

Curso sepsis grave: capítulo 25

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[REMI 2005; Vol 5](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva
Artículo nº C25. Vol 5 nº 1, enero 2005.

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiente](#)]

Autor: Carlos Chamorro Jambrina



Analgesia, sedación y bloqueo neuromuscular en la sepsis

Introducción

Los pacientes sépticos tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con sepsis grave desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en algún momento de su evolución [1]. Ésto, junto con otros factores, justifica que un alto porcentaje de estos pacientes necesite intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Así, por ejemplo, el 75% de los pacientes con sepsis grave incluidos en el estudio PROWESS, necesitaban ventilación mecánica [2]. En la mayoría de los pacientes sometidos a ventilación mecánica es necesaria la administración de sedantes y analgésicos. Los sedantes son necesarios para tratar la ansiedad que genera la situación de enfermedad grave, para mitigar la sensación de disnea que la ventilación mecánica pueda producir y para controlar la agitación que en ocasiones aparece durante la evolución de un paciente séptico. Los analgésicos son necesarios para tratar el dolor de los pacientes que han sido sometidos a intervenciones quirúrgicas, o para tratar el dolor que produce su propia enfermedad, la inmovilidad y el causado por las técnicas necesarias para su tratamiento. La combinación de sedantes y analgésicos, por sus efectos hipnóticos, depresores de la respiración y del reflejo tusígeno, permiten que el paciente se adapte a la ventilación mecánica [3]. Por tanto, estos fármacos son fundamentales en el confort, cuidado y seguridad de los pacientes críticos. Sin embargo, también este tratamiento farmacológico puede provocar efectos perjudiciales. Recientes estudios recuerdan la trascendencia que supone la calidad de la sedoanalgesia que ofrecemos a los pacientes críticos, y la trascendencia de la correcta selección de los fármacos, de sus dosis, de la monitorización de sus efectos y por tanto de la existencia de protocolos de administración. El empleo inadecuado de los sedantes y de los analgésicos puede influir negativamente en la prolongación de la ventilación mecánica, en la morbilidad, en la mortalidad, en la estancia en UCI, y en la estancia hospitalaria de los pacientes críticos ventilados mecánicamente.

1. Fármacos sedantes y analgésicos

Disponemos de diferentes fármacos, unos poseen sólo efectos sedantes, otros efectos analgésicos y por último un grupo reducido de fármacos que combinan ambos efectos.

1.1 Fármacos sedantes

1.1.1 Benzodiazepinas

En España se encuentran comercializadas en formulación parenteral el midazolam, el diazepam, el flunitrazepam, el clonazepam y el clorazepato. Todas ellas comparten efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsivos y de relajación muscular [4]. El midazolam, por sus características químicas y farmacocinéticas, es la benzodiazepina de elección para su empleo en la sedación continua de pacientes críticos ventilados. Dispone de una estructura química que a pH ácido (inferior a 4) le confiere hidrosolubilidad y por tanto facilita su administración intravenosa y por

otra parte, a pH fisiológico, se convierte en liposoluble con lo que se consiguen sus efectos a nivel del sistema nervioso central. Su semivida, tras una administración aislada, oscila entre 1-4 horas, pero cuando se administra en infusión continua, su semivida puede alargarse de forma impredecible, sobretodo en pacientes obesos, hipoalbuminémicos, y en los pacientes sépticos con APACHE elevado [5]. Se metaboliza a nivel hepático en el sistema P450 3A4, por lo que su metabolismo puede verse alterado por la existencia de disfunción hepática, así como ser interferido por otros fármacos que se metabolizan al mismo nivel, como los macrólidos o los azoles. Por el contrario, los fármacos que aumentan la capacidad metabólica de este sistema enzimático, como la fenitoína o la rifampicina, pueden acelerar su metabolismo. Los metabolitos, tanto los procedentes de su oxidación, como los procedentes de su posterior conjugación, son activos y se pueden acumular en situaciones de insuficiencia renal [6].

Cuando se administra de forma rápida puede reducir las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y por tanto producir alteraciones hemodinámicas. Sin embargo su administración IV continua produce pocos efectos hemodinámicos.

No existe acuerdo en cuanto a la dosis recomendada de midazolam en infusión continua, probablemente la dosis debe oscilar, según necesidades, entre 0,05 a 0,23 mg/kg/h. Como regla general se administrará una dosis inicial en bolus, para conseguir los objetivos de sedación, y se iniciará una infusión horaria a la misma dosis que la que fue necesaria para la inducción. Cuando se requiera subir la dosis de infusión es necesario administrar primero una dosis aislada, ya que la elevación lineal, sin bolus, va a provocar la acumulación del fármaco sin conseguir la respuesta deseada hasta horas después [7]. Si se ha administrado durante varios días, la infusión de midazolam ha de descenderse progresivamente para impedir la aparición de cuadros de privación [8].

Tampoco existe en la literatura la definición de fallo al midazolam, pero es preciso recordar que el uso de altas dosis puede provocar el que hemos denominado “Síndrome de infusión del midazolam” consistente en: retraso en el despertar, prolongación innecesaria del tiempo de ventilación mecánica con su correspondiente morbi-mortalidad asociada o cuadros de privación horas o días después de cesar en su administración [9]. Probablemente no se debería superar la dosis anteriormente expuesta (0,23 mg/kg/h), y en aquellos pacientes en los que no es posible conseguir los objetivos de sedación con esta máxima dosis, ya sea por inefectividad inicial o aparición de tolerancia, debería cambiarse la estrategia de sedoanalgesia o asociarle otro sedante [10].

1.1.2. Propofol

Es un agente anestésico intravenoso perteneciente a la familia de los alquilfenoles. Para su administración intravenosa se requiere su emulsión en una solución lipídica, existiendo actualmente propofol comercializado en diferentes lípidos (MCT-LCT o LCT) y a diferentes concentraciones, 1 y 2%. Este solvente puede favorecer la contaminación externa y el sobrecrecimiento bacteriano; así, se ha descrito la transmisión de infecciones por un inadecuado manejo, no aséptico, de los envases. Por tal motivo, se recomienda el cambio de los envases y de los sistemas de infusión cada 12 horas. También, para evitar esta potencial contaminación, se han comercializado diferentes preparaciones de propofol que contienen productos antibacterianos como el EDTA o los bisulfitos. La adición de EDTA no produce alteraciones de la homeostasis de los diferentes iones (calcio, magnesio etc.), aunque puede producir mayor eliminación urinaria de hierro y zinc.

La principal característica del propofol es la rapidez de acción y la rápida desaparición de sus efectos una vez suspendida su administración. Tras una dosis aislada su semivida oscila entre 30 y 60 minutos, sin embargo su semivida de eliminación se alarga en casos de infusiones prolongadas, pero en concentraciones plasmáticas que no parecen influir en la recuperación del nivel de conciencia. La existencia de insuficiencia renal o hepática no afecta este perfil farmacocinético. El propofol se une en un 98% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado por vía conjugativa a metabolitos inactivos [11]. La eliminación de metabolitos por orina en un pH básico puede teñir la orina de color verdoso.

El efecto adverso más importante del propofol es la depresión cardiovascular. Posee efectos vasodilatadores y puede producir efectos depresores de la contractilidad cardíaca y efecto cronotrope negativo. Estos efectos son mas manifiestos en pacientes con depleción del volumen

intravascular, y en pacientes ya hemodinámicamente inestables por vasodilatación o depresión miocárdica. Hay que tener en cuenta que estos factores hemodinámicos son muy comunes en el paciente séptico, por lo que el propofol no es el fármaco más adecuado para su administración IV continua en aquellos pacientes en shock séptico dependientes de altas dosis de catecolaminas.

La dosis recomendada de infusión oscila entre 1-5 mg/kg/h. Si se requiere un efecto inmediato es precisa la administración de un bolus inicial de entre 0,5-1 mg/kg administrado lentamente, a una velocidad no superior a 1mg/seg., para evitar hipotensiones indeseables.

La dosis máxima recomendada es de 5 mg/kg/h. Si no se consiguen los objetivos de sedación con esta máxima dosis se debe sustituir o asociar con otro sedante. El uso de altas dosis y por periodos superiores a 6-12 horas se ha asociado al llamado “Síndrome de infusión del propofol”, consistente en un cuadro de shock cardiogénico (disminución de la contracción miocárdica y trastornos de la conducción) junto con alteraciones metabólicas (acidosis láctica, hipertrigliceridemia) y/o rabiomilolisis [12]. Otra razón para considerar el fallo terapéutico al propofol es la presencia de hipertrigliceridemia. Cuando se administra este fármaco se debe valorar la cantidad de lípidos administrados por su vehículo de emulsión y ajustar por tanto los aportes nutricionales. Durante la administración de propofol se recomienda la monitorización rutinaria de los triglicéridos plasmáticos, al menos 2 veces por semana. Esta recomendación pasa a ser una exigencia en los pacientes sépticos donde son frecuentes las alteraciones del metabolismo lipídico [13].

1.1.3. Etomidate

Es uno de los inductores anestésicos intravenosos que produce menos alteraciones hemodinámicas, ya que induce mínimos efectos en la contractilidad cardiaca y en las RVS. Por tanto, es uno de los inductores de elección para la intubación urgente de los pacientes críticos. Durante la inducción anestésica puede producirse trismus, por lo que se recomienda su uso asociado a un bloqueante neuromuscular. El efecto adverso más relevante es la inhibición reversible de la enzima betahidroxilasa, necesaria para la transformación del 11-deoxicortisol al cortisol. Por tal motivo, no se recomienda su administración repetida o en infusión continua. Tras una dosis aislada este efecto inhibitor puede mantenerse entre 6 y 24 horas. Este factor debe tenerse en cuenta cuando se requiera la intubación de un paciente séptico, ya que puede interferir con la determinación posterior del cortisol o con la prueba de estimulación con ACTH. Por tal motivo, en aquellos pacientes donde esté prevista la realización de estas pruebas no debería emplearse el etomidate o diferir la determinación en al menos 12 horas después de su administración [14].

La dosis recomendada para la inducción anestésica durante la intubación es de 0,15-0,30 mg/Kg.

1.2 Fármacos analgésicos

Se incluyen en este grupo los AINES, el paracetamol y los opiáceos. Los AINES no se recomiendan en el paciente crítico séptico debido a sus potenciales efectos secundarios en la mucosa gástrica, función renal y plaquetas. El paracetamol quedaría limitado a aquellos pacientes con dolor leve o moderado, excluyendo aquellos pacientes que tengan alteración de la función hepática. Los opiáceos son los fármacos de elección para su uso combinado con sedantes en los pacientes sépticos en ventilación mecánica [15].

1.2.1. Morfina

Es uno de los opiáceos agonistas de menor liposolubilidad, lo que explica el retraso en alcanzar su máximo efecto en el SNC, 15 minutos, y su duración mayor, 3-6 horas después de una dosis. Se metaboliza en el hígado por vía de la glucuronidación a dos metabolitos activos que se acumulan en caso de insuficiencia renal. Uno de ellos, la morfina-3-glucurónido, puede tener efectos antiálgicos y el otro, morfina-6-glucurónido, puede acumularse y provocar efectos prolongados e impredecibles en pacientes con insuficiencia renal. Cuando se administra de forma intravenosa puede provocar hipotensión arterial al producir venodilatación y liberación de histamina. Puede administrarse tanto en dosis pautadas IV de 3-5 mg cada 4-6 horas o en infusión continua entre 1-5 mg/hora.

1.2.2. Fentanilo

Es 60 a 100 veces más potente que la morfina. Posee mayor liposolubilidad, lo que explica su rápido efecto, entre el 1° y 3° minuto, y su corta duración debida a su rápida redistribución. Sin embargo, cuando se administra de forma prolongada, puede acumularse en el tejido graso y por tanto modificarse su perfil farmacocinético a un opiáceo de mayor semivida que la morfina. Se metaboliza en el hígado, por lo que puede acumularse en pacientes con disfunción hepática. No tiene metabolitos activos. No libera histamina, proporcionando mayor estabilidad hemodinámica que la morfina. La dosis de infusión recomendada oscila entre 30-100 µg/h, y la dosis aislada entre 50-100 µg.

1.2.3. Alfentanilo

Es 10 veces más potente que la morfina y como el fentanilo también se caracteriza por su rápido efecto y corta vida media. Tiene menor volumen de distribución que el fentanilo, por lo que se acumula menos. Sin embargo al tener metabolismo hepático oxidativo, frecuentemente alterado en pacientes sépticos, puede acumularse y perder por tanto su teórica semivida corta. Por estas razones y por su mayor coste económico, su uso no se recomienda en este tipo de pacientes.

1.2.4. Meperidina

Aunque es un opiáceo muy usado en el control del dolor postoperatorio, ni sus perfiles farmacocinético y farmacodinámico, ni su perfil de seguridad justifican su uso en el paciente crítico ventilado. Se metaboliza a nivel hepático a metabolitos activos y potencialmente neurotóxicos que se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Es uno de los opiáceos, que usado por vía intravenosa, produce más alteraciones hemodinámicas, ya que libera histamina y produce vasodilatación y depresión de la contractilidad miocárdica. Su teórica ventaja, con relación a otros opiáceos, de no afectar el esfínter de Oddi, nunca se ha demostrado. La única justificación para mantener meperidina en la Unidad de Cuidados Intensivos es para el tratamiento y control de la tiritona postoperatoria o incluso en la tiritona relacionada con la sepsis. En estos casos la dosis a emplear es de 20-30 mg por vía intravenosa.

1.3 Fármacos analgésicos y sedantes

1.3.1. Remifentanilo

Es un derivado del fentanilo con el que comparte su misma potencia. Su estructura química incluye un enlace éster, por lo que es metabolizado por esterases plasmáticas inespecíficas y por tanto caracteriza su novedoso perfil farmacocinético y farmacodinámico. Su efecto máximo se consigue en menos de tres minutos y su efecto desaparece en pocos minutos, independientemente de la duración de su infusión y de la existencia de disfunción hepática y/o renal. Uno de sus metabolitos es activo, pero a una actividad 1/4.600, por lo que sus implicaciones clínicas son casi irrelevantes, incluso en situaciones de insuficiencia renal donde este metabolito puede acumularse [16].

Este perfil permite su uso a dosis altas con lo que a sus efectos analgésicos se unen los efectos sedantes, sin el riesgo de acumulación. Sólo un 30% de los pacientes suelen requerir otro sedante a dosis bajas para conseguir los objetivos de sedo-analgnesia [17].

La dosis recomendada oscila entre 0,5 y 6 µg/kg/h como analgésico y de 6-12 µg/kg/h como pauta de sedoanalgesia.

1.3.2. Ketamina

Es un derivado de la fenciclidina que produce anestesia disociativa. Tiene efectos analgésicos, incluso a dosis menor que la dosis sedante. Se metaboliza en el hígado por vía oxidativa a metabolitos inactivos. Su semivida es de 2 a 3 horas, que puede prolongarse cuando se administra en infusión continua o en situaciones de insuficiencia hepática.

A diferencia del resto de sedantes, produce la activación del sistema simpático, aumentando por tanto la frecuencia cardiaca, las RVS y produciendo broncodilatación. Aunque tiene un efecto inotrópico negativo, la estimulación simpática contrarresta este efecto deletéreo, salvo en aquellos

pacientes que se encuentran en situación de shock cardiogénico refractario a catecolaminas.

Existen estudios que demuestran la utilidad de ketamina en infusión continua, combinada con benzodiazepinas, para la sedoanalgesia en pacientes críticos hemodinámicamente inestables, consiguiéndose una buena calidad de sedoanalgesia y una reducción de la dosis de catecolaminas. Sin embargo, la mayor utilidad de la ketamina en el paciente crítico séptico es como inductor anestésico para la secuencia de intubación urgente, como una alternativa al etomidate [14]. También es útil como analgésico para procedimientos puntuales. La dosis habitual es 0,5-0,7 mg/kg buscando un efecto analgésico, 1-1,5 mg/kg como inductor anestésico y 0,7-3 mg/kg/h para su infusión continua.

1.3.3. Alfa-2 agonistas

Son la clonidina y la dexmedetomidina. Desafortunadamente, en España no está disponible la presentación parenteral de estos fármacos. Entre sus múltiples utilidades destacan su empleo para el control de la tolerancia y privación a otros sedantes [18]. Estos fenómenos son relativamente frecuentes en pacientes con necesidades de sedoanalgesia mayores de 5 días. En estos casos el uso de clonidina oral podría ser de utilidad. No se recomienda su uso en pacientes con necesidad de catecolaminas y con bradicardia o bloqueos AV. Otros efectos secundarios adversos son la disminución del peristaltismo intestinal y la sequedad de boca. La dosis de clonidina oral para la tolerancia o privación es de 300 µg/4-6 horas.

3. Selección de fármacos en el paciente séptico

Los sedantes, como muchos fármacos, pueden producir efectos en el sistema inmune y por tanto influir en la respuesta del individuo ante una infección. *In vitro*, se han demostrado efectos en la respuesta de los linfocitos, en la función de los neutrófilos, y en la producción de citoquinas y radicales libres. En un estudio experimental sobre ratas endotoxémicas la administración precoz de propofol redujo la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-10) y disminuyó la mortalidad de las ratas tratadas [19]. También se ha sugerido que el propofol puede inhibir selectivamente la iNOS y por tanto tener una particular utilidad en los pacientes sépticos [20]. Otros estudios experimentales han sugerido que los bacteriostáticos añadidos al propofol también pueden influir. El EDTA podría beneficiar por sus efectos quelantes del hierro, y sin embargo los bisulfitos añadidos al propofol podrían aumentar la peroxidación lipídica y aumentar la producción de radicales libres [21].

Sin embargo, estos interesantes efectos inmunomoduladores actualmente no se han traducido en estudios clínicos que demuestren que el uso específico de algún sedante o analgésico tenga impacto en la supervivencia de los pacientes sépticos en ventilación mecánica. Paradójicamente, en los escasos estudios clínicos publicados, los hallazgos han sido contradictorios. En un estudio comparativo en pacientes postquirúrgicos que recibieron propofol o midazolam durante 48 horas, se observó una elevación de las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1b, IL-6) en los pacientes que habían recibido propofol y un descenso en los que habían recibido midazolam. La producción de IL-8 se redujo en ambos grupos, y la de interferon-gamma aumentó en los que recibieron propofol [22].

Por todo esto, y hasta que no aparezcan estudios clínicos más concluyentes, la selección de la pauta de sedoanalgesia en el paciente séptico se ha de basar en criterios diferentes a los de sus potenciales efectos terapéuticos. No existe el fármaco ideal para todos los pacientes y para todas las circunstancias [23]. El grado de profundidad de la sedación y el tipo o combinación de fármacos debe ser individualizado y reevaluado periódicamente dependiendo de la indicación de la sedoanalgesia, de la situación clínica del paciente, de la presencia o no de fallo multiorgánico, de los potenciales efectos secundarios y de la respuesta observada en el paciente. La pauta de sedoanalgesia debe ser diferente en paciente séptico, sin otra patología, que ha sido sometido a una cirugía de la causa de su sepsis y que sea prevista una rápida extubación, a la de un paciente séptico con fallo renal, o a la de un paciente en situación de shock, con SDRA y con necesidad por tanto de sedoanalgesia prolongada y probablemente en grados profundos.

Debe existir un protocolo de administración inicial que pueda modificarse de acuerdo a la evolución del paciente. Este protocolo de selección debería estar basado en dos principios básicos: confort y seguridad del paciente, y que la estrategia usada no limite posteriormente el inicio de las

desconexiones o la extubación de los pacientes [9]. En las Tablas I y II se sugiere un protocolo de selección de fármacos:

Tabla I: Sedoanalgesia de duración corta e intermedia (menos de 5 días)

1. **Propofol (máxima dosis 5 mg/kg/h) + morfina (1-3 mg/hora)**. Excepto:
Contraindicaciones propofol (shock, inestabilidad hemodinámica, hipertrigliceridemia)
Contraindicaciones morfina (insuficiencia renal, asmáticos)
2. **Remifentanilo (3-12 µg/kg/h)** en pacientes donde la analgesia sea el pivote fundamental del régimen de sedoanalgesia, como en los postquirúrgicos o politraumatizados
3. **Remifentanilo (3-12 µg/kg/h)** en pacientes con contraindicación a la asociación propofol-morfina

Tabla II: Sedoanalgesia de larga duración (más de 5 días)

1. **Midazolam (hasta 0,23 mg/kg/h) + Fentanilo (25-100 µg/h)**. Cambio secuencial a propofol-morfina o remifentanilo, 2 o 3 días antes de la probable extubación
2. **Propofol (máxima dosis 5 mg/kg/h) + Morfina (1-3 mg/h)**. En pacientes con necesidades frecuentes de reevaluación neurológica y en ausencia de las contraindicaciones anteriormente expuestas

4. Monitorización

Tanto la ausencia de control de la sedoanalgesia, como la excesiva profundidad de la sedación son perjudiciales para los pacientes. Se ha demostrado que el control del dolor postoperatorio es un factor determinante en la tasa de infecciones de la herida quirúrgica, adquiriendo la misma consideración que el mantenimiento de un adecuado volumen intravascular o que la normotermia [24]. El dolor, la ansiedad y la agitación no controlada, provocan una respuesta neurohormonal que puede producir un aumento de la mortalidad de los pacientes [25].

La administración continua de fármacos analgésicos y sedantes, teóricamente es la forma más adecuada, ya que además de requerir menor carga asistencial impide la aparición de fases de infrasedación. Sin embargo esta administración no está exenta de riesgos. Como demostraron Kollef y col. [26], el uso de sedantes y analgésicos en perfusión continua puede provocar un mayor tiempo de ventilación mecánica, una mayor estancia en la UCI y en el hospital y un mayor número de reintubaciones. Sin embargo, la mejor conclusión que podemos obtener de este estudio prospectivo y observacional, es que la administración de estos fármacos de una forma no estandarizada, sin control de la profundidad de la sedación y con fármacos no apropiados tiene más peligros que ventajas. Posteriormente, estos mismos autores [27], demostraron que cuando se aplica un protocolo de administración consensuado con la enfermería, con control de la profundidad de la sedación y con fármacos más apropiados, se reduce el tiempo de ventilación mecánica de 117 a 56 horas, la estancia en UCI de 7,5 a 5,7 días, el número de traqueotomías del 13% al 6% y la estancia hospitalaria de 20 a 14 días. Similares resultados se han observado en otros estudios. En una UCI noruega [28], el seguimiento de los médicos y enfermeras de un simple protocolo de sedoanalgesia provocó un descenso del tiempo de ventilación de 2,1 días, y un descenso de la estancia en UCI de 1 día.

Actualmente las escalas son los instrumentos más frecuentemente usados para la monitorización de la profundidad de la sedoanalgesia (Tabla III). Sin embargo estas escalas tienen sus limitaciones. Las escalas de evaluación del dolor como la VAS (escala visual analógica: donde 0 es ausencia de dolor, y 10 el peor dolor imaginable) sólo son aplicables en pacientes en grados de sedación poco profundos. En los casos de sedación profunda hay que recurrir a detectar gestos de dolor o a detectar cambios hemodinámicos relacionados con la administración de opiáceos. Las escalas de sedación son subjetivas, intermitentes, a veces interrumpen el descanso del paciente y en ocasiones valoran respuestas al dolor más que el grado de sedación. Además su utilidad es muy limitada en los grados profundos de sedación. Dentro de los sistemas de monitorización objetiva destaca el índice bispectral (BIS), que valora de forma continua los cambios del EEG y aporta una medida numérica del grado de sedación, desde 0 (silencio eléctrico) hasta 100 (despierto). El uso del BIS supone un gran avance en la monitorización continua de aquellos pacientes que necesitan una sedación profunda y durante el bloqueo neuromuscular. Así, por ejemplo, cuando se busque una sedación profunda, la administración de sedantes para conseguir un BIS de 50-60 sería suficiente [29]. Además, el BIS puede aportar información objetiva de la analgesia en el paciente sedado. El dolor puede provocar aumento de la actividad muscular de los músculos frontales y estas señales eléctricas musculares pueden modificar el registro basal del BIS y alertarnos de la presencia de dolor.

Tabla III: Escalas para monitorizar la sedación en UCI

Escala de sedación de Ramsay

1. Paciente ansioso y agitado
2. Paciente colaborador, orientado y tranquilo
3. Paciente dormido, que obedece a órdenes
4. Paciente dormido, con respuestas a estímulos auditivos intensos
5. Paciente dormido, con respuestas mínimas a estímulos
6. Paciente dormido, sin respuestas a estímulos

Escala SAS de sedación-agitación (Riker)

- [7] Agitación peligrosa, peligro de retirada de catéteres, tubos, etc.
- [6] Muy agitado, muerde el tubo, requiere sujeción mecánica
- [5] Agitado, se calma con instrucciones verbales
- [4] Tranquilo y colaborador
- [3] Sedado, despierta al estímulo auditivo intenso
- [2] Muy sedado, despierta ante estímulos físicos, no responde a instrucciones verbales
- [1] Excesivamente sedado, sin respuesta a estímulos intensos

Escala RASS de sedación-agitación (de Richmond)

- [+4] Combativo. Ansioso, violento
- [+3] Muy agitado. Intenta retirarse los catéteres, el tubo orotraqueal, etc.
- [+2] Agitado. Movimientos frecuentes, lucha con el respirador
- [+1] Ansioso. Inquieto, pero sin conducta violenta ni movimientos excesivos
- [0] Alerta y tranquilo
- [-1] Adormilado. Despierta a la voz, mantiene los ojos abiertos más de 10 seg.
- [-2] Sedación ligera. Despierta a la voz, no mantiene los ojos abiertos más de 10 seg.
- [-3] Sedación moderada. Se mueve y abre los ojos a la llamada, no dirige la mirada
- [-4] Sedación profunda. No responde a la voz, abre los ojos a la estimulación física
- [-5] Sedación muy profunda. No respuesta a la estimulación física

La monitorización del grado de sedación es fundamental para determinar, asegurar y reevaluar los objetivos de sedoanalgesia e impedir que estas pautas eviten o retrasen el inicio de las desconexiones o la extubación cuando el paciente teóricamente está en situación clínica de ser extubado. Junto a esta monitorización pueden emplearse otras estrategias, no excluyentes, que cada Servicio de Medicina Intensiva debe aplicar de acuerdo a sus características, al personal y a la monitorización disponible. Una de ellas es la utilización de pautas de sedoanalgesia secuencial, con cambio a pautas con fármacos sin poder acumulativo cuando se observe la buena evolución del paciente. Otra es la interrupción diaria de la medicación hasta el despertar del paciente. Kress y col.

[30], en un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, sobre 128 pacientes ventilados mecánicamente, demostraron que en el grupo de intervención (interrupción diaria hasta el despertar), se redujo el tiempo de ventilación mecánica en 2,5 días, la estancia en UCI y hospitalaria en 3,5 días y se redujo la realización de pruebas diagnósticas para evaluar el estado neurológico del 27% al 9%.

5. Bloqueo neuromuscular

En ocasiones, además de fármacos sedantes y analgésicos, es necesario el uso de bloqueantes neuromusculares (BNM). Estos fármacos forman parte del arsenal farmacológico para facilitar la intubación orotraqueal. En este punto, y debido a las múltiples contraindicaciones de la succinilcolina en el paciente séptico, el fármaco más recomendable es el rocuronio a dosis de 0,6 a 0,9 mg/kg. A veces, los BNM son necesarios para adaptar de forma puntual a la ventilación mecánica, o para la realización de técnicas como la broncoscopia, traqueostomía etc. En ocasiones hay que recurrir a la infusión continua para adaptar a pacientes a modalidades ventilatorias en las que la sedoanalgesia profunda no es suficiente [31]. Cuando el paciente se encuentra adaptado a la ventilación mecánica, con las dosis de sedoanalgesia recomendadas, no está justificado el uso de BNM con el objetivo de disminuir el consumo de oxígeno. Aunque los BNM son habitualmente usados como último recurso para adaptar a los pacientes con SDRA a la ventilación mecánica, un reciente estudio sugiere que su uso precoz en pacientes ventilados por SDRA puede evitar la progresión de la inflamación y el daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica [32].

5.1 Fármacos

Según su mecanismo de acción, los BNM se dividen en despolarizantes y no despolarizantes. Actualmente no hay ninguna justificación para el uso de los primeros, succinilcolina, en el paciente séptico. Existen 2 grupos farmacológicos de BNM no despolarizantes, los esteroideos (vecuronio y rocuronio) y las benzilisoquinoleínas (atracurio, cisatracurio y mivacurio) [33].

5.1.1. Vecuronio

Es un BNM esteroideo de vida media intermedia. Su inicio de acción es a los 3 minutos y sus efectos finalizan a los 30-40 minutos. Se une pobremente a las proteínas, tiene un alto volumen de distribución y se metaboliza en el hígado a metabolitos activos que se eliminan por riñón. Por tanto, sus efectos se prolongan en pacientes con disfunción hepática y/o renal. Carece de efectos hemodinámicos indeseables y no libera histamina. La dosis recomendada es de 0,05-0,12 mg/kg. No está recomendado su uso en infusión continua.

5.1.2. Rocuronio

Desde el punto de vista farmacocinético tiene un perfil muy similar al anterior, encuadrándose en el grupo de BNM de semivida intermedia. El rocuronio tiene metabolismo hepático y eliminación hepato-biliar, un 20% puede eliminarse por vía renal sin metabolización, por tanto su acción se puede prolongar en situaciones de fallo hepático y/o renal. Desde el punto de vista farmacodinámico el rocuronio es aproximadamente 5-6 veces menos potente que el vecuronio, lo que explica su mayor rapidez de acción. Tras una dosis de 2xED95 (0,6 mg/kg) se consigue un efecto paralizante muy rápido, equiparándose a la rapidez de la succinilcolina, pero con un efecto más prolongado, de hasta 30-40 minutos. Su rapidez de acción permite su utilización en la secuencia rápida de inducción-intubación de pacientes críticos. El rocuronio, por su estructura esteroidea, tiene baja capacidad de liberación directa de histamina y no suele producir alteraciones hemodinámicas relevantes. Cuando se emplea a dosis altas, más de 2xED95, y administrada en pocos segundos, tiene un discreto efecto vagolítico, lo que puede producir aumentos de la frecuencia cardíaca. Las dosis recomendadas son de 0,6-0,9 mg/kg para la inducción, y de 0,2-0,6 mg/kg/h para infusión.

5.1.3. Atracurio

Es una benzilisoquinoleína de vida media intermedia. Su acción es a los 3 minutos y sus efectos permanecen alrededor de 30 minutos. Se metaboliza por esterases plasmáticas y por degradación

espontánea (degradación de Hoffman) dependiente del pH y de la temperatura sanguínea. Estas características farmacocinéticas no se alteran en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Se metaboliza a 2 metabolitos inactivos pero potencialmente tóxicos que se acumulan en casos de insuficiencia renal. Uno de ellos, el laudanósido, tiene toxicidad neuronal y el otro, acrilato, experimentalmente puede producir hepatotoxicidad. Su administración en forma de bolus puede liberar histamina y por tanto producir hipotensión. La dosis recomendada de infusión es de 0,4-1 mg/kg/h.

5.1.4. Cisatracurio

Es uno de los 10 estero-isómeros del atracurio, con el que comparte las mismas características farmacocinéticas. A dosis equipotentes tiene un discreto retraso en su pico de acción y una duración más prolongada que el atracurio. Mantiene el resto de las características farmacocinéticas del atracurio, incluyendo su metabolización órgano independiente. Su inactivación es sobre todo por degradación tipo Hoffman, teniendo menos relevancia su metabolismo por esterases plasmáticas. Hasta un 10% como máximo puede eliminarse por riñón sin metabolizar. Desde el punto de vista farmacodinámico es donde este fármaco, al ser tres veces más potente, adquiere grandes diferencias sobre su predecesor. Al necesitarse menos dosis para alcanzar el mismo efecto bloqueante, libera menos histamina que el atracurio y por tanto provoca menos cambios hemodinámicos histamino-dependientes y produce menos metabolitos potencialmente tóxicos [34]. Las dosis recomendadas son de 0,10-0,15 mg/kg como inducción y de 0,06-0,18 mg/kg/h para infusión continua.

5.1.5. Mivacurio

Es el BNM no despolarizante de vida media más corta; sin embargo, al ser metabolizado por la pseudocolinesterasa plasmática, su vida media se puede alargar en el paciente crítico. Su inicio de acción es similar a los anteriores y libera histamina. Por estas razones no tiene indicación en el paciente crítico séptico [35].

5.2 Monitorización de los BNM

Como ocurre con todos los fármacos, los BNM se han de administrar a la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible. Las dosis enumeradas anteriormente son orientativas y pueden variar de forma importante entre los pacientes críticos, más aún en el paciente séptico donde son frecuentes alteraciones en el volumen de distribución, metabolismo y eliminación de los BNM, así como la existencia de alteraciones hidroelectrolíticas e interacciones con otros fármacos que pueden influir en el bloqueo neuromuscular. Por este motivo la monitorización de los BNM es importante para conseguir los efectos buscados y evitar complicaciones. Dentro de las potenciales complicaciones de los BNM destacan la producción de parálisis. La aparición de parálisis de corta duración, de horas a pocos días, refleja una acumulación del BNM o de sus metabolitos con persistencia de sus efectos una vez suspendida su administración [36]. Esta complicación podría ser evitable con una correcta monitorización durante su administración. Sin embargo hay otro tipo de parálisis, impredecible en su aparición y de carácter más grave, ya que produce cuadros prolongados, de hasta varios meses de duración, de tetraparesias flácidas que dificultan la desconexión del paciente del respirador y provocan largas estancias en la UCI. Aunque la patogenia de estas complicaciones no se conoce, el exceso de bloqueo neuromuscular probablemente somete al músculo a una profunda denervación farmacológica y le hace más vulnerable a otros factores miotóxicos y por tanto a la aparición de estas graves miopatías [37, 38]. La monitorización del bloqueo neuromuscular al mínimo nivel de profundidad indispensable puede disminuir de forma importante la incidencia de estas complicaciones [39].

El método más recomendado para valorar la profundidad del bloqueo durante la administración de los BNM es el tren de 4 (TOF). Consiste en la aplicación con un neuroestimulador de 4 estímulos eléctricos supramáximos con intervalos de 0,5 seg. sobre un nervio periférico [40, 41]. En condiciones normales este estímulo produce 4 contracciones iguales en la zona muscular dependiente del nervio estimulado. En presencia de BNM y según el grado de bloqueo producido se observan 4 respuestas decrecientes, o la progresiva desaparición de las respuestas, con presencia de 3 (75% de bloqueo), 2 (80%), 1 (90%) o ninguna (más de 90% de bloqueo). En caso de observar las 4 respuestas decrecientes o con agotamiento, la amplitud de la cuarta respuesta con relación a la primera se conoce como relación T4/T1. Cuando la relación T4/T1 es mayor del 90% prácticamente

no existe bloqueo residual. La valoración de las respuestas al TOF puede realizarse de forma visual, táctil o con el uso de dispositivos que nos informen gráficamente del número de respuestas y de la relación T4/T1. La valoración visual y táctil pierde sensibilidad, sobre todo para discernir el agotamiento cuando se objetivan las cuatro respuestas. Los dispositivos tipo mecanogramas o electromiogramas son relativamente engorrosos para usarlos en las UCI. En cambio los acelerogramas, tipo TOF-GUARD®, o TOF-WATCH® son más sencillos y objetivos para valorar las mencionadas respuestas y probablemente son los monitores-neuroestimuladores de elección. La mayoría de los autores coinciden en la recomendación de estimular el nervio cubital valorando las respuestas en el aductor corto del pulgar. Para conseguir una adecuada estimulación del nervio cubital es importante que la zona de monitorización esté muy seca, sin edema, y a una temperatura mayor de 32 grados, por lo que es recomendable elevar el brazo y mantenerlo protegido de la temperatura exterior. Los electrodos del neuroestimulador deben situarse en el lado interno de la muñeca, el distal a 1 cm del punto donde el pliegue proximal de flexión cruza el lado radial del tendón del flexor superficial de los dedos. El proximal se colocará a 2-3 cm del distal, en el recorrido del cubital [40]. El cambio de electrodos se debería realizar cada 12 horas.

Habitualmente el uso de BNM de forma continua en el paciente séptico queda limitado a la adaptación a la ventilación mecánica de pacientes con SDRA, por lo que el grado de bloqueo neuromuscular que se debe buscar es el mínimo grado que permita esta adaptación. Aunque no existen trabajos publicados en este sentido, la experiencia muestra que un mínimo grado de bloqueo, 3 respuestas al TOF o incluso 4 con una relación T4/T1 menor del 25%, es suficiente [42]. Probablemente la administración de menor cantidad de BNM y el mantenimiento de niveles de bloqueo poco profundos incida en la disminución de los efectos secundarios en los que están implicados estos fármacos. Hay que recordar que muchos pacientes sépticos están tratados con esteroides y tienen alteraciones neuromusculares, lo que les hace más susceptibles a esta potencial toxicidad de los BNM. Aunque se ha sugerido que los esteroides aumentan más la toxicidad de los BNM esteroideos que la de las benzolisquinoleinas, esto nunca se ha demostrado.

Cuando se usa este tipo de fármacos se requiere una serie de garantías mínimas, como el asegurar en todo momento la vía aérea y la ventilación del paciente, una profunda sedación y analgesia, y extremar la profilaxis de la trombosis venosa profunda y en los cuidados de córneas, piel y decúbitos. No se debe olvidar el riesgo de enmascaramiento clínico de ciertas situaciones que pueden surgir durante su empleo, como la aparición de nuevos problemas neurológicos, como convulsiones, el desarrollo de fiebre o las catástrofes abdominales.

Tabla IV: Dosis recomendadas de fármacos sedantes, analgésicos y bloqueantes neuromusculares en el paciente crítico

Fármaco	Dosis aislada y de inducción	Dosis en infusión continua
Midazolam	0,05-0,15 mg/kg	0,05-0,23 mg/kg/h
Propofol	0,5-1 mg/kg	0,5-5 mg/kg/h
Etomidate	0,15-0,3 mg/kg	No indicado
Ketamina	0,5-1,5 mg/kg	0,7-3 mg/kg/h
Remifentanilo	No indicado	3-12 mcg/kg/h
Morfina	3-5 mg	1-5 mg/h
Fentanilo	50-100 mcg	30-100 mcg/h
Vecuronio	0,05-0,12 mg/kg	No indicado
Rocuronio	0,3-0,9 mg/kg	0,2-0,6 mg/kg/h
Atracurio	0,4-1 mg/kg	0,4-1 mg/kg/h
Cisatracurio	0,1-0,15 mg/kg	0,06-0,18 mg/kg/h

6. Bibliografía

1. Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32 (Supl.): S548-S553.
2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human

- activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
3. Chamorro C, Romera MA, Silva JA. Importancia de la sedoanalgesia en los pacientes en ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2003; 1(Supl): 2-4.
 4. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17:843-862.
 5. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 619-626.
 6. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346: 145-147.
 7. Chamorro C, Romera MA, Estechea MA et al. Sedación en Cuidados Intensivos. Nuevos fármacos para nuevas tendencias. *Med Intensiva* 1994; 18: 164-172.
 8. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S et al. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesics and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 676-684.
 9. Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva* 2004; 2 (Supl. 3): 1-4.
 10. Chamorro C, Romera MA, Márquez J et al. Therapeutic failure with midazolam in the sedation of critical patients. A definition proposal. *Intensive Care Med* 2004; 30 (Supl. 1): S177.
 11. McKeage K, Perry CM. Propofol. A review of its use in Intensive Care Sedation of adults. *CNS Drugs* 2003; 17: 235-272.
 12. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC et al. Long term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357: 117-118.
 13. Conejero R, García de Lorenzo A, Acosta J et al. Sedación en Cuidados Intensivos: comparación de las concentraciones de propofol al 1% y al 2%. *Med Intensiva* 1999; 23: 114-119.
 14. Chamorro C, Borrallo JM, Pardo C et al. Insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes con shock séptico. *Med Intensiva* 2004; 28: 480.
 15. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit. *Drugs* 2003; 63: 755-767.
 16. Cohen J, Royston D. Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 227-231.
 17. Chamorro C, Márquez J, Pardo C. Indicaciones del remifentanilo en la sedoanalgesia del paciente ventilado. *Med Intensiva* 2003; 1 (Supl.): 25-28.
 18. Chamorro C, Romera MA, Martínez-Melgar JL. Sedación y analgesia de pacientes críticos en ventilación mecánica. ¿Tienen utilidad los alfa-2 agonistas?. *Med Intensiva* 1999; 23: 59-61.
 19. Taniguchi T, Kanakura H, Yamamoto K. Effects of posttreatment with propofol on mortality and cytoquine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2002; 30: 904-907.
 20. Mikawa K, Nishina K, Kodama S et al. Propofol attenuates diaphragmatic dysfunction induced by septic peritonitis in hamster. *Anesthesiology* 2001; 94: 652-660.
 21. Marik PE, Zaloga GP. Therapeutic sedation: Has its time come?. *Crit Care Med* 2002; 30: 949-952.
 22. Helmy SAK, Al-Attiyah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001; 56: 4-8.
 23. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS et al. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (Supl.): S554-S561.
 24. Akca O, Melischek M, Scheck T et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999; 354: 41-42.
 25. Anand KGS, Phil D, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326: 1-9.
 26. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-548.
 27. 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: 2609-2615.
 28. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H et al. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002; 321: 1386-1388.
 29. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J et al. Use of continuous bispectral EEG monitoring

- to asses depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1294-1298.
30. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-1477.
 31. Estecha MA, De La Cruz CA, Chamorro C et al. Uso racional de los bloqueantes neuromusculares en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 1995; 19: 371-378.
 32. Gannier M, Roch A, Forel JM et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32: 113-119.
 33. Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Nuevos bloqueadores neuromusculares. *Med Intensiva* 2001; 25: 340-343.
 34. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ et al. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cis-atracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1996; 76: 382-388.
 35. Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-drugs. Use and misuse in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2001; 17: 925-942.
 36. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA et al. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992; 327: 524-528.
 37. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22: 884-893.
 38. Rudis MI, Guslist BJ, Peterson EL et al. Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1749-1756.
 39. Frankel H, Jeng J, Tilly E et al. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standars in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62: 503-506.
 40. Viby-Mogensen J. Monitoring neuromuscular function in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993; 19: S74-S79.
 41. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30: 142-156.
 42. Chamorro C, Romera MA, Borralló JM et al. Nivel mínimo de bloqueo neuromuscular en pacientes críticos durante el uso de bloqueantes neuromusculares. *Med Intensiva* 1996; 20 (Supl. 1): 347A.

Carlos Chamorro Jambrina
Hospital Puerta de Hierro, Madrid
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Enero 2005.

Palabras clave: Sepsis grave, Sedación, Analgesia, Bloqueantes neuromusculares, Escalas de sedación, Protocolos de sedación, Cuidados Intensivos.

Busque en REMI con Google: