker, Ceraso, Koura, Whitten, Margolis, Rocha.

Análisis e interpretación de los datos: Riker, Bokesch, Vlisemandle, Byrne, Ely, Rocha.

Redacción del borrador del manuscrito: Riker, Shehabi, Bokesch, Wisemandle, Byrne, Ely, Rocha.

Revisión crítica del manuscrito por su importante contenido intelectual: Riker, Shehabi, Bokesch, Ceraso, Wisemandle, Koura, Whitten, Margolis, Byrne, Ely, Rocha.

Análisis estadístico: Riker, Vlisemandle, Byrne, Ely.

Apoyo administrativo, télico o material: Bokesch, Koura, Whitten, Margolis, Ely.

Supervisión del estudio: Shehabi, Bokesch, Ceraso.

Presentaciones de información financiera: El Dr. Riker informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Aspect Medical Systems Inc, AstraZeneca, Eli Lilly, Hospira, Takeda, y de la Academy for Continued Healthcare Learning. El Dr. Shehabi informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Hospira. Edward Lifesciences, Theravance, y de la Intensive Care Foundation.

El Dr. Ceraso informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Hospira. El Dr. Koura informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Altana, Artisan Pharma, Boehringer-Ingelheim, CSL, Hospira, Ortho-McNeil, Sepracor, Schering-Plough, y United BioScience Corp. El Dr. Whitten informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Hospira. El Dr. Margolis informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Hospira. El Sr. Byrne informa que el patrocinador le ha pagado una tarifa de consulta por prestar sus servicios en calidad de revisor estadístico independiente. El Dr. Ely informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de

Hospira, Pfizer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, y Aspect Medical, y que es asesor de Healthways. El Dr. Rocha informa que ha recibido honorarios y/o un subsidio de Hospira, Theravance, Altana, Novartis y del Canadian Institute of Health Research. El Dr. Bokesch y el Sr. Wisemandle no proporcionaron información financiera. **Financiación/Apoyo:** Este estudio fue financiado por Hospira Inc, Lake Forest, Illinois, que fabrica la dexmedetomidina.

Función del patrocinador: los empleados de Hospital trabajaron en colaboración con los Investigadores para diseñar el estudio e interpretar los datos, y estuvieron involucrados en la realización del estudio. Incluida la recopilación, el manejo y el análisis inicial de los datos. los empleados de Hospira revisaron el manuscrito, pero no se exigió la aprobación de Hospira antes de la presentación del manuscrito.

Grupo del Estudio SEDCOM: Argentina: Buenos Aires: M. Torres Boden ("Hospital Argerich"); D. Ceraso (Hospital General de Agudos Juan A. Fernández); A. Raimondi (Sanatorio Maler Dei); Mar del Plata: M. González (Hospital Privado de Comunidad). Australia: Randwick, NSW: Y. Shehabi (Prince of Wales Hospital); Hobart, TAS: A. Turner (Royall Hobart Hospital); Box Hill, VIC: D. Ernest (Box Hill Hospital); Perth, WA: G. Dobb (Royall Perth Hospital); Brasil: Porto Alegre: F. Dias (Hospital São Lucas da PUCRS); M. Rocha (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre); Santo André: A. Baruzzi (Hospital Estadual Málio Covas-Santo André); São Paulo: I. da Silva (Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência-Hospital São Joaquim); São Paulo: E. Rezende (Hospital do Servidor Público Estadual-IAMSP). Estados Unidos: Arizona: Chandler: G. Margolin (Progressive Medical intensivists); Phoenix: J. Feldman (Arizona Pulmonary Specialists); Scottsdale: J. Hillinghast (Arizona Pulmonary Specialists); California: Palo Alto: E. Geller (VA Palo Alto Health Care Systems); Pasadena: N. Singla (Huntington Memorial Hospital); Redlands: J. Dexter (Beaver Medical Group); San Clemente: K. Jones (Acurate Clinical Trials); San Francisco: J. Tang (UCSF--San Francisco General Hospital); San Jose: E. Cheng (Santa Teresa Community Hospital); Colorado: Denver: J. Douglas (Denver Health Medical Center); Delaware: Newark: G. Fulda (Christiana Care Health Services); Washington, DC: D. Herr (Washington Hospital Center); Florida: Bay Pines: L. Anderson (Bay Pines VAMC); Miami: D. Kett (Jackson Memorial Hospital, University of Miami); Tampa: J. Basile (University of South Florida Anesthesiology); Georgia: Atlanta: H. Silverboard (Northside Respiratory Care); Illinois: Arlington Heights: J. Cowen (Northwest Community Hospital); Oak Park: B. Margolis (Resurrection West Suburban Hospital); Peoria: P. Whitten (Peoria Pulmonary Associates); Kansas City: S. Simpson (University of Kansas); Olathe: J. Bradley (Consultants in Pulmonary Medicine); Kentucky: Hazard: F. Koura (Kentucky Lung Clinic); Louisiana: Shreveport: S. Conrad (LSU HSC Shreveport); Maryland: Baltimore: C. Shanholtz (University of Maryland School of Medicine); Maine: Biddeford: R. Kahn (PrimeCare Internal Medicine); Portland: R. Riker (Maine Medical Center); Montana: Missoula: W. Bekemeyer (Western Montana Clinic); Carolina del Norte: Greensboro: D. Simonds (Piedmont Respiratory Research Foundation); Nebraska: Omaha: L. Morrow (Creighton University Medical Center); Nueva Jersey: Camden: J. Littman (Cooper University Hospital); Englewood: A. Shander (Englewood Hospital and Medical Center); Nueva York: Brome: R. Cuibotaru (St Barnabas Hospital); P. DiCipinigitis (Montefiore Medical Center); Brooklyn: L. George (New York Medical Hospital); Mineola: M. Groth (Winthrop-University Hospital); Nueva York: C. Carpati (St Vincent Catholic Medical Center); Rochester: D. Kauffman (University of Rochester, Strong Memorial Hospital); Ohio: Akron: J. Wilson (Summa Health System); Oregon: Medford: J. Ordaf, J. Schoenhals (Pulmonary

Consultants Research); Pensilvania: Danville: M. Haupt (Geisinger Medical Center); Monroeville: J. Hoyt (Forbes Regional Hospital); Carolina del Sur: Charleston: P. Flume (Medical University of South Carolina); D. Handshoe (Low Country Lung and Critical Care); Tennessee: Memphis: M. Pugazhenthi (University of Tennessee Health Science Center); Texas: Dallas: M. Ramsay (Baylor University Medical Center); Galveston: V. Cardenas (University of Texas Medical Branch); Houston: H. Minkowitz (Memorial-Hermann Memorial City Hospital); Utah: Ogden: T. Fujii (McKay Dee Hospital); Va: Lynchburg: A. Baker (Lynchburg Pulmonary Associates); Nueva Zelanda: Christchurch: S. Henderson (Christchurch Hospital); Hasb'ngs: R. Freebaim (Hawke's Bay Regional Hospital); Palmerston North: G. McHugh (Palmerston North Hospital). Revisión estadística independiente: Daniel Byrne, MS (Departamento de Bioestadística de la Vanderbilt University) tuvo acceso a todos los datos utilizados en este estudio y realizó un análisis independiente de los criterios de valoración primario y secundarios de los resultados de este artículo repitiendo el análisis y verificando los valores P y los intervalos de confianza del 95%. Los resultados del análisis del Dr. Byrne se informan en este artículo. El también verificó la coherencia entre los objetivos establecidos en el protocolo, el plan de análisis estadístico especificado previamente y los resultados del análisis estadístico presentados por el patrocinador. No encontró discrepancias en estos informes, y todos los resultados informados en este artículo son idénticos a los que obtuvo el patrocinador.

REFERENCIAS

- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-141.
- Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med*. 2006; 32(8):1137-1142.
- Shehabi Y, Botha JA, Boyle MS, et al. Sedation and delirium in the intensive care unit: an Australian and New Zealand perspective. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(4):570-578.
- Patel RP, Gambrell M, Speroff T, et al. Delirium and sedation in the intensive care unit (ICU): survey of behaviors and attitudes of 1,384 healthcare professionals. *Crit Care Med*. In press.
- Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedative drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18(3):139-145.
- Onimet S, Kavanagh BP, Gottfrid SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
- Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med*. 2001;29(3):573-580.
- Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-134.
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-26.
- Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2005;25(5, pt 2):85-1 B5.
- Propofol [package insert]. Lake Forest, IL: Hospira Inc; 2006.
- Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(22):2644-2653.
- Maldonado J, Wysong A, van der Starre P, Block T, Miller C, Reitz B. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. In press.
- Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: efficacy and safety. *Intensive Care Med*. 1992;18(7):415-421.
- Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999; 27(12):2609-2615.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-1477.
- Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1444-1450.
- de Wit M, Gennings C, Jenvey WJ, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008; 12(3):R70.
- Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106(4):687-695.
- Guldbrand P, Berggren L, Brattebó G, Malstam J, Ronholm E, Winsa O; Scandinavian Critical Care Trials Group. Survey of routines for sedation of patients on controlled ventilation in Nordic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(8):944-950.
- Gerlach AT, Dasta JF. Dexmedetomidine: an updated review. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):245-254.
- Maze M, Bonnet F. Analgesics: receptor ligands; a, adrenergic receptor agonist. In: Evers AS, Maze M, eds. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004:473-490.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-1344.
- Ely N, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-2710.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
- Riker RR, Ramsay MAE, Prielipp RC, Jorden V. Long-term dexmedetomidine infusions for ICU sedation: a pilot study [abstract]. *Anesthesiology*. 2001; 95:A383.
- Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford, England: Clarendon Press; 1994.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
- Safdar N, Dezfilian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2184-2193.
- Ely N, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-1762.
- Jackson JC, Gordon SM, Girard TD, et al. Delirium as a risk factor for long-term cognitive impairment in mechanically ventilated ICU survivors [abstract]. *Am Respir Crit Care Med*. 2007;175:1-22.
- Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. *Arch Intern Med*. 2006; 166(18):1993-1999.
- CMS Proposes to expand quality program for hospital inpatient services in FY 2009. Sitio web de Centers for Medicare & Medicaid Services. <http://www.medicarenewsday.com/articles/104029.php>. Accessed June 26, 2008.
- Pronovost P, Goeschel CA, Wachter RM. The wisdom and justice of not paying for "preventable complications." *JAMA*. 2008;299(18):2197-2199.
- Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1998;87(3):695-700.
- Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, et al. The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1998;86(1):159-165.
- Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, et al. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1999;88(2):452-458.
- Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*. 2003; 98(2):428-436.
- Huopponen E, Maksimov A, Lapinlampi P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(2):289-294.
- Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping STJ. The role of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postoperative sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18(1):29-41.
- Venn M, Newman PJ, Grounds RM. A phase II study to evaluate the efficacy of dexmedetomidine for sedation in the medical intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):201-207.
- Dasta JF, Kane-Gill S, Durtsche AJ. Comparing dexmedetomidine prescribing patterns and safety in the naturalistic setting versus published data. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1130-1135.
- Shehabi Y, Ruettimann U, Adamson H, Innes R, Ickeringill M. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med*. 2004;30(12):2188-2196.
- Lemeshow S, Klar J, Teres D, et al. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1351-1358.
- Bernard GR, Margolis SD, Shanies HM, et al; Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Investigators. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3, multicenter study of drotrecogin (activated) in severe sepsis. *Chest*. 2004;125(6):2206-2216.
- Semard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
- De Woll AM, Fragen RJ, Avram MJ, Fitzgerald PC, Rahimi-Danesh F. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1205-1209.
- Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet*. 1995;346(8968):145-147.