

ANALGESIA, SEDACION Y RELAJACION EN EL PACIENTE CRITICO

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Carlos Lovesio y Hugo Mécoli, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

INTRODUCCIÓN

A pesar de los esfuerzos destinados a proveer un ambiente humanizado para los pacientes críticos, hasta el 75% de los mismos presentan episodios de agitación durante su estadía en Terapia Intensiva, y un porcentaje semejante refiere recuerdos no placenteros de su experiencia en UTI, incluyendo dolor, privación de sueño, ansiedad, pesadillas y alucinaciones. Todas estas experiencias se asocian con el desarrollo del Síndrome de estrés postraumático. En adición, la agitación se asocia con frecuencia con la remoción inadvertida de tubos endotraqueales o de sondas y catéteres, y se asocia con aumento de la morbilidad. El delirio, un contribuyente frecuente de la agitación en UTI, es común y difícil de diagnosticar en los pacientes críticos. Su incidencia varía desde el 30% luego de la cirugía cardíaca hasta el 87% en los pacientes en unidades de terapia intensiva médicas.

Los agentes sedantes y analgésicos se encuentran entre las drogas más comúnmente utilizadas en medicina intensiva. El objetivo principal de su empleo consiste en lograr una mejoría o desaparición del dolor y de la ansiedad y en la obtención de sueño. Los sedantes y analgésicos tienen otra serie de efectos beneficiosos, además de los derivados de su indicación primaria (Tabla 1). Los mismos pueden producir amnesia de los eventos displacenteros. Pueden ser utilizados para controlar el delirio de UTI y para proteger al paciente de la autoagresión, de la agresión al equipo médico y a los equipamientos, así como del retiro involuntario de tubos o curaciones. El control farmacológico de la mecánica respiratoria puede mejorar la tolerancia al ventilador y disminuir la actividad muscular inadecuada del paciente, además de permitir la tolerancia a la hipercapnia permisiva. También permite evaluar la mecánica respiratoria. Los analgésicos y sedantes pueden disminuir la presión intracraneana elevada reduciendo la agitación y el estímulo simpático. Pueden reducir la hipertensión, y el empleo adecuado de los mismos contribuye a reducir la inestabilidad circulatoria. La reducción en el consumo de oxígeno puede disminuir los requerimientos cardíacos en pacientes con síndrome de bajo gasto. Algunos de estos beneficios secundarios, en particular los efectos sobre el aparato respiratorio y la presión intracraneana, pueden ser incrementados si el paciente es tratado con relajantes musculares.

Los agentes sedantes, analgésicos, y bloqueantes neuromusculares tienen una serie de efectos indeseables (Tabla 1), especialmente si se utilizan en altas dosis o por tiempos prolongados. Estos efectos incluyen la depresión circulatoria, tanto por vasodilatación como por depresión miocárdica, la depresión no deseada del estímulo respiratorio, la inactividad y la atrofia muscular, la miopatía necrotizante, el íleo paralítico con constipación o pseudoobstrucción intestinal, múltiples alteraciones endocrinas e inmunes, problemas surgidos de la inactividad tales como las úlceras por decúbito, la retención de secreciones y la trombosis venosa, y problemas de acumulación de drogas y sus metabolitos, con signos de tolerancia, dependencia o abstinencia.

Tabla 1.- Efectos beneficiosos e indeseables comunes a las drogas analgésicas, sedantes y bloqueantes neuromusculares.

Efectos beneficiosos	Efectos desfavorables
Confort, analgesia y ansiolisis	Depresión respiratoria
Amnesia	Depresión circulatoria
Recuperación de la patente sueño-vigilia	Inactividad y atrofia muscular
Mejoría de la sincronía paciente-ventilador	Miopatía paralítica
Mejoría de la oxigenación	Ileo paralítico y constipación
Tolerancia a la hipercapnia permisiva	Supresión endocrina
Reducción de la VCO ₂	Inmunosupresión
Reducción de la presión intracraneana	Ulceras por decúbito y trombosis venosa
Reducción de la hipertensión y la inestabilidad circulatoria	Retención de secreciones respiratorias
Permiten evaluar la mecánica respiratoria	Acumulación, dependencia y abstinencia

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El dolor es una sensación displacentera asociada a un daño tisular actual o potencial, o descrita en términos relacionados con tal daño. En definitiva, el dolor es una percepción subjetiva compleja de un estímulo nocivo, real o imaginario. Debido a que se trata de un fenómeno subjetivo, el dolor no es cuantificable, y por lo tanto difícil de apreciar para aquéllos entrenados en los análisis concretos.

Para los fines del presente capítulo solamente se hará referencia al dolor agudo, definido como “la compleja constelación de experiencias displacenteras sensoriales, perceptivas y emocionales y las respuestas asociadas de tipo autonómico, fisiológico y de conducta, provocada por la injuria, enfermedad aguda o disfunción orgánica con o sin daño morfológico” (Bonica J.). En forma característica, el dolor agudo presenta síntomas precisos y bien localizados. En los pacientes críticos, el dolor es causado por una serie de estímulos nocivos incluyendo trauma, cirugía, inflamación, o dispositivos de control o procedimientos terapéuticos necesarios para el cuidado (tubos de tórax, aspiración endotraqueal, colocación de vías). El dolor agudo habitualmente es autolimitado, o desaparece en días o semanas con tratamiento adecuado.

Un hecho de particular importancia es la repercusión fisiológica del dolor. El dolor agudo severo se encuentra asociado en forma característica con una respuesta del sistema nervioso simpático. La misma se manifiesta por un aumento de la presión arterial diastólica y sistólica, de la frecuencia cardíaca, del volumen minuto cardíaco y por vasoconstricción periférica. La tensión del músculo esquelético aumenta, mientras que la movilidad del músculo liso del aparato digestivo disminuye. Se produce una disminución de la capacidad vital y de la capacidad residual funcional, con un aumento del shunteo pulmonar e hipoxemia, lo cual, asociado al aumento de los requerimientos metabólicos tisulares genera una situación de deuda de oxígeno. La pupila se dilata y se observa sudoración y piloerección. Obviamente, este estado aumenta las demandas metabólicas, cardíacas y respiratorias, siendo necesaria su supresión para evitar mayor deterioro fisiológico en un paciente crítico.

El manejo inadecuado del dolor agudo puede producir un complejo sintomático característico. Se desarrolla un círculo vicioso de dolor, ansiedad, angustia, hostilidad, insomnio y falta de descanso emocional que puede dar origen al denominado “síndrome de terapia intensiva o psicosis de terapia intensiva“. El paciente presenta un severo deterioro psicológico que lo invalida para cooperar en su recuperación.

Para comprender los distintos mecanismos involucrados en la producción de analgesia, es necesario tener un conocimiento de las vías fisiológicas del dolor. Las sensaciones dolorosas se originan en las terminales nerviosas nociceptivas de los nervios sensitivos. La lesión tisular, ya sea isquémica o traumática, libera mediadores inflamatorios celulares que producen edema local y estimulación neuronal. Los mediadores involucrados son la bradiquinina, la sustancia P, la histamina, la 5-hidroxitriptamina y las prostaglandinas.

El potencial de acción originado en las terminales nerviosas se dirige a través de los axones sensitivos hacia la médula espinal. La mayoría de las sensaciones dolorosas viajan a través de axones mielinizados finos ($A\alpha$) que transmiten los impulsos con rapidez, registrando un dolor intenso, inmediato y localizado. También se encuentran involucrados en la transmisión del dolor muchos axones pequeños no mielinizados (C), que debido a su lenta velocidad de conducción, producen una sensación difusa y más duradera.

Antes de entrar a la médula, las fibras asociadas con la nocicepción se bifurcan, alcanzan al ganglio dorsal, y penetran a la médula a través del asta posterior en la zona del tracto de Lissauer. Las neuronas sensitivas tienen sus cuerpos celulares en las astas posteriores y son bipolares. Dentro de la médula espinal se originan los tractos ascendentes, luego de múltiples sinapsis con interneuronas en las láminas próximas a la zona de entrada de los nervios. Otras fibras ascienden sin realizar sinapsis locales. Los tractos sensitivos se entrecruzan y llegan hasta el tálamo y la corteza, donde las señales transmitidas desde la médula son analizadas para establecer el área y las características del dolor.

El estímulo doloroso es reconocido en el cerebro cuando los niveles de estimulación excitatorios a nivel del asta posterior medular superan a los niveles inhibitorios. La sensación procesada en la médula espinal está muy modulada por las interneuronas, la mayoría de las cuales están bajo control cerebral directo. En efecto, a nivel del área gris periacueductal se localizan una serie de núcleos que dan origen a fibras descendentes que actúan como inhibitorias a nivel de las zonas medulares de multisinapsis. Dentro de las sustancias químicas neurotransmisoras inhibitorias se encuentran las encefalinas, que se unen a los receptores kappa y mu opioideos y producen una analgesia de nivel espinal. Otras aminas inhibitorias son la serotonina, el GABA y la norepinefrina. Aunque se consideró que los sistemas moduladores descendentes eran exclusivamente inhibidores a nivel espinal, estudios recientes han demostrado que la estimulación de sitios supraespinales también pueden facilitar la transmisión nociceptiva espinal.

El procesamiento consciente del estímulo doloroso involucra la integración de la información temporal y espacial proveniente de la corteza sensorial con la respuesta afectiva motivacional transmitida desde los lóbulos frontales y el sistema límbico. En el cerebro se integran varios eventos relacionados con la experiencia de dolor: a) percepción de la sensación consciente de un estímulo nocivo; b) el despertar debido a una sensación dolorosa; c) la respuesta emocional tal como el miedo al dolor; d) la decisión de como reaccionar al dolor; y e) la decisión de ignorar el

dolor. La percepción nociceptiva también produce una respuesta neuroendocrina, cuyos efectos ya fueron descriptos.

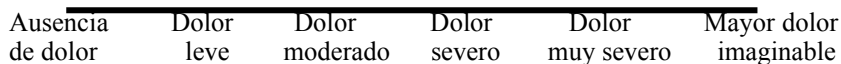
EVALUACIÓN DEL DOLOR

Existe poca literatura destinada específicamente a la evaluación del dolor en los pacientes internados en terapia intensiva. El indicador más adecuado de la magnitud del dolor es la propia expresión del paciente. Deben ser evaluados la localización, características, factores agravantes y productores de alivio, y la intensidad del dolor. La evaluación de la intensidad del dolor puede ser realizada con herramientas unidimensionales, tales como la escala de evaluación verbal, la escala visual analógica y la escala de evaluación numérica (Fig. 1). La escala visual analógica comprende una línea horizontal de 10 cm. con frases descriptivas en cada extremo, tales como “ausencia de dolor“ hasta “dolor severo“ o “dolor intolerable“. Las variaciones incluyen divisiones verticales o marcas numéricas. Aunque no ha sido específicamente evaluada en UTI, esta escala es utilizada con frecuencia en este ambiente. Los pacientes ancianos pueden tener dificultades con esta escala. La escala de evaluación numérica es una escala puntual de uno a diez y el paciente elige un número para describir el dolor, siendo el diez el valor de máximo dolor. Debido a que los pacientes pueden entender mejor esta escala, es que se utiliza con más frecuencia en los pacientes críticos.

Escala visual análoga



Escala de descripción verbal



Escala de relación numérica

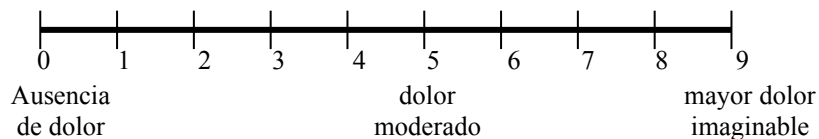


Fig. 1.- Escalas de evaluación del dolor.

Aunque el indicador más confiable de la intensidad del dolor es la propia información brindada por el paciente, los pacientes graves pueden ser incapaces de comunicar su nivel de dolor porque están sedados, anestesiados, o en ARM y recibiendo relajantes musculares. Los pacientes que no se pueden comunicar pueden ser evaluados a través de observaciones subjetivas de conductas relacionadas con el dolor (movimientos, expresión facial y postura) e indicadores

fisiológicos (frecuencia cardiaca, presión arterial y frecuencia respiratoria) y los cambios en estos parámetros luego de la administración de analgésicos.

EVALUACIÓN DEL NIVEL DE SEDACIÓN

Una medición objetiva del nivel de sedación resulta sumamente útil para evitar la administración inadecuada o excesiva de drogas sedantes en los pacientes críticos. La sedación prolongada luego de la discontinuación de estas drogas generalmente plantea problemas diagnósticos, y en ocasiones hace necesario el uso de métodos complementarios costosos que pueden ser innecesarios. La amplia variabilidad farmacocinética que existe en la población de pacientes, hace difícil el empleo de una metodología basada en la aplicación de dosis fijas de drogas. La única aproximación racional al problema de la administración de drogas analgésicas y sedantes en UTI es la estrategia de obtener una titulación dosis-efecto basada en una evaluación objetiva de los requerimientos de cada paciente en particular. El nivel de sedación ideal es aquel que provee un grado de sueño tal que el paciente pueda ser fácilmente despertado.

El nivel de conciencia es evaluado en forma rutinaria como parte del examen físico de los pacientes críticos. En un intento de proveer un medio más consistente y objetivo de evaluar el nivel de sedación, se han desarrollado varias escalas clínicas.

La escala de Ramsay (Tabla 2) fue desarrollado específicamente como un sistema para medir la sedación inducida por drogas. La escala provee una manera de medir el nivel de respuesta y de sueño de los pacientes en UTI. También se ha utilizado para la evaluación de los pacientes en el período postanestésico. Desafortunadamente, la agitación y la sobredación no son fácilmente evaluables con esta escala. Se considera como nivel deseable de sedación un nivel 2 a 3, o sea aquel en el cual el paciente está confortable y responde a los comandos. Manteniendo este nivel de sedación se minimiza la posibilidad de sedación prolongada o de depresión respiratoria luego de suspender la terapéutica. Durante los períodos de estimulación intensa (fisioterapia, aspiración de secreciones), este nivel de sedación puede ser insuficiente. Esta escala no resulta de utilidad en pacientes que reciben relajantes musculares. Para compensar esta deficiencia, se han desarrollado escalas que incorporan un score separado para individuos que reciben estas drogas.

La escala de sedación-agitación de Riker provee una aproximación a la conducta de los pacientes con tres niveles de severidad para la sedación, tres niveles para la agitación y un nivel para el paciente calmo y despierto (Tabla 3). La validez de la escala de Riker fue confirmada con otras escalas subjetivas y con un índice biespectral. También es la primera escala subjetiva que permite detectar cambios en el estado de sedación a través del tiempo.



Tabla 2.- Escala de sedación de Ramsay

<i>Nivel</i>	<i>Descripción</i>
Despierto	
1	Ansioso y o agitado
2	Cooperativo, orientado y tranquilo
3	Responde a comandos
Dormido	
4	Quieto, pero con respuesta satisfactoria a estímulo auditivo suave
5	Paciente quieto, sin respuesta al estímulo auditivo pero con respuesta al estímulo doloroso. Esto se considera sedación superficial. El paciente puede quedar con un control u observación relativos
6	Sin respuesta al estímulo doloroso. Esto es sedación profunda. Se debe controlar estrictamente la mecánica respiratoria. El paciente puede pasar en segundos a un estado de depresión respiratoria tardía

Tabla 3.- Escala de sedación-agitación de Riker

7	Agitación peligrosa	Intento de retiro del tubo endotraqueal o remoción de catéteres, agresión al personal, movimientos riesgosos, intentos de levantarse del lecho
6	Muy agitado	No se calma a pesar de frecuentes intentos verbales de fijar límites, requiere restricción física, muerde el tubo endotraqueal
5	Agitado	Ansioso o moderadamente agitado, intentos de sentarse, calma con la conversación
4	Calmo y cooperativo	Calmo, fácil de despertar, responde a los comandos
3	Sedado	Difícil de despertar, despierta con estímulos verbales intensos o dolorosos, sigue comandos simples
2	Muy sedado	Se despierta con el estímulo doloroso pero no se comunica ni sigue los comandos, se puede mover espontáneamente
1	No despertable	Ausencia de respuesta o respuesta mínima a los estímulos dolorosos, no se comunica ni sigue los comandos

Tabla 4.- Escala OAA/S.

<i>Respuesta</i>	<i>Lenguaje</i>	<i>Expresión facial</i>	<i>Ojos</i>	<i>Score</i>
Respuesta rápida al nombre en tono normal	Normal	Normal	Claros, no ptosis	1
Respuesta al nombre en tono normal	Lento o arrastrado	Relajación leve	Entreabiertos o ptosis leve	2
Respuesta al nombre con voz intensa o repetida	Lento o arrastrado (prominente)	Caída de la mandíbula	Casi cerrados	3
Respuesta sólo ante la sacudida o estímulo doloroso	Pocas palabras reconocibles	-	-	4
Sin respuesta	-	-	-	5

La escala de observación de alerta sedación (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation* -OAA/S-) (Tabla 4) se introdujo para realizar estudios farmacológicos con benzodiazepinas. La misma mide el nivel de alerta de sujetos sedados basado en la evaluación de cuatro categorías: respuesta, lenguaje, expresión facial y apariencia ocular. Se asigna un score separado para cada una

de las categorías, y un nivel compuesto por el máximo nivel en cada una de las mismas. La escala OAA/S provee una evaluación más comprensiva y un alto nivel discriminatorio para los diferentes niveles de sedación.

La escala de agitación/sedación de Richmond (RASS), fue desarrollada por un grupo multidisciplinario en la Universidad de Richmond. La misma es una escala de 10 puntos que se puede obtener fácilmente con pasos bien definidos y que brinda una evaluación adecuada de los niveles de agitación o sedación. Los valores incluidos en la escala RASS de 10 puntos varían desde el valor más alto de 4 (combativo) al más bajo de -5 (coma profundo). En el sistema RASS, los pacientes que están espontáneamente alertas, calmos y no agitados se consideran con score 0 (zona neutral). Los pacientes ansiosos o agitados reciben un rango de valor dependiendo de su nivel de ansiedad: 1 para el ansioso, 2 para el agitado (combatiendo con el respirador), 3 para el muy agitado (remoción de catéteres o sondas), y 4 para el combativo (violento y con riesgo para si mismo o para el personal de asistencia). Los scores -1 a -5 se asignan a pacientes con varios grados de sedación basados en su capacidad de mantener el contacto visual: -1 por más de 10 segundos, -2 para menos de 10 segundos, y -3 para la apertura ocular pero sin contacto visual. Si se requiere un estímulo físico para la apertura ocular, se asigna un valor de -4, y -5 si no hay respuesta al estímulo físico o doloroso.

Estas escalas son fáciles de utilizar, pero los cambios bruscos en el nivel de sedación pueden ser pasados por alto, y el uso de las mismas no es posible cuando se administran agentes bloqueantes neuromusculares.

El empleo de técnicas neurofisiológicas para monitorizar el nivel de sedación se basa en la premisa de que la actividad eléctrica cerebral es un indicador sensible de su función. La ventaja principal del empleo del EEG es que se trata de una medición no invasiva, objetiva y continua de la función cerebral. La interpretación del mismo puede ser simplificada definiendo variables específicas que pueden ser recogidas en forma continua y utilizadas para monitorizar el nivel de sedación. En la actualidad se está trabajando con una técnica denominada "Índice biospectral". La misma consiste en convertir el EEG continuo en un número de 0 a 100, a través de la digitalización de la señal. El método permite reconocer y rechazar los artefactos. El Índice biospectral final es el resultado de la combinación de cuatro componentes: hallazgos de baja frecuencia, asociados con efectos anestésicos profundos; hallazgos de alta frecuencia, asociados con efectos anestésicos ligeros y activación beta; grado de EEG suprimido; y grado de quasi-supresión. Los valores que permiten analizar la magnitud de la sedación son: 100: despierto, muy leve a moderada sedación; 70: estado hipnótico superficial; 60: estado hipnótico moderado; 0 a 40: estado hipnótico profundo.

DROGAS ANALGÉSICAS

Los agentes analgésicos utilizados para el alivio del dolor en los pacientes críticos pueden ser clasificados en cuatro grupos: analgésicos opioideos o narcóticos, analgésicos no opioideos, anestésicos locales y anestésicos inhalantes. Solo se hará referencia a los dos primeros grupos.

Analgésicos opioideos. El término opioideo se utiliza para referirse en sentido genérico a todos los compuestos naturales o sintéticos, con acciones similares a las de la morfina.

Los analgésicos opioideos continúan siendo las drogas más utilizadas para el alivio del dolor agudo en los pacientes críticos. Estas drogas son fáciles de administrar, la mayoría de bajo costo, y su empleo produce cierta sensación de euforia asociada a la analgesia.

Clasificación. Los opioideos pueden ser clasificados en agonistas, que simulan a la morfina en la mayoría de sus acciones; agonistas parciales, cuyo empleo se tiende a discontinuar debido a que producen mucha sedación y escasa analgesia; y antagonistas puros, que carecen de acción agonista en cualquier receptor (Tabla 5).

Mecanismo de acción. En la actualidad se acepta que los agentes opioideos ejercen su efecto analgésico por unión selectiva a receptores específicos situados en diferentes regiones del sistema nervioso. La evidencia neuroquímica indica que los receptores están asociados con sinapsis del SNC, y funcionan como sitios blanco de neurotransmisores específicos. Para explicar las acciones de los opioideos se han postulado diferentes clases o subtipos de receptores. Sobre la base de estudios en perros, se han identificado cinco tipos de receptores (μ , κ , σ , β y ϵ).

Tabla 5.- Clasificación de las drogas opioideos.

Droga	Receptor μ	Receptor κ
Agonistas opioideos		
Morfina	Ag	Ag
Hidromorfona	Ag	Ag
Meperidina, fentanilo y análogos	Ag	Ag
Congéneres de la metadona	Ag	Ag
Agonistas-antagonistas opioideos		
Pentazocina	Ant	Ag
Nalbufina	Ant	Ag
Buprenorfina	pAg	
Antagonistas opioideos		
Naloxona	Ant	Ant
Naltrexona	Ant	Ant

Ag: agonistas; Ant: antagonistas competitivos; pAg: agonistas parciales

Farmacocinética. La morfina es el prototipo de los analgésicos narcóticos de efecto agonista puro, todos los cuales tienen acciones cualitativamente similares sobre el SNC. Las diferencias entre estas drogas están relacionadas habitualmente con su comienzo de acción, duración de actividad en función del perfil farmacocinético, efectos colaterales y acciones euforizantes.

Los opiáceos se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal, también se absorben de la mucosa nasal y del pulmón, y por la inyección subcutánea o intramuscular. Con la mayoría de los opiáceos, el efecto de una dosis es menor por administración oral que parenteral, debido a un significativo metabolismo en el primer pasaje por el hígado.

La farmacocinética de la morfina depende de la vía de administración. Con la administración intravenosa, la morfina provee un efecto pico analgésico dentro de los 20 minutos,

en comparación con 30 a 60 minutos cuando se utiliza la vía intramuscular. El metabolismo se produce a través de la conjugación en el hígado, y la excreción se produce a través del riñón. El metabolito predominante, el 6-glucurónido de morfina, es un agente analgésico activo y se puede acumular en pacientes con fallo renal. Este metabolito es varias veces más potente que la propia morfina.

Reacciones adversas. Los opioideos presentan una serie de efectos adversos que limitan su empleo: depresión respiratoria, náuseas, vómitos, constipación, deterioro hemodinámico, con hipotensión y bradicardia, y aumento de la presión endocraneana. Otras reacciones incluyen miosis, espasmo de los tractos urinario y biliar, y rara vez fenómenos de hipersensibilidad. La morfina estimula la liberación de histamina, que puede resultar en reacciones de venodilatación que inducen inestabilidad cardiovascular. Los antihistamínicos, especialmente los antagonistas de los receptores H₁ y H₂, eliminan los efectos venodilatadores de la morfina.

La depresión respiratoria es la reacción aguda más peligrosa producida por los analgésicos opioideos, aunque la misma rara vez es grave con las dosis habituales. Su efecto depresor se produce a nivel de las neuronas del centro respiratorio en el bulbo, generando disminución de la frecuencia respiratoria, del volumen corriente, de la ventilación minuto y aumentando la PaCO₂. La hipoventilación severa y la apnea son más frecuentes en ancianos debilitados y en aquellos pacientes con patología respiratoria caracterizada por hipoxemia crónica. Los opioideos deben ser utilizados con cuidado en pacientes con secreciones respiratorias excesivas, debido a que los mismos disminuyen la actividad ciliar, reducen el reflejo tusígeno y aumentan el tono broncomotor.

Los opioideos son riesgosos en pacientes hipovolémicos, por cuanto pueden agravar la hipotensión arterial debido a su efecto vasodilatador arterial y venoso. La morfina, por su parte, puede ser utilizada con seguridad en pacientes con depresión miocárdica, por cuanto no agrava el deterioro existente.

Los opioideos deben ser utilizados con precaución en pacientes con procesos patológicos que aumenten la presión intracraneana, por cuanto pueden agravar la misma y producir apnea. La dosis de analgésicos narcóticos debe ser reducida en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o hipoadrenalismo.

Todos los opioideos estimulan los receptores μ intestinales, lo que produce constipación. El esfínter de Oddi es muy afectado por los opioideos puros, tales como el fentanilo y la morfina, y en menor grado por la meperidina. Los espasmos del esfínter de Oddi potencialmente pueden contribuir a producir dolor cólico biliar en pacientes con desordenes obstructivos biliares o pancreatitis, estando contraindicados en presencia de estas patologías.

La asociación de coma, pupilas puntiformes y depresión respiratoria debe inducir al diagnóstico de intoxicación por opioideos, en particular si existen antecedentes de ingesta o administración de drogas. En pacientes con intoxicación grave por opioideos se debe utilizar como tratamiento el antagonista fisiológico naloxona. La droga es efectiva para revertir la depresión respiratoria, produciendo rápidamente un aumento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. Se debe tener presente que la naloxona revierte todos los efectos de los opioideos, incluyendo el efecto analgésico. La dosis recomendada de naloxona para la depresión respiratoria

inducida por opioideos es de 2 mg en bolo intravenoso. En intoxicaciones con propoxifeno, pentazocina o sobredosis masiva de otros analgésicos, pueden requerirse dosis de hasta 20 veces la citada. La droga puede administrarse en estos casos por perfusión intravenosa. La naloxona no es recomendable luego de la analgesia prolongada, debido a que puede inducir un síndrome de abstinencia y producir nauseas, estrés cardiaco y arritmias.

Los antagonistas opiáceos como la nalorfina y el levalorfan, que también tienen acciones agonistas, deben utilizarse con cuidado en pacientes intoxicados, por cuanto pueden agravar la depresión respiratoria inducida por el alcohol, los barbitúricos y otros depresores no opioideos del SNC. Tampoco son recomendables luego del empleo prolongado de opioideos, ya que pueden producir síntomas de abstinencia.

Vías de administración y dosis. La analgesia efectiva sólo puede ser cuantificada mediante el análisis de la respuesta total al dolor y su alivio concomitante. Puesto que la sensibilidad de cada paciente a una dosis determinada de un narcótico varía, la cantidad requerida debe ser adecuadamente titulada sobre una base individual.

Otros analgésicos opioideos. El *fentanilo* es un agonista opioideo sintético 75 a 125 veces más potente que la morfina, que tiene un comienzo de acción inmediato, a los 30 segundos, cuando se administra por vía intravenosa. Tiene una corta duración de acción, probablemente por redistribución en la grasa, músculo y tejido pulmonar. La saturación de estos tejidos puede prolongar la analgesia y la depresión respiratoria. El fentanilo se metaboliza en el hígado, siendo eliminado el 75% de la dosis administrada por orina en forma de metabolitos, y el 10% como droga inalterada. El fentanilo se utiliza en dosis bajas (1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) para analgesia, en dosis moderadas (2 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) para anestesia balanceada, y en dosis altas (20 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) para cirugía. La dosis de mantenimiento deberá ser individualizada para cada caso en particular. La droga puede utilizarse en infusión endovenosa, en dosis de 50 a 150 μg (1 a 3 ml) por hora; y por vía peridural en dosis de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La infusión intravenosa continua sólo se debe utilizar en pacientes que están intubados y ventilados. Es un fármaco recomendable en pacientes con insuficiencia renal, y al no liberar histamina como la morfina, es útil en pacientes inestables hemodinámicamente o con hiperreactividad de la vía aérea. Los efectos colaterales principales del fentanilo son depresión respiratoria, rigidez muscular y bradicardia. Otros efectos descriptos son hipotensión, mareos, visión borrosa, nauseas, vómitos y espasmo de glotis. También se ha descrito la aparición de tolerancia a las pocas horas de su administración continua, y un probable aumento de la PIC en pacientes con hipertensión endocraneana.

El *sulfentanilo* es un análogo sintético del fentanilo 5 a 10 veces más potente que éste, con un comienzo de acción inmediato y una corta duración de acción.

El *alfentanilo* es aproximadamente 25 veces más potente que la morfina. Tiene una menor vida media debido a su menor volumen de distribución y al mayor clearance hepático. No tiene metabolitos activos. Estas características pueden estar modificadas en pacientes con enfermedades hepáticas cuando se administra en forma prolongada. Es droga de elección cuando se requiere un efecto rápido y de breve duración, como en la maniobra de intubación o para la colocación de vías vasculares. Su alto costo limita su empleo.

El *remifentanilo* es un agonista selectivo del receptor μ opiodeo, que tiene un rápido comienzo de acción (alrededor de un minuto) y que rápidamente alcanza un estado estable. El remifentanilo exhibe un metabolismo rápido y previsible por esterasas específicas en la sangre y en los tejidos, y tiene una vida media constante de 2-3 minutos, que es independiente de la duración de la infusión. Ello hace que sea fácil titular sus efectos, pudiendo además ser utilizado por largos periodos sin riesgo de acumulación. Ello lo hace particularmente atractivo para su uso en terapia intensiva, donde es común la presencia de disfunción orgánica múltiple.

Para proveer efectos continuos, el remifentanilo debe ser administrado en una infusión continua, alcanzándose un estado estable en el plasma luego de 10 minutos de iniciar una infusión constante. La droga se puede utilizar en una dosis de 0,05 μ g/kg/min. en pacientes en asistencia respiratoria mecánica, obteniéndose con esta dosis un excelente efecto analgésico y sedante sin depresión del centro respiratorio. Si se requiere la supresión del centro respiratorio para realizar asistencia respiratoria controlada, se requieren dosis más elevadas, observándose en estos casos mayores efectos colaterales, en particular hipotensión y bradicardia.

La *buprenorfina* presenta una latencia de efecto de 30 minutos, y una duración más prolongada que la de la morfina, entre seis y ocho horas luego de la administración intramuscular, lo que la convierte en muy adecuada para el tratamiento del dolor postoperatorio. La dosis clínica suele oscilar entre 0,20 y 0,60 mg en los adultos. La potencia analgésica con respecto a la morfina es de 30:1. Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos y depresión respiratoria. Presenta muy escasa acción sobre el aparato circulatorio.

La *nalbufina* (Nubaina®) es un analgésico agonista-antagonista sintético con una potencia similar a la de la morfina cuando se utiliza por vía intramuscular o endovenosa. Por vía intramuscular tiene un comienzo de acción similar a la morfina con una duración de acción de tres a seis horas. Los efectos colaterales son similares a los de la morfina. La nalbufina puede ser utilizada para revertir los efectos depresores respiratorios de los agonistas puros sin perder el efecto analgésico.

Analgésicos no narcóticos. El más común de los analgésicos no narcóticos utilizados para el tratamiento del dolor en los pacientes críticos es la *ketamina*. La droga es un agente inductor anestésico que produce un estado cataléptico disociativo con mínima sedación. La ketamina tiene efectos antiarrítmicos y es un potente broncodilatador. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneana, por lo que no es recomendable su empleo en pacientes con problemas neuroquirúrgicos. Su mayor ventaja es su rápido comienzo de acción, su corta duración de efecto (8 a 12 minutos) y su escaso efecto sobre la respiración, aún en dosis elevadas. La droga habitualmente produce aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, y una alta incidencia de pesadillas. El 50 al 80% de los pacientes tienen alucinaciones que pueden persistir luego de su supresión. Se han descrito episodios transitorios de delirio o excitación. Estos efectos pueden disminuirse con el empleo conjunto con benzodiazepinas o propofol.

Para procedimientos cortos, como cambios de curaciones en quemados, y debridamiento de heridas, la dosis de 1 a 2 mg/kg/EV produce 5 a 15 minutos de intensa analgesia. Se pueden utilizar dosis repetidas de 0,5 a 1 mg en procedimientos que duran más de 15 minutos.

Antiinflamatorios no esteroideos. La disponibilidad de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en formulación inyectable ha permitido su empleo en pacientes luego de cirugía ortopédica mayor y torácica. Los AINES son eficaces contra el dolor de origen somático, y su acción sinérgica con los opioideos permite reducir la dosis de estos últimos. Este beneficio es particularmente importante en individuos con riesgo de depresión respiratoria, tales como los ancianos y los que tienen síndrome de apnea de sueño. Se admite que existe menos ileo paralítico luego del empleo de AINES en la cirugía abdominal mayor.

La potencia de estos productos como inhibidores de la ciclooxigenasa hace que sean particularmente tóxicos en los pacientes críticos. El uso de AINES se puede asociar con un estado hiporreninémico hiperkalémico, y además con la retención de sodio y agua, y disminución de la eficacia de los agentes antihipertensivos. La disminución que producen en el flujo sanguíneo renal es especialmente marcada en presencia de disfunción renal, pudiendo agravar el deterioro renal y producir insuficiencia renal aguda a través de un mecanismo isquémico. El daño renal puede aparecer a las 24 horas del empleo en los sujetos susceptibles. Si bien es reversible con la suspensión de la droga, si ésta se continúa se puede producir una necrosis tubular aguda.

La inhibición de la síntesis a nivel gástrico de prostaglandinas puede producir gastritis erosiva y úlceras pépticas, y predispone a la perforación a través de varios mecanismos. Las complicaciones de los AINES a nivel digestivo son particularmente frecuentes en pacientes ancianos y en aquéllos que reciben corticosteroides.

ANALGESIA REGIONAL

La forma más útil y ampliamente aplicada de analgesia regional es el bloqueo epidural. La misma se utiliza para tratar el dolor derivado de la cirugía torácica, del trauma torácico bajo, y de la cirugía abdominal. La técnica implica la aplicación de opiáceos con o sin anestésicos locales en el espacio epidural.

Los opioideos espinales ejercen sus efectos analgésicos reduciendo la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico, y a través de la hiperpolarización de la membrana de las neuronas del asta dorsal a nivel postsináptico. Los opioideos epidurales tienen la ventaja de producir analgesia sin bloqueo motor o simpático. Se han comprobado diferencias entre los opioideos más frecuentemente utilizados con estos fines. El comienzo de la analgesia es más rápido con los opioideos altamente liposolubles. Opuestamente los opioideos menos liposolubles, tales como la morfina, son retenidos en el LCR proporcionando un aporte más lento a la médula, y consecuentemente presentan una mayor duración de la analgesia tras la administración de una dosis única.

Las drogas con efectos analgésicos peridurales pueden ser administradas por bolos intermitentes o por infusión continua. Con bolos intermitentes se obtiene una excelente analgesia, pero su duración es variable, por lo cual se pueden requerir administraciones frecuentes, ocasionando una mayor demanda de personal y de trabajo de enfermería, y un aumento de los efectos secundarios. La infusión continua logra niveles constantes de medicación, evitando los picos y valles en la analgesia y produciendo menos efectos secundarios.

La experiencia clínica ha demostrado que la técnica de analgesia epidural tiene beneficios significativos cuando se la compara con la administración parenteral de opioides para el tratamiento del dolor agudo, incluyendo:

- a. La calidad de la analgesia es superior y los efectos secundarios son menores;
- b. Produce disminución de la magnitud de la respuesta neuroendocrina y metabólica al estrés quirúrgico;
- c. La estimulación simpática y la liberación de catecolaminas disminuyen, el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno son menores, lo que favorece a los pacientes con enfermedades cardíacas;
- d. Varios estudios han demostrado que la analgesia peridural continua se asocia con menor disfunción pulmonar después de la cirugía torácica o abdominal. Se conserva mejor el reflejo de la tos y la eliminación de las secreciones bronquiales, lo cual es particularmente beneficioso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica;
- e. El tiempo de hospitalización disminuye en pacientes que reciben analgesia peridural. En el caso de los pacientes que requieren asistencia respiratoria en el posoperatorio, esta técnica podría disminuir el tiempo de la misma.

En la Tabla 6 se indica la técnica de administración de morfina en el espacio epidural.

Tabla 6.- Administración de morfina por infusión continua epidural.

- a. Colocar el catéter próximo al segmento espinal que inerva el área comprometida. Se recomienda a nivel de D₆₋₇ para cirugía torácica, y D₁₀₋₁₁ para cirugía abdominal.
- b. Preparar una solución de morfina al 0,01% diluyendo 15 mg de morfina sin conservantes con 250 ml de suero salino (dilución 0,1 mg/ml).
- c. Comenzar la infusión en la cirugía, una o dos horas antes de terminar, a razón de 5 a 8 ml/hora. Continuar en el posoperatorio con la misma velocidad. Administrar dosis de rescate con 0,2 a 0,3 mg de morfina cada 10-15 min, o con morfina IV 2-4 mg cada dos horas.
- d. Si la analgesia es inadecuada luego de una hora, incrementar la dosis de rescate de a 0,1 mg por vez. Si la analgesia sigue siendo inadecuada tras una hora adicional, disminuir el intervalo entre las dosis de rescate.

Las complicaciones descritas para la analgesia peridural continua incluyen depresión respiratoria, que es la más riesgosa, y que puede atribuirse al empleo de dosis elevadas en bolo,

edad avanzada, empleo en pacientes debilitados, o empleo en combinación con opioides o sedantes parenterales; retención urinaria; prurito; sedación; náuseas y vómitos; hipotensión arterial; y compromiso neurológico por malposición del catéter. La depresión respiratoria puede ser revertida con el empleo de naloxona IV en dosis de 0,1 a 0,4 mg, con incremento de la dosis hasta obtener una respuesta adecuada.

DROGAS HIPNOSEDANTES

En adición al dolor, la ansiedad y el insomnio son eventos comunes en los pacientes críticos. Si bien el manejo efectivo del dolor disminuye la necesidad del empleo de drogas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio, no elimina totalmente la farmacoterapéutica de estos problemas. El tratamiento inefectivo de estas situaciones, por su parte, crea miedo e incluso psicosis. Se debe tener presente, por otra parte, que muchos sedantes aumentan la sensibilidad de los pacientes al dolor, teniendo un efecto antianalgésico, por lo que es imprescindible evaluar la posibilidad de la presencia de dolor para administrar en forma conjunta analgésicos.

Benzodiazepinas. Las benzodiazepinas son tranquilizantes menores que se clasifican en tres grupos de acuerdo a su estructura y actividad: compuestos pronordiazepam (diazepam y flurozepam), compuestos nitro (clorazepam y nitrozepam) y compuestos de acción corta (lorazepam, oxazepam y midazolam).

Las benzodiazepinas son sedantes con propiedades ansiolíticas y amnésicas. Los mismos disminuyen el consumo de oxígeno por el cerebro con una reducción consecuente en los requerimientos de flujo sanguíneo cerebral. Tienen potente actividad anticonvulsivante. En pacientes agitados, pueden mejorar la estabilidad hemodinámica, en general en dosis elevadas, las que pueden promover una moderada depresión respiratoria y cardíaca, especialmente cuando las benzodiazepinas se combinan con opiáceos u otros analgésicos. La administración a largo tiempo puede asociarse con tolerancia y requerimiento de aumento de la dosis.

Las benzodiazepinas interfieren con la transmisión interneuronal a nivel de la médula espinal. Este hecho probablemente explique su acción relajante muscular en pacientes con espasmos musculares. A nivel supraespinal, interfieren con el sistema facilitador reticular y deprimen todas las estructuras límbicas, incluyendo el hipocampo, amígdala, tálamo y giro angularis. Probablemente esta acción sobre las estructuras límbicas sea la responsable del efecto anticonvulsivante.

Las benzodiazepinas actúan interaccionando con un receptor específico en el SNC. El receptor es una subunidad moduladora del receptor GABA-A. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio más importante que regula el influjo de iones cloro en la membrana neuronal postsináptica. Las benzodiazepinas, al ocupar el receptor alteran el flujo iónico mediado por el GABA aumentando los efectos de cantidades mínimas de éste a nivel de la sinapsis.

Administradas solas, las benzodiazepinas producen pocos cambios en las funciones bulbares de respiración y circulación. Sin embargo, cuando se ingieren en dosis elevadas con fines

suicidas o cuando se combinan con otros sedantes endovenosos, hipnóticos o analgésicos pueden producir severa depresión respiratoria y circulatoria.

El *midazolam* es la única benzodiazepina soluble en agua, por lo cual es fácil su administración por infusión continua. Si bien se trata de un agente hipnótico sedante, también tiene potentes efectos ansiolíticos y amnésicos, lo cual la hace particularmente útil en terapia intensiva. Luego de una inyección intravenosa en bolo de midazolam en sujetos sanos, el tiempo de sedación pico es de cinco a 10 minutos, y la duración del efecto varía entre 30 y 120 minutos. La corta duración de efecto observada con dosis única de midazolam es debida fundamentalmente a su rápida redistribución en los tejidos periféricos; la vida media bajo estas condiciones se estima en aproximadamente cuatro horas. El metabolito activo tiene una potencia del 10% de la droga base. Este metabolito es excretado por el riñón con una vida media de una hora. Cuando el midazolam se administra para sedación en infusión continua por más de 24 horas, la duración de efecto es mucho más larga, lo cual se ha atribuido a diferencias en la farmacocinética de la droga cuando se administra en distintos tiempos ("Farmacocinética basada en el contexto"). Durante la exposición por largo tiempo, el midazolam se acumula en gran parte en los tejidos periféricos. Luego de la discontinuación, la droga acumulada comienza a pasar a la circulación, por lo que su vida media en estas circunstancias puede alcanzar hasta 48 horas. Para evitar esta prolongación de efectos, se recomienda titular periódicamente la infusión para mantener el nivel deseado de sedación con la mínima cantidad de droga.

Los efectos colaterales del midazolam incluyen disminución de la presión arterial por efecto vasodilatador y depresor cardiaco, depresión respiratoria que puede llegar a la apnea, en especial en ancianos; y disminución del flujo sanguíneo cerebral. No se han reportado alteraciones renales ni hepáticas. Se ha descrito tolerancia creciente ante el empleo continuo de la droga y síndrome de privación al suspender su administración.

El *lorazepam* es una benzodiazepina de acción prolongada. Tiene un comienzo de acción mucho más lento que el midazolam debido a su escasa solubilidad en lípidos, mientras que la duración de efectos es mayor debido a su pequeño volumen de distribución, con menor redistribución en los tejidos periféricos. El tiempo pico de acción luego de la inyección intravenosa es de 30 minutos, y la duración de la sedación de 10 a 20 horas. Luego de la infusión intravenosa por períodos prolongados de tiempo, el efecto sedante residual puede persistir por más de tres días luego de la discontinuación de la infusión. Se recomienda disminuir progresivamente las dosis de infusión a medida que se prevé la discontinuación de la misma. En un estudio realizado en pacientes en una UTI médica, el lorazepam probó ser una alternativa útil del midazolam para la sedación prolongada, alcanzando un manejo aceptable del nivel de sedación a un décimo del costo.

El *diazepam* tiene dos metabolitos activos (oxazepam y desmetil diazepam), y el tiempo de eliminación es más largo, especialmente en enfermedades hepáticas, en las cuales la vida media puede superar los dos días. La tendencia a precipitar y bloquear las tubuladuras cuando entra en contacto con otras medicaciones, y su larga vida media no lo hacen práctico para el empleo en infusión. Su bajo costo hace que el empleo en bolo durante la ventilación mecánica pueda ser una buena forma de utilización.

Actualmente se dispone de un antagonista específico de las benzodiazepinas, el *flumazenil*. El mismo bloquea en forma competitiva los efectos de aquéllas en los receptores

GABAérgicos que median la inhibición en el SNC. La droga actúa a nivel de los receptores centrales pero no en los receptores periféricos de las benzodiazepinas.

El flumazenilo previene los efectos amnésicos, cognocitivos, psicomotores y subjetivos de las benzodiazepinas. Tiene una vida media corta, de 30 a 90 minutos, se une en un 50% a las proteínas, se metaboliza en el hígado y no tiene metabolitos activos, aunque estas características no están completamente definidas en el paciente crítico. No antagoniza los efectos de las drogas que no actúan sobre los receptores de las benzodiazepinas, tales como narcóticos, barbitúricos, antidepressivos cíclicos y etanol. La dosis inicial recomendada de flumazenilo para revertir los efectos sedativos de las benzodiazepinas es 0,2 mg administrado en 15 segundos. Algunos autores recomiendan una reversión más lenta, a través de la infusión continua de una dosis de 0,05 mg/h con observación constante. En este caso se produce un despertar lento y tranquilo, seguido por una progresiva instalación de la quietud cuando se suspende la infusión. Esto evita el despertar brusco, con eventual excitación e hipertensión, que sigue a la administración en bolo de la droga. Se han descrito dosis acumulativas de hasta 300 mg sin efectos adversos. Si el estado de conciencia del paciente y su función respiratoria no presentan una mejoría significativa después de la administración de dosis repetidas de flumazenilo, se debe descartar la intoxicación por benzodiazepinas. La droga es útil para el diagnóstico diferencial del coma, para la evaluación puntual y transitoria del nivel de conciencia de pacientes críticos sometidos a sedación continua con benzodiazepinas, para facilitar la retirada de la ventilación mecánica, y tiene cierto efecto despertador sobre los pacientes con encefalopatía hepática. Se debe tener presente que también revierte el efecto anticonvulsivante de las benzodiazepinas, pudiendo desencadenar convulsiones en pacientes predispuestos.

Propofol. El propofol (Diprivan®) es un compuesto muy poco soluble en agua, que se provee como emulsión lipídica. El propofol es un agente sedante-hipnótico sin acción analgésica. Tiene efectos sedativos, hipnóticos y ansiolíticos. Otros efectos del propofol son la broncodilatación, supresión de convulsiones, relajación muscular, y posiblemente efectos antiinflamatorios y antiplaquetarios. El propofol mantiene o disminuye la presión intracraneana en pacientes con trauma encefalocraneano, manteniendo la presión de perfusión cerebral.

Por sus características anestésicas, suavidad de inducción y rápido despertar sin efectos residuales, se ha convertido en fármaco de elección para anestесias cortas y ambulatorias. El mismo perfil lo hace útil como parte de regímenes anestésicos balanceados y para su empleo en pacientes críticos sometidos a asistencia respiratoria mecánica. Aunque el mecanismo de acción del propofol no es completamente conocido, la droga parece activar el receptor GABA-A dentro del sistema nervioso central.

La droga tiene un comienzo de acción rápido y corta duración, presentando una potencia hipnótica doble a la del tiopental. El comienzo de la acción sedante se produce dentro de los 1-2 minutos de la iniciación de la infusión, aún en ausencia de una dosis de carga. Luego de la discontinuación de la infusión, el efecto sedante residual se resuelve dentro de los 30 minutos, aún luego de semanas de administración. Este efecto puede ser prolongado en presencia de opioideos. La profundidad de la sedación aumenta de una manera dosis-dependiente. Al igual que las benzodiazepinas, el propofol no tiene efecto analgésico intrínseco a las dosis sedantes. Por ello, es necesario utilizarlo asociado a analgésicos en pacientes con dolor.

La suspensión del propofol permite una valoración neurológica adecuada dentro de los primeros 15 minutos, lo que puede ser de gran utilidad para el seguimiento de pacientes con deterioro neurológico sometidos a asistencia respiratoria mecánica y sedación. A diferencia de las benzodiacepinas, no desarrolla tolerancia, adicción, ni efectos de supresión al ser suspendido.

Varios estudios han comparado la infusión de midazolam con la de propofol para la sedación en pacientes médicos, quirúrgicos y coronarios en UTI. Ambas drogas son en general seguras y efectivas en el periodo postoperatorio inmediato. Los pacientes sedados con infusión de propofol se recuperan más rápidamente, con menos variabilidad en el tiempo de recuperación, en comparación con los pacientes sedados con midazolam. No existen diferencias en la calidad de la sedación. En los pacientes tratados con propofol, especialmente cuando se utiliza una dosis de carga, se observa una incidencia aumentada de hipotensión en comparación con el midazolam, por lo que no se recomienda la dosis en bolo. En la mayoría de los estudios el tiempo de retiro de respirador fue significativamente más corto en los pacientes que recibieron propofol.

Para producir sedación en los pacientes en asistencia respiratoria mecánica, el propofol debe ser administrado por infusión continua. La infusión inicial debe ser lenta, para minimizar la hipotensión, y se debe titular hasta lograr los efectos deseados. La dosis inicial recomendada es de 0,3 mg/kg./h, con aumentos de 0,3-0,6 mg/kg./h a intervalos de cinco minutos. Una dosis entre 1 y 3 mg/kg./h habitualmente es suficiente para lograr una sedación satisfactoria. Los pacientes que han recibido o reciben opiáceos o narcóticos, así como los mayores de 55 años de edad, requieren una infusión menor de propofol.

El propofol es un depresor respiratorio potente, por lo que los pacientes que reciben infusión continua de la droga deben ser estrechamente controlados. Es recomendable que estos pacientes se encuentren intubados y en asistencia respiratoria mecánica. El propofol tiene efectos depresores sobre el miocardio y produce disminución de la resistencia periférica, lo cual hace necesario su empleo en forma controlada en pacientes con deterioro hemodinámico, hipovolemia o ancianos. En estos casos se debe evitar la administración en bolo intravenoso. Debido a su solvente lipídico deben ajustarse las dosis en pacientes sometidos a nutrición parenteral con soluciones lipídicas. También debe controlarse la concentración sérica de triglicéridos en pacientes que reciben infusión de propofol por más de siete días. Este mismo hecho hace que el producto sea fácilmente contaminable, por lo que deberá manipularse con las máximas condiciones de asepsia. En la actualidad se ha adicionado EDTA al producto original, lo que ha disminuido considerablemente la incidencia de contaminación del mismo. Es un fármaco seguro en pacientes con antecedentes de porfiria y de hipertermia maligna.

El síndrome por infusión de propofol (PRIS) es un síndrome raro y generalmente fatal descrito inicialmente en niños graves que recibieron dosis elevadas por largo tiempo de propofol. Recientemente también se ha descrito en adultos. Las manifestaciones principales del síndrome incluyen fallo cardíaco (bradicardia resistente al tratamiento con progresión a la asistolia), rabdomiólisis, hepatomegalia por infiltración grasa, presencia de lipemia y acidosis metabólica severa e insuficiencia renal. Los pacientes presentan enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria aguda complicada por infecciones severas o sepsis, que reciben catecolaminas o esteroides en adición al propofol. El síndrome puede ser fatal, sugiriéndose tomar precauciones cuando se administra propofol por más de 48 horas en dosis superiores a 5 mg/kg/h, en particular en pacientes con enfermedad neurológica aguda o inflamatoria.

Agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 . Los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se clasifican de acuerdo a su estructura en feniletílenos, oxaloacepinas e imidazolininas. Las imidazolininas son los compuestos más utilizados para la sedación. La medetomidina es extremadamente potente, siendo activa a concentraciones nanomolares. El enantiómero D, dexmedetomidina, es el compuesto más activo y ha sido desarrollado para el empleo clínico en humanos.

La dexmedetomidina actúa en dos sitios adrenérgicos. Por un lado, la droga actúa produciendo activación presináptica del α_2 adrenoreceptor, inhibiendo de este modo la liberación de norepinefrina y terminando la propagación de la señal de dolor. Por otro lado, produce la activación postsináptica de este receptor en el sistema nervioso central, inhibiendo la actividad simpática con la resultante disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. En conjunto, estos dos efectos pueden producir sedación, ansiólisis, simpatolisis y analgesia.

Una serie de estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la dexmedetomidina en el periodo perioperatorio, así como adjuvante para la anestesia, con reducción de los requerimientos de anestésicos intravenosos y volátiles. Por sus efectos sedantes, ansiolíticos y posiblemente analgésicos, su empleo ha sido investigado para sedar enfermos en pacientes ventilados en UTI. La falta de depresión ventilatoria en voluntarios humanos puede ser ventajosa en estas circunstancias, particularmente durante periodos de retiro de la asistencia respiratoria mecánica y de la extubación. La extubación predispone a disturbios hemodinámicos y potencial isquemia miocárdica, lo cual puede ser reducido manteniendo la sedación. Los riesgos de depresión respiratoria con otros agentes sedantes generalmente requieren de la discontinuación de la sedación en este momento, mientras que la infusión de dexmedetomidina puede ser mantenida sin riesgos en pacientes extubados y con respiración espontánea.

El producto disponible (Precedex®) se presenta en ampollas conteniendo 100 μg de dexmedetomidina por mililitro. La droga debe disolverse en solución salina, administrando una dosis de carga de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 a 20 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento de 0,2 a 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Los riesgos de la infusión incluyen bradicardia e hipotensión, que generalmente se resuelven con el aporte de líquidos y disminución de la dosis. Debido a que la eliminación es primariamente hepática, la dosis debe ser reducida en pacientes con disfunción hepática.

Barbitúricos. La acción de los barbitúricos es mediada por su unión a un receptor específico a nivel del complejo GABA modulador del intercambio de cloro. A diferencia de las benzodiazepinas, los barbitúricos pueden activar directamente los canales de cloro. Los barbitúricos tienen efectos sobre el sistema nervioso central, corazón, y pulmones que son cualitativamente similares a los de la benzodiazepinas, pero más exagerados en magnitud. Los agentes más utilizados con este propósito son el fenobarbital y el tiopental.

Los barbitúricos fueron utilizados ampliamente en el pasado por sus efectos sedantes e inductores del sueño, pero la alta incidencia de efectos adversos ha llevado a una indicación mucho más restrictiva en los pacientes críticos. Los barbitúricos son potentes depresores circulatorios, produciendo hipotensión sistémica y síndrome de bajo gasto. También pueden producir depresión del centro respiratorio e hipotermia. Rápidamente inducen tolerancia y dependencia. Su empleo en los pacientes críticos está limitado a tres indicaciones:

1. Hipnosis para una rápida secuencia de intubación y ocasionalmente para otros procedimientos.
2. Control de las convulsiones refractarias. Aunque no es un agente de primera línea, el fenobarbital en forma intermitente puede utilizarse en dosis no hipnóticas para controlar las convulsiones que son refractarias a otros agentes. Los barbitúricos también pueden ser agentes de segunda o tercera línea para el control del estado epiléptico cuando se utilizan en infusión.
3. Reducción de la presión intracraneana en presencia de hipertensión intracraneana refractaria.

Los barbitúricos son relativamente solubles en lípidos y tienen un comienzo de acción rápido cuando se administran por vía intravenosa. Mientras que la terminación inicial de su efecto luego de la administración en bolo es debida a redistribución, dependen de la metabolización hepática para su eliminación definitiva.

Ketamina. La ketamina es un agente de acción ultra corta con propiedades únicas, que puede ser utilizado en pacientes críticos y ventilados mecánicamente. La droga induce una hipnosis rápida y profunda. Sus propiedades incluyen: es un buen analgésico; no produce depresión circulatoria y puede incluso producir una pequeña elevación en la presión arterial; produce mínima depresión respiratoria y por lo tanto es útil en pacientes con respiración espontánea, y presenta propiedades broncodilatadores que lo harían útil en pacientes asmáticos.

Elección del sedante en el paciente crítico. De acuerdo a lo resuelto en una reunión de consenso en EE.UU., el propofol y el midazolam son las drogas preferidas para la sedación de corta duración en los pacientes críticos. Varios estudios han comparado estos dos agentes con respecto a la velocidad del comienzo de acción, eficiencia, reemergencia de la sedación, efectos colaterales y costo beneficio.

Ambos agentes pueden ser utilizados en pacientes ventilados mecánicamente, pero su empleo no debe ser excluyente, pudiendo intercambiarse en distintos periodos de la enfermedad. El propofol es el agente más útil para procedimientos que requieren un rápido comienzo de acción, un rápido retorno de la conciencia para poder reevaluar el estado neurológico, para una sedación posoperatoria antes de la extubación, y durante el periodo de 24 horas que se presume precede a la extubación.

Una serie de estudios recientes han demostrado la utilidad, seguridad y tolerancia de la infusión prolongada de dexmedetomidina para la sedación de pacientes en el postoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Al momento actual, la droga se encuentra en evaluación en otras situaciones, en particular en pacientes con asistencia respiratoria prolongada o sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas. En un estudio de Shehabi y col., la dexmedetomidina fue utilizada en infusión continua por periodos prolongados de tiempo (35-168 hs) en un grupo de pacientes de terapia intensiva con variadas patologías, lográndose un efecto sedante y analgésico efectivo sin evidencias de efectos desfavorables.

En las Tablas 7 y 8 se indican las dosis de los distintos sedantes y analgésicos, para su empleo en bolo intravenoso y por perfusión continua en los pacientes críticos en asistencia respiratoria mecánica.

Tabla 7.- Infusión continua de sedantes y analgésicos en pacientes en asistencia ventilatoria.

Agente	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de infusión (mg/kg/hora)
Midazolam	0,02-02	0,02-0,1
Propofol	0,005-0,010	0,25-3,0
Morfina	0,05-0,1	0,01-0,04
Fentanilo	0,002-0,006	0,0006-0,15
Alfentanilo	0,01-0,025	0,0003-0,0006

Tabla 8.- Dosis intermitentes de sedantes y analgésicos en pacientes en asistencia ventilatoria.

Agente	Dosis	Comienzo de acción	Efecto pico	Duración de acción
Midazolam	20-100 µg/kg	1-5 min	<15 min	1-6 horas
Lorazepam	0,25-2 mg	5-15 min	15-20 min	6-8 horas
Morfina	0,05-0,1 mg/kg	< 1min	20 min	2-4 horas
Fentanilo	0,7-2 µg/kg	30 seg,	5-15 min	1-2 horas
Sulfentanilo	0,1-0,6 µg/kg	< 1 min	1-3 min	20-45 min

En muchas unidades de terapia intensiva, los sedantes son infundidos en perfusión continua. En comparación con la infusión intermitente en bolo, esta metodología provee un nivel más constante de sedación y puede aumentar el confort del paciente. Sin embargo, la administración de sedantes por infusión continua se ha identificado como un predictor independiente de una duración más prolongada de la ventilación mecánica así como con de una estadía más prolongada en la UTI y en el hospital. La infusión continua de sedantes tiene otras desventajas. La extensión de la sedación puede limitar la capacidad del médico para interpretar el examen físico. Puede ser difícil distinguir los cambios en el estado mental que son debidos a la acción de los sedantes de aquellos debidos a la injuria neurológica.

La interrupción diaria de la infusión de sedantes para permitir que el paciente se despierte puede mejorar la situación permitiendo al clínico limitar la administración mientras asegura un confort óptimo para el paciente. En pacientes que están recibiendo ventilación mecánica, la interrupción diaria de la infusión de sedantes disminuye la duración de la ventilación mecánica y el tiempo de estadía en la unidad (Kress y col.).

DROGAS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Las drogas bloqueantes neuromusculares (DBNM) pueden ser requeridas en el área de terapia intensiva para el tratamiento de pacientes con diferentes formas de deterioro en la función respiratoria sometidos a asistencia respiratoria mecánica; para la intubación en pacientes que requieren asistencia respiratoria; y en circunstancias menos comunes como son el estado epiléptico, el tétanos y el botulismo.

Es necesario el conocimiento de la fisiología de la transmisión neuromuscular para comprender los mecanismos de acción de las DBNM y sus agentes de reversión. La transmisión neuromuscular normal depende de la estimulación por la acetilcolina del receptor nicotínico postsináptico, la cual desencadena la depolarización y ulterior contracción del músculo. El receptor nicotínico es un canal de transmisión activado por ligandos. Este canal especializado convierte la señal química (unión de dos moléculas de acetilcolina) en una señal eléctrica (cambio transitorio de la permeabilidad y depolarización de la membrana postsináptica en el músculo estriado). Cuando es estimulado simultáneamente por dos moléculas de acetilcolina, el canal experimenta un cambio de conformación y se abre durante 1 mseg, permitiendo el pasaje no selectivo de iones Na, K y Ca. Se produce el acoplamiento de la excitación con la contracción y se contrae el músculo. Subsecuentemente, el receptor se cierra para reciclarse a sí mismo para el próximo impulso nervioso.

Se han descrito dos mecanismos básicos de bloqueo neuromuscular. Uno es la inhibición competitiva de la placa motora terminal con agentes que compiten con la acetilcolina por el receptor específico en la superficie muscular. Esto inhibe la actividad muscular, y debido a la naturaleza del proceso, el fenómeno se denomina bloqueo neuromuscular competitivo. Debido a que no existe un prebloqueo de la actividad muscular, los agentes que actúan de esta manera se denominan relajantes musculares no despolarizantes. La droga tipo de este grupo es la succinilcolina. Debido a su mecanismo de acción competitivo, los efectos de estas drogas pueden ser revertidos con un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

El otro tipo de bloqueo se caracteriza porque el agente utilizado simula la acción inicial de la acetilcolina en la placa motora terminal. Esto produce la despolarización del músculo, y la actividad muscular subsecuente se evidencia por fasciculaciones. A diferente de la acetilcolina, sin embargo, estos agentes no son desactivados por la acetilcolinesterasa y permanecen en el área por un período prolongado. La despolarización inicial es reforzada por estímulos múltiples y continuos y las fasciculaciones se convierten en una parálisis flácida. En otros términos, la mayor diferencia entre la acción de la acetilcolina y estos relajantes musculares es el grado y la rapidez de su clearance desde el espacio sináptico. En contraste con los relajantes no despolarizantes, los agentes de este grupo producen actividad muscular antes del comienzo del bloqueo.

En la Tabla 9 se indican las características de los relajantes musculares más utilizados.

Tabla 9.- Relajantes musculares de uso habitual en terapia intensiva.

Droga	Dosis inicial (mg/kg)	Duración (min)	Ventajas	Complicaciones
Pancuronio	0,07-0,1	60-120	Bajo costo	Taquicardia, metabolitos activos
Doxacurio	0,04-0,07	60-120	Estabilidad CV	Ninguna
Vecuronio	0,1	30-45	Estabilidad CV	Metabolitos activos
Atracurio	0,05	30-45	Recuperación predecible	Liberación de histamina
Rocuronio	0,6-1,2	30-90	Rápido inicio de acción	Ninguna
Cisatracurio	0,1-0,2	30-90	Recuperación predecible	Comienzo lento, metabolitos activos
Mivacurio	0,2	10-20	Corta duración	Liberación histamina
Succinilcolina	1-2	5-10	Inicio inmediato, recuperación rápida	Hiperkalemia, arritmias

La *succinilcolina* (d-tubocurarina) fue el primer bloqueante neuromuscular no despolarizante aceptado y utilizado en UTI. Este agente de acción prolongada es rara vez utilizado en la actualidad debido a que induce liberación de histamina y bloqueo de los ganglios autonómicos. La hipotensión es rara, sin embargo, cuando la droga se administra lentamente en dosis apropiada (0,1 a 0,2 mg/kg.). La metabolización y eliminación son afectadas por la disfunción renal y hepática, y su administración es riesgosa en ciertas circunstancias por la posibilidad de inducción de hiperkalemia.

El *pancuronio* es el agente relajante no despolarizante más utilizado en nuestro medio. La droga tiene una vida media prolongada, de 89 a 161 minutos, un volumen de distribución de 250 ml/kg y un clearance plasmático de 1,1 a 1,9 ml/kg.min. El pancuronio es excretado primariamente por el riñón, recuperándose el 40% de la dosis total administrada en la orina. La dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal y o hepática.

Debido a su vida media prolongada, el pancuronio es útil para el mantenimiento de la relajación muscular en pacientes en asistencia respiratoria mecánica. Para la intubación endotraqueal, el pancuronio debe ser administrado en una dosis en bolo de 0,06 a 0,15 mg/kg. Luego de esta dosis, la relajación adecuada se obtiene en aproximadamente cinco minutos, y el paciente permanece relajado por 45 a 60 minutos. Las dosis subsecuentes deben ser de 0,01 a 0,05 mg/kg aproximadamente cada hora. Para el tratamiento prolongado en terapia intensiva de Coul y col. proponen administrar un bolo inicial de 4 mg seguido por una infusión endovenosa de 1 mg/hora. El efecto colateral más importante del pancuronio es la taquicardia, que puede ser significativa. Concomitantemente se produce un aumento de la presión arterial y del volumen minuto cardiaco.

La mayor desventaja de la administración prolongada es la persistencia del bloqueo neuromuscular, lo cual crea una dependencia de la asistencia respiratoria mecánica. Una serie de estudios recientes han comprobado que hasta el 70% de los pacientes graves que reúnen ciertas características permanecen con debilidad muscular moderada o severa semanas después de la administración prolongada de pancuronio o vecuronio. Se han descrito dos grupos de pacientes de

disfunción neuromuscular. El primero es un bloqueo persistente de la unión neuromuscular, observado más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal o que reciben drogas que actúan sinérgicamente con los bloqueantes (aminoglucósidos, tetraciclina, colistin), y que aparentemente es causado por la acumulación de la droga o por persistencia de metabolitos activos. La segunda patente corresponde a una neuromiopatía aguda que se hace aparente a medida que la transmisión a nivel de la unión neuromuscular retorna a lo normal. El examen neurológico de estos pacientes revela una paresia o parálisis flácida de la musculatura de los miembros, con compromiso diafragmático asociado. Una serie de evidencias indirectas sugieren que la mayoría de los casos se producen en pacientes que reciben en forma concomitante corticoides, habiéndose descrito en particular en asmáticos que permanecen cuadriparéticos por días o semanas luego del tratamiento simultáneo con corticoides, relajantes musculares y asistencia respiratoria por insuficiencia respiratoria aguda. Algunos autores recomiendan utilizar en estos pacientes el atracurio como droga BNM y realizar dosajes diarios de la enzima CPK durante su empleo. Por otra parte, Hoyt recomienda el monitoreo con un neuroestimulador periférico en todo paciente en terapia intensiva que recibe DBNM. Si se mantienen varias contracciones con la estimulación TOI, el autor sostiene que no existen riesgos de parálisis persistente.

El *vecuronio* es el relajante muscular más utilizado en las unidades de cuidados intensivos de los Estados Unidos. La droga tiene un comienzo de acción rápido (3 a 5 minutos) con una duración de efecto de 20 a 35 minutos. La eliminación renal es de alrededor del 35%, por lo que los pacientes con insuficiencia renal tienen menor requerimiento de la droga. En forma similar, debido a que el 50% de la dosis inyectada es excretada por la bilis, los pacientes con insuficiencia hepática tienen menores requerimientos. Los metabolitos activos retienen acción bloqueante, y a ello se han atribuido los casos de curarización prolongada luego de la suspensión de la droga en pacientes con insuficiencia renal, embarazadas, y ancianos. La ventaja fundamental de la droga es la ausencia de efectos cardiodepresores. En los pacientes en asistencia respiratoria mecánica el vecuronio se puede administrar en una dosis en bolo (0,06 a 0,10 mg/kg) o por perfusión endovenosa en dosis de 0,8 a 1,2 µg/kg/min., ajustando la dosis en función del grado de bloqueo requerido.

El *rocuronio* (Esmeron®) es un relajante muscular no despolarizante cuya mayor ventaja es su rápido comienzo de acción, que permite realizar una intubación endotraqueal a los 1-2 minutos de la administración; con una duración de acción intermedia. La dosis para intubación es de 0,6 mg/kg. La duración de acción es proporcional a la dosis administrada y similar a la de una dosis equivalente de vecuronio.

El *atracurio* (Tracrium®) es un relajante muscular no despolarizante con una duración de acción de aproximadamente la mitad a un tercio del pancuronio a dosis equivalentes. La droga es particularmente útil en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, debido a que se degrada por descomposición no enzimática espontánea (eliminación de Hofmann). Los efectos cardiovasculares son mínimos cuando se utiliza en dosis adecuada. Las dosis recomendadas son de 0,4 a 0,5 mg/kg como dosis inicial y 0,1 a 0,2 mg/kg como dosis ulteriores. Se puede mantener una perfusión continua de 0,3 a 0,6 mg/hora, aunque se deben tener en cuenta variaciones individuales.

La mayoría de los efectos adversos asociados con el atracurio parecen ser causados por la liberación de histamina, e incluyen urticaria, rash, broncoespasmo e hipotensión arterial. Un metabolito del atracurio, el laudanósido, produce convulsiones en animales.

El *cisatracurio* es un isómero del atracurio, de acción intermediaria, que se utiliza en lugar del atracurio, ya que tiene menos efectos cardiovasculares y menor tendencia a producir fenómenos histaminérgicos. La dosis en bolo de 0,1 a 0,2 mg/kg produce parálisis a los 2,5 minutos, con recuperación a los 25 minutos; la infusión de mantenimiento debe ser iniciada a 2,5-3 μ g/kg/min.

El *doxacurio* es el más potente de los bloqueantes neuromusculares, siendo su comienzo de acción relativamente lento. La dosis inicial recomendada de doxacurio es de 0,05 a 0,1 mg/kg, y las dosis de mantenimiento de 0,3 a 0,5 μ g/kg/min, ajustadas al grado de bloqueo deseado. Es metabolizado escasamente, siendo excretado sin cambios por vía renal. Sus efectos no son acumulativos cuando se administra en dosis repetidas en pacientes normales. No se han descrito complicaciones ni modificaciones cardiovasculares con su empleo.

En la Tabla 10 se indican los empleos más comunes de las DBNM en los pacientes graves.

Tabla 10.- Empleos comunes de las DBNM en los pacientes críticos.

Indicaciones frecuentes

- Adaptación a la asistencia respiratoria mecánica
- Pacientes seleccionados con hipertensión endocraneana
- Eliminación de escalofríos
- Disminución del consumo de oxígeno
- Control de la agresividad
- Facilitación de estudios o procedimientos diagnósticos o terapéuticos

Indicaciones menos frecuentes

- Tratamiento de soporte del tétanos o del síndrome de hipertermia maligna
- Pacientes seleccionados con inestabilidad cardiovascular
- Pacientes seleccionados que deben permanecer inmóviles

La indicación más frecuente la constituye la adaptación de los pacientes a la asistencia respiratoria mecánica. En estos casos, la relajación muscular provee beneficios disminuyendo el trabajo respiratorio y el consiguiente consumo de oxígeno, mejora la relación V/Q en casos seleccionados y minimiza la presión pico de insuflación en pacientes con pulmones rígidos. Se debe tener en cuenta que la parálisis puede enmascarar muchos síntomas, y la prescripción de un relajante muscular debe ir precedida de una evaluación clínica completa. La conducta con respecto al empleo de relajantes musculares en esta situación ha cambiado considerablemente en los últimos años. Así, en Gran Bretaña, un estudio realizado en el año 1981 demostró que en el 67% de las unidades se prefería tener a los pacientes profundamente sedados, utilizando el 90% de las unidades relajantes musculares. Pocos años después, la situación ha cambiado. En el año 1987, el nivel preferido de sedación era superficial, y solo en el 16% de las unidades se utilizaban relajantes musculares en forma frecuente.

En la Fig. 2, modificada de Truwit y Rochester, se indica un esquema para el empleo de drogas bloqueantes neuromusculares en pacientes en asistencia respiratoria mecánica.

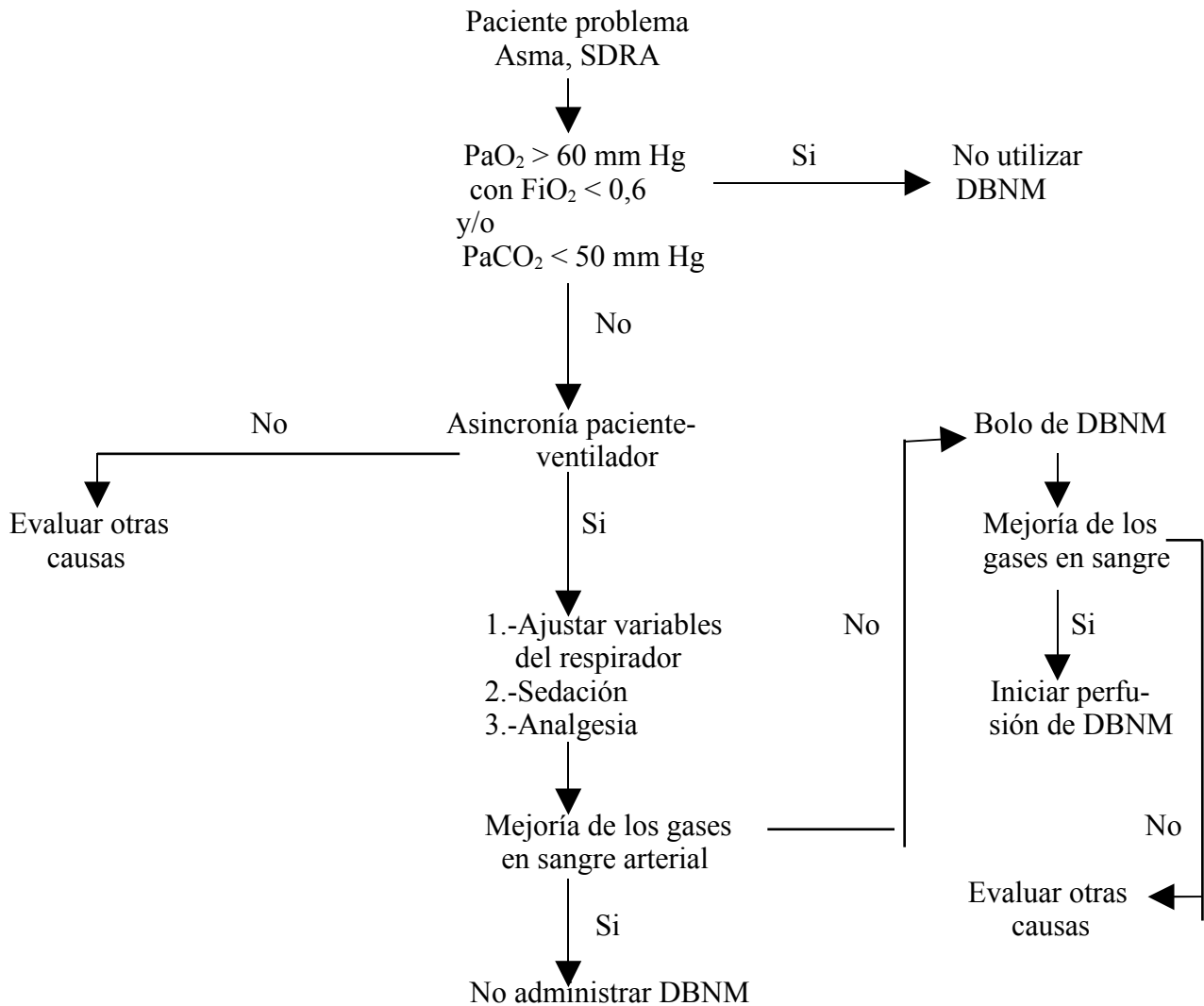


Fig. 2.- Algoritmo para la adaptación de pacientes a la ARM.

Un concepto fundamental es que los relajantes musculares no poseen actividad sedante ni analgésica. Por lo tanto, el apropiado tratamiento de pacientes relajados exige la inclusión de agentes analgésicos y sedantes para disminuir el dolor y la ansiedad. El objetivo de la administración de drogas sedantes e hipnóticas en pacientes relajados es proveer adecuados niveles de analgesia e hipnosis para minimizar el discomfort del paciente mientras se preservan o mejoran las funciones respiratoria y hemodinámica. Las benzodiazepinas, asociadas a compuestos

narcóticos, se utilizan frecuentemente con este objetivo, obteniendo en la mayoría de los casos una adaptación adecuada sin necesidad del empleo de relajantes musculares.

Las drogas relajantes musculares deberán ser tituladas en dosis que produzcan relajación muscular más que parálisis, de modo que el paciente pueda retener la capacidad de indicar discomfort de modo convencional, y poder de tal modo realizar un seguimiento rutinario de las condiciones fisiológicas que requieran control farmacológico. Para lograr esto es recomendable controlar el grado de bloqueo neuromuscular mediante un electroestimulador, a los fines de no administrar sobredosis innecesarias. La técnica consiste en estimular el nervio ulnar y evaluar la contracción del adductor pollicis en la mano. Se aplican cuatro estímulos de 0,2 mseg de duración con una diferencia de 0,5 seg (técnica TOF). En condiciones normales, se producen cuatro movimientos iguales. Cuando se emplean DBNM en terapia intensiva se recomienda mantener una o dos contracciones en el ciclo de cuatro estímulos. Esto indica que el 70 al 90% de los receptores neuromusculares están bloqueados pero no existe una sobredosis de medicación.

Teniendo en cuenta las posibles complicaciones asociadas con el empleo de los DBNM, se han propuesto una serie de recomendaciones para su uso (Tabla 11).

Tabla 11.- Recomendaciones para el uso de DBNM en Terapia Intensiva.

1. Utilizar DBNM sólo luego de optimizar otras terapéuticas tales como sedación y analgesia
2. Tener extrema precaución cuando se utilizan DBNM conjuntamente con corticoides sistémicos
3. Establecer una aproximación estandarizada para administrar y monitorizar las DBNM. Anticipar y prevenir las posibles complicaciones de su uso
4. Establecer las indicaciones y los *end-points* clínicos para las DBNM al inicio y reevaluar al menos diariamente
5. Seleccionar el mejor DBNM en base a las características del paciente y al costo
6. Administrar medicaciones sedantes y/o analgésicas, tratando de reducir periódicamente la dosis de DBNM
7. Minimizar la duración de la terapéutica con DBNM, tratando de que no excedan las 48 horas
8. Evitar en lo posible utilizar medicaciones que afecten a las DBNM
9. Ajustar la dosis de DBNM en función de los efectos deseados
10. Utilizar el control de la respuesta TOF cada 4-8 horas para evitar la sobredosis
11. Medir la CPK diariamente si se administran corticoides con DBNM. Intentar discontinuar las DBNM si se observa un aumento de la CPK
12. Evaluar las complicaciones posibles, en particular la miopatía cuadripléjica aguda, utilizando un examen neurológico, EMG y estudios de conducción nerviosa si existe una debilidad persistente luego de la normalización del TOF

Antes del retiro de un paciente de asistencia respiratoria mecánica, se debe documentar la restauración adecuada de la transmisión neuromuscular. El retorno a una transmisión normal depende de varios factores, incluyendo una dosis efectiva de antagonista, la presencia de un pH normal, la presencia de una función renal adecuada en caso de haberse utilizado drogas de excreción renal, y la ausencia de drogas con potenciales efectos sinérgicos de bloqueo neuromuscular,

incluyendo antibióticos aminoglucósidos, barbitúricos, etanol, anestésicos locales y bloqueantes cálcicos.

MANEJO DEL PACIENTE EXCITADO

Hasta el 80% de los pacientes en terapia intensiva presentan episodios de excitación, en ocasiones de tipo delirio, caracterizados por cambios agudos o fluctuantes del estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado, y una alteración del nivel de conciencia que puede o no estar acompañada de agitación. El delirio habitualmente se caracteriza por fluctuación del nivel de alerta durante el día, asociado con disrupción de los ciclos de sueño-vigilia, en general con reversión del ciclo día-noche. El delirio se asocia con confusión y diferentes subtipos de actividad motora: hipoactividad, hiperactividad o mixto. El delirio hipoactivo, que se asocia con mal pronóstico, se caracteriza por un enlentecimiento psicomotor manifestado por una apariencia calma, falta de atención, disminución de la movilidad y obnubilación en los casos extremos. El delirio hiperactivo es fácil de reconocer por la presencia de agitación, conducta combativa, falta de orientación y confusión progresiva cuando se administran sedantes.

Aunque se han diseñado distintos instrumentos diagnósticos para facilitar el reconocimiento y diagnóstico del delirio, los mismos habitualmente excluyen a los pacientes en terapia intensiva por su dificultad en la comunicación. Recientemente se diseñó una escala denominada *Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)*, que se muestra en la Tabla 12. Las enfermeras de UTI pueden completar esta planilla en algunos minutos con una exactitud del 98%, permitiendo establecer el diagnóstico del delirio y las características del mismo. La incorporación de este instrumento en la práctica clínica puede conducir a un conocimiento más preciso de la incidencia, predictores y consecuencias del delirio en los pacientes críticos.

Tabla 12.- Método de evaluación de la confusión para pacientes en terapia intensiva (CAM-ICU).

Presente	Hallazgos y descripción	Ausente
I. Comienzo agudo o curso fluctuante	<p>a. Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental desde el ingreso?</p> <p>b. O, si existe conducta anormal, la misma fluctuó durante las últimas 24 horas, tendiendo a aumentar o disminuir en severidad de acuerdo a la Escala de Agitación-Sedación de Richmond (RASS) o la escala de Coma de Glasgow?</p>	
II. Falta de atención	<p>Tiene el paciente dificultad en focalizar la atención (utilizar una escala de reconocimiento y recuerdo visual)?</p>	
III. Pensamiento desorganizado	<p>Existen evidencias de un pensamiento desorganizado o incoherente: respuestas incorrectas a tres o cuatro preguntas e incapacidad para seguir las órdenes?</p>	
	<p>Preguntas:</p>	
	<ol style="list-style-type: none">1. Puede una piedra flotar en el agua?2. Existen peces en el mar?3. Pesa un kg. más que dos kg.?4. Puede utilizar un cuchillo para cortarse las uñas?	
	<p>Órdenes:</p>	
	<ol style="list-style-type: none">1. Tome mi mano2. Levante sus piernas	
IV. Nivel alterado de conciencia	<p>Si el nivel de conciencia del paciente no es totalmente alerta, evaluar si está vigilante o letárgico, estuporoso o en coma.</p>	

Alerta: reconocimiento completo del ambiente e interacción apropiada con el mismo

Vigilante: hiperalerta

Letárgico: adormilado pero fácil de despertar, dificultad para interaccionar con el interlocutor, puede estar totalmente alerta luego de algunos minutos de estimulación.

Estuporoso: difícil de despertar, incapacidad de reconocer los elementos del medio ambiente y de interaccionar espontáneamente con el interlocutor; despierta incompletamente con estímulos intensos. Cuando estos estímulos se suspenden, el paciente vuelve a un estado de falta de respuesta

Coma: imposible de despertar, falta de interacción con todos los elementos del medio e incapacidad de interaccionar con el interlocutor de modo que la relación es imposible aun con estimulación máxima.

Evaluación máxima CAM-ICU (Hallazgos de I y II y algunos de III y IV): Si----- No-----

Generalmente se puede lograr el control farmacológico de la confusión, desorientación y excitación moderada con la administración de una benzodiacepina o una droga neuroléptica por vía oral. Sin embargo, cuando la excitación es intensa o explosiva, es preferible la administración parenteral de uno o más de estos agentes. La administración intramuscular puede agravar el desasosiego de estos pacientes, no siempre asegura una absorción adecuada y produce elevación de la CPK, lo cual puede complicar la evaluación del dolor torácico. La administración intravenosa evita estos problemas, y es de fácil realización en el área de terapia intensiva, donde se dispone de accesos venosos y monitoreo constante de las funciones vitales.

Para fines prácticos, las drogas más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de estos pacientes son los neurolépticos y las benzodiacepinas.

Existe abundante experiencia que avala el empleo del haloperidol, neuroléptico de la serie de las butirofenonas, en este contexto. La droga actúa antagonizando la neurotransmisión mediada por dopamina. El haloperidol produce moderada sedación sin analgesia ni amnesia. Disminuye el umbral de convulsión a todas las dosis. Su comienzo de acción, 10 a 30 minutos, es relativamente lento cuando se compara con el de los morfínicos, las benzodiacepinas y los barbitúricos, pero tiene la ventaja sobre estos de su menor efecto sobre las variables hemodinámicas y sobre la respiración. La dosis inicial de haloperidol por vía intravenosa estará determinada por el grado de excitación presente. Se sugiere comenzar con una dosis de 5 mg y duplicarla cada 20 minutos hasta lograr el efecto deseado. En ocasiones se requieren dosis extremadamente elevadas (>300 mg) de haloperidol para controlar un delirio severo. Una vez que el efecto calmante ha sido logrado, la dosis y los intervalos subsecuentes dependen de la respuesta del individuo.

Los efectos colaterales del haloperidol no son frecuentes con el empleo intravenoso. No es un depresor respiratorio y no tiene acción sinérgica con los opioides para causar depresión respiratoria. En general, la aparición de hipotensión es debida a la presencia de factores concomitantes que disminuyen la resistencia vascular (sepsis, empleo de vasodilatadores, hipovolemia). El empleo concurrente de haloperidol y propranolol se asocia con hipotensión y

eventual paro cardiorespiratorio. El riesgo potencial mayor del empleo de altas dosis de haloperidol es el desarrollo de *torsades de pointes*, y este agente debe ser minimizado en pacientes con intervalo QT prolongado. La producción de akatisia y otros síntomas extrapiramidales tales como hipertonia, temblor muscular y distonía laríngea es frecuente con el empleo oral e intramuscular de haloperidol, pero es muy rara con el empleo intravenoso, aun a dosis elevadas.

El síndrome neuroléptico maligno es un trastorno raro que puede ocurrir luego de 24 a 72 horas del empleo de haloperidol, y que puede persistir por 10 días luego de la discontinuación de la droga. El mismo probablemente sea causado por una disautonomía relacionada con el antagonismo de la dopamina por el haloperidol u otros neurolépticos. Las manifestaciones del síndrome incluyen distintas alteraciones de la conciencia con extrema ansiedad, taquicardia, taquipnea, diaforesis, hipertermia, rigidez muscular, aumento de la CPK, granulocitosis e hiperglucemia. El tratamiento incluye la discontinuación de la droga, cuidados de soporte, y administración de dantrolene o bromocriptina. Presenta una elevada mortalidad, del 20 al 30%.

La clorpromicina se utiliza escasamente en terapia intensiva debido a sus efectos anticolinérgicos, y su tendencia a inducir hipotensión y arritmias cardíacas. Sin embargo, si la agitación es refractaria al tratamiento convencional con haloperidol solo o en combinación con una benzodiacepina, puede ser utilizada. Aunque la clorpromicina se puede emplear por vía intravenosa, la probabilidad de efectos colaterales graves, en particular hipotensión arterial, es menor cuando se administra por vía oral o intramuscular.

El midazolam es una benzodiacepina para empleo intravenoso, de acción inmediata y corta duración de acción. Se ha convertido en una droga de empleo habitual en terapia intensiva, por su efecto potente y su fácil manejo. Como ya se adelantó, sus efectos pueden ser rápidamente revertidos en caso necesario con flumazenilo.

En los últimos años se han introducido nuevos agentes para el tratamiento del delirio, incluyendo la risperidona y la olanzapina. Las mismas tendrían efectos similares al haloperidol con menos efectos colaterales, en cuanto a la reducción del riesgo de la aparición de movimientos anormales. La risperidona se ha recomendado para pacientes ancianos, agitados y demenciados.

El empleo combinado de un agente neuroléptico y de una benzodiacepina ha sido utilizado para controlar los disturbios severos de conducta. Adams y col. sugieren un régimen combinado de haloperidol en dosis no mayores de 10 mg/hora, alternando con lorazepam intravenoso en dosis elevadas. Otros autores recomiendan la adición de lorazepam en dosis bajas al haloperidol para producir un efecto sedante rápido.

En la experiencia general, una vez que los factores que precipitan la excitación, tales como delirio, dolor, incomodidad psicofísica, asistencia respiratoria mecánica, etcétera, se han resuelto o eliminado, los requerimientos para tranquilizantes disminuyen rápidamente y estas drogas pueden ser discontinuadas sin efectos adversos.

Un cuadro no frecuente pero muy riesgoso es el *delirium tremens*. El mismo afecta al 5% de los pacientes hospitalizados con una historia de alcoholismo, y presenta una mortalidad variable entre el 1% y el 15%. Se trata de un síndrome de severa hiperexcitación neuronal que se produce como consecuencia de la abrupta suspensión del consumo de alcohol. El *delirium tremens* clásico,

en comparación con otros estados relacionados de supresión alcohólica, como las alucinaciones alcohólicas y la abstinencia menor, se caracteriza por un aumento marcado de la actividad motora y autonómica. La dependencia física pronunciada al alcohol y los signos físicos de abstinencia (convulsiones, hipertensión, hipertermia, taquicardia, taquipnea) son los hallazgos característicos que indican la severidad del *delirium tremens*. Los síntomas de abstinencia resultan de un aumento compensatorio en la actividad de mecanismos excitatorios involucrando los neurotransmisores norepinefrina, dopamina, y N-metil-D-aspartato (NMDA), y la disminuida actividad de los receptores inhibidores GABA y $\alpha 2$ adrenoreceptores, luego de la prolongada depresión del sistema nervioso central por el etanol. Se ha sostenido que los signos físicos de abstinencia son determinados por el grado de dependencia física desarrollado durante el periodo más reciente de ingesta, mientras que los signos psicóticos (alucinaciones y convulsiones) resultan de la acumulación de la hiperactividad del SNC desarrollada por muchos años de repetidos episodios de intoxicación y abstinencia alcohólica. Una vez desarrollado, el *delirium tremens* se manifiesta como un cuadro de agitación impredecible, volátil y fluctuante.

La efectividad del tratamiento del *delirium tremens* depende en gran parte de la capacidad de la droga utilizada para sustituir al alcohol en las distintas acciones que éste presenta en el SNC. Se ha demostrado que los canales mediados por el GABA son los sitios de acción molecular del alcohol. El GABA es un importante neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Las benzodiazepinas son las drogas más utilizadas para la profilaxis y el tratamiento del *delirium tremens*, requiriéndose grandes dosis para producir ansiólisis y sedación en los pacientes con dependencia física. Aunque las benzodiazepinas son eficientes agonistas GABA, no tienen acción cruzada con el alcohol sobre el sistema glutamérgico del sistema nervioso central. Esta falta de equipotencia puede explicar la ineficacia de las benzodiazepinas para controlar la agitación en el *delirium tremens*, aun en dosis muy elevadas. Debido a su capacidad de interactuar con los mecanismos mediados por el glutamato, los barbitúricos parecen tener un efecto neuroquímico más similar al del alcohol que las benzodiazepinas, pero exhiben mayores efectos colaterales. Las butirofenonas tales como el haloperidol parecen ser útiles en el tratamiento de la agitación agresiva en estos pacientes a través del reordenamiento de la neurotransmisión dopaminérgica, en especial cuando se combinan con las benzodiazepinas. El haloperidol parece ejercer un efecto depresor difuso a nivel subcortical, cerebral medio y formación reticular en el tronco. Si bien existen pocos estudios relacionados con el empleo de propofol en el tratamiento del *delirium tremens*, sus propiedades sedantes y su acción sobre los receptores GABA-A y de glutamato, lo convierten en una droga interesante para el tratamiento de esta patología.

Empleo de medidas de restricción

Una terapéutica restrictiva es un tratamiento destinado a mejorar la condición clínica (por ejemplo, la hipoxemia) o prevenir complicaciones mediante la limitación de los movimientos del paciente o el acceso a determinadas partes de su propio cuerpo. Tales terapéuticas pueden ser físicas o farmacológicas. Las restricciones físicas se aplican mediante dispositivos mecánicos que limitan los movimientos de los pacientes. Los habituales incluyen agarraderas de muñecas y tobillos y cinchas de tórax. Las medidas farmacológicas incluyen el empleo de medicaciones destinadas a controlar la agitación o en ciertos casos a inducir depresión del estado de conciencia o parálisis. En el presente apartado se hará referencia exclusivamente a las medidas físicas de restricción.

El empleo de medidas de restricción es utilizado en UTI para mantener determinadas conductas terapéuticas cuando el paciente es incapaz de entender la necesidad de tales terapéuticas. Existen muchas circunstancias en las que el paciente puede lesionarse a sí mismo si no es restringido. Siempre se deben buscar alternativas al empleo de medidas físicas de restricción, conociendo las cuestiones éticas que surgen cuando se decide aplicar tales restricciones.

El mayor factor que lleva al uso de medidas de restricción en la UTI es la confusión y agitación que experimentan muchos pacientes críticos. Como ya se adelantó, más del 70% de los pacientes en UTI puede presentar cierto grado de agitación durante su estadía en la unidad. Los cambios mentales hacen que estos pacientes sean incapaces de comprender los propósitos de las terapéuticas que forman parte de su cuidado. La agitación puede tener consecuencias deletéreas, incluyendo la interferencia con la ventilación mecánica, el estrés miocárdico agudo, la isquemia cerebral, la remoción o disrupción de dispositivos utilizados para el diagnóstico, tratamiento o control fisiológico del paciente.

El objetivo primario del empleo de terapias restrictivas en UTI es garantizar la seguridad del paciente. La indicación más común es disminuir el riesgo de remoción deliberada o inadvertida de un dispositivo médico esencial. Estos incluyen dispositivos de asistencia circulatoria, tubos endotraqueales, catéteres intracraneales, sondas nasogástricas, catéteres venosos o arteriales, tubos de tórax, drenajes quirúrgicos o catéteres urinarios. Las terapéuticas de restricción también pueden ser necesarias para limitar los movimientos del paciente si los mismos pueden producir o exacerbar lesiones existentes. Las terapéuticas de restricción también facilitan la realización de procedimientos en pacientes que no cooperan, tales como la colocación de vías centrales, catéteres arteriales, sondas, etc. Otro uso de terapias restrictivas es en pacientes con desordenes psiquiátricos primarios que requieren la asistencia en UTI por otra condición médica crítica. Debido a su psicopatología de base, estos pacientes tienen el potencial de lesionarse a sí mismos o a otros.

Recientemente, un grupo de tareas del American College of Critical Care Medicine (Maccioli y col.) han establecido una serie de recomendaciones para el mantenimiento de la seguridad física de los pacientes en terapia intensiva mediante el empleo de medidas restrictivas, que se citan a continuación:

1. Las instituciones y los médicos deben estar dispuestos a crear el ambiente menos restrictivo pero seguro para pacientes que requieren el empleo de medidas restrictivas. Esto está en relación con el objetivo de mantener la dignidad y el confort de los pacientes mientras se provee excelencia en el cuidado médico.
2. Las terapéuticas de restricción sólo deben ser utilizadas en situaciones clínicas apropiadas y no como un componente rutinario de la terapéutica. Cuando se utilizan medidas restrictivas, los riesgos de la interferencia con el tratamiento de la conducta del paciente deben ser mayores que los riesgos físicos, psicológicos y éticos relacionados con el empleo de las medidas restrictivas.
3. Los pacientes deben ser evaluados para determinar en que medida el tratamiento de un problema existente (por ejemplo una retención urinaria inadvertida) puede obviar la necesidad del empleo de medidas restrictivas.

Deben ser consideradas las alternativas a las terapéuticas de restricción para minimizar su necesidad y limitar su empleo en el tiempo.

4. La elección de una terapéutica restrictiva debe ser la opción menos invasiva capaz de optimizar la seguridad, confort y dignidad del paciente.
5. La razón para el empleo de medidas restrictivas debe ser documentado en la historia clínica. Las órdenes para el empleo de medidas de restricción deben estar limitadas en su duración a un periodo de 12 a 24 horas. Deben ser indicadas nuevas órdenes si se debe continuar con dichas terapéuticas. La posibilidad de discontinuar o reducir las medidas restrictivas debe ser considerada al menos cada ocho horas.
6. Se debe monitorizar el eventual desarrollo de complicaciones de la terapéutica de restricción al menos cada cuatro horas, más frecuentemente si el paciente está agitado.
7. Los pacientes y sus familiares deben ser informados sobre la necesidad y naturaleza de las medidas de restricción.
8. Se debe evaluar el empleo de analgésicos, sedantes y neurolépticos para el tratamiento del dolor, la ansiedad o los disturbios psiquiátricos, a los fines de disminuir el empleo de medidas físicas de restricción.

BIBLIOGRAFIA

Amrein R., Hetzel W.: Pharmacology of drugs frequently used in ICU's: midazolam and flumazenil. *Inten Care Med* 17:S1-1991

Angelini G., Ketzler J., Coursin D.: Use of propofol and other nonbenzodiazepine sedatives in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:863-2001

Avramov M., White P.: Methods for monitoring the level of sedation. *Crit Care Clin* 11:803-1995

Barr J., Donner A.: Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the ICU. *Crit Care Clin* 11:827-1995

Bhana N., Goa K., McClellan K.: Dexmedetomidine. *Drugs* 59:263-2000

Blanchard A.: Sedation and analgesia in intensive care. *Postgrad Medicine* 111:59-2002

Boukams A.: Pain relief in the intensive care unit. *J of Intens Care Med* 3:32-1988

Bowman W.: Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, with special reference to the possible consequences of prolonged blockade. *Intens Care Med* 19:S45-1993

Boyden P.: Advances in sedation assessment. SCCM. Florida, Orlando, 2000



Breen D., Wilmer A., Bodenham A.: Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanyl in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Critical Care* 8:R21-2004

Caldwell J.: New muscle relaxants. *Bailliere's Clin Anaesth* 9:137-1995

Carrasco G.: Importancia de la sedación en la UCI. *Medicina Intensiva Española* S1-31-1992

Church J.: Continuous narcotic infusions for relief of posoperative pain. *Brit Med J* 977-1979

Cohen I.: The management of the agitated ICU patient. *Crit Care Med* 30 (Suppl 1):S97-2002

Coleman D.: Control of posoperative pain. *Chest* 92:520-1987

Coursin D.: Neuromuscular blockade: should patients be relaxed in the ICU?. *Chest* 102:988-1992

Coursin D., Prielipp R.: Use of neuromuscular blocking drugs in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 11:957-1995

Crippen D.: Agitation in the ICU: anatomical and physiologic basis for the agitated state. *Crit Care* 3:R35-1999

Crippen D.: Life-threatening brain failure and agitation in the intensive care unit. *Crit Care* 4:81-2000

Davidson J.: Neuromuscular blockade: indications, peripheral nerve stimulation, and other concurrent interventions. *New Horizons* 2:75-1994

Durbin Ch.: Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 2:64-1994

Durbin Ch.: Sedation of the agitated, critically ill patient without an artificial airway. *Crit Care Clin* 11:913-1995

Duthie D., Nimmo W.: Adverse effects of opioid analgesic drugs. *Brit J Anaesth* 59:61-1987

Ely W.E., Siegel M., Inouye S.: Delirium in the Intensive Care Unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Sem Resp and Crit Care Med* 22:115-2001

Ely W.E., Inouye S., Bernard G.: Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA* 286:2703-2001

Ely W.E., Truman B., Shintani A.: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale. *JAMA* 289:2983-2003

Ely E., Shintani A., Truman B.: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753-2004

Ely E.: Delirium in the Intensive Care Unit. En Vincent J. (Edit.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin 2005

Frasser G., Riker R.: Monitoring sedation, agitation, analgesia, and delirium in critically ill adult patients. Crit Care Clin 17:967-2001

Gehr L., Sessler C.: Neuromuscular blockade in the Intensive Care Unit. Semin Respir Crit Care Med 22:175-2001

Graves D.: Patient controlled analgesia. Ann of Inter Med 99:360-1983

Hall L., Oyen L., Murray M.: Analgesic agents: pharmacology and application in critical care. Crit Care Clin 17:899-2001

Hansen Flaschen J., Cowen J., Raps E.: Neuromuscular blockade in the ICU. Am Rev Resp Dis 147:234-1993

Hanson C.: Pharmacology of neuromuscular blocking agents in the ICU. Crit Care Clin 10:779-1995

Hill L., Bertaccini E., Barr J.: ICU sedation: a review of its pharmacology and assessment. J Intensive Care Med 13:174-1998

Hogarth D., Hall J.: Management of sedation in mechanically ventilated patients. Curr Opin Crit Care 10:40-2004

Hoyt J.: Persistent paralysis in critically ill patients after the use of neuromuscular blocking agents. New Horizons 2:48-1994

Hunter J.: New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med 332:1691-1995

Inouye S., Charpentier P.: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. JAMA 275:852-1996

Isenstein D., Wenner D.: Neuromuscular blockade in the ICU. Chest 102:1258-1992

Jacobi J., Fraser G., Coursin D.: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 30:119-2002

Katz J., Melzack R.: Measurement of pain. Surg Clin North Amer 79:231-1999

Kress J., Pohlman A., O'Connor M.: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 342:1471-2000

Lamy M., Joris J., Damas P.: Opioids in intensive care. Reanimation d'urgence 2(4bis):488-1993

Levine R.: Pharmacology of intravenous sedatives and opioids in critically ill patients. Crit Care Clin 10:709-1994

Lombard L., Zafonte R.: Agitation after traumatic brain injury: considerations and treatment options. Am J Phys Med Rehabil 84:797-2005

Lumb P.: Sedatives and muscle relaxants in the intensive care unit. Crit Care State of the Art 10:145-1989

Lund N., Papadakos P.: Barbiturates, neuroleptics, and propofol for sedation. *Crit Care Clin* 11:875-1995

Maccioli G., Dorman T., Brown B.: Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: Use of restraining therapies. American College of Critical Care Medicine Task Force 2001-2002. *Crit Care Med* 31:2665-2003

Maze M., Scarfini C., Cavalieri F.: New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:881-2001

Mazzeo A.: Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 11:937-1995

McArdle P.: Intravenous analgesia. *Crit Care Clin* 15:89-1999

McCartney J., Boland R.: Anxiety and delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 10:673-1994

McKeage K., Perry C.: Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 17:235-2003

Mehta S.: Sedation strategies in teh critically ill. En Vincent J. (Edit.): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, Berlin 2005

Mirenda J., Broyles G.: Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest* 108:539-1995

Murray M., Plevak D.: Analgesia in the critically ill patient. *New Horizons* 2:56-1994

Murray M., DeRuyter M., Harrison B.: Opioids and benzodiazepines. *Crit Care Clin* 11:849-1995

Murray M., Cowen J., DeBlock H.: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30:143-2002

Nasraway S.: Use of sedative medications in the Intensive Care Unit. *Sem Respir Crit Care Med* 22:165-2001

Parthasarathy S., Tobin M.: Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 30:197-2004

Pasternak G.: Opiates, opioid peptides and their receptors. *Crit Care State of the Art* 5:F-1984

Pollard B.: Neuromuscular blocking agents in intensive care. *Intens Care Med* 19: S36-1993

Prielipp R., Coursin D.: Applied pharmacology of common neuromuscular blocking agents in critical care. *New Horizons* 2:34-1994

Ritz R.: Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intens Care Med* 17:S11-1991

Sanders K., McArdle P., Lang J.: Pain in the Intensive Care Unit: recognition, measurement, management. *Sem Respir Crit Care Med* 22:127-2001

Sessler C., Gosnell M., Grap M.: The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338-2002



Shehabi Y., Ruettimann U., Adamson H.: Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients: sedative and cardiovascular effects. *Intensive Care Med* 30:2188-2004

Sinclair M.: Sedation and analgesia on the intensive therapy unit. *Int and Crit Care Dig* 8:11-1989

Society of Critical Care Medicine: Postgraduate Review Course: Analgesia and sedation; new approaches and applications in the critically ill patient. San Antonio, Texas February 4, 1998

Sorkin L.: Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. *Anesthesiology Clin North Amer* 15:235-1997

Stanley T., Allen S.: Management of pain and pain related disorders in the critically ill patients. *Crit Care State of the Art* 6:B-1985

Stene J.: Analgesics in emergency medicine. *Bailliere's Clin Anaesth* 6:107-1992

Stevens D., Edwards T.: Management of pain in Intensive Care settings. *Surg Clin North Amer* 79:371-1999

Stoltzfus D.: Advantages and disadvantages of combining sedative agents. *Crit Care Clin* 11:903-1995

Stone D.: Sedación in the intensive care unit. *Semin in Anesthesia* 9:162-1990

Tonner P., Weiler N., Paris A.: Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Ahaesthesiol* 16:113-2003

Topulos G.: Neuromuscular blockade in adult intensive care. *New Horizons* 1:447-1993

Tuxen D.: Sedation and paralysis in mechanical ventilation. *Clin Pulmonary Med* 5:314-1998

Urban M., Gebhart G.: Central mechanisms in pain. *Med Clin North Amer* 83:585-1999

Vasile B., Rasulo F., Candiani A.: The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 29:1417-2003

Viby-Mogensen J.: Monitoring neuromuscular function in the Intensive Care Unit. *Intens Care Med* 19:S74-1993

Vincent J.L.: Sedation in the ICU: state of the art. The Medicine Group Education Ltd London 1992

Vinik H., Kissin I.: Sedation in the ICU. *Intens Care Med* 17:S20-1991

Votey S., Bosse G.: Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann of Emergency Med* 20:181-1991

Wheeler A.: Sedation, analgesia and paralysis in the ICU. *Chest* 104:566-1993

Wiener-Kronish J.: Issues in sedation, paralytic agents, and airway management. Combined Critical Care Course. ACCP, SCCM, Orlando, 1999



LIBRO
VIRTUAL
INTRAMED

Medicina Intensiva
por Dr. Carlos Lovesio

Wiener-Kronish J.: Pain, delirium, and ischemia in the perioperative period. Combined Critical Care Course. ACCP, SCCM, Orlando, 1999

Wolmen R., Shapiro J.: Pain management in the critically ill. Crit Care State of the Art 12:417-1991

Woods J., Mion L., Connor J.: Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. Intensive Care Med 30:1066-2004



ROEMMERS