



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

7 de abril de 2021

Estrategias de sedación continua en pacientes críticos

Dres. Garafoni, Galarraga, Viroga, Inthamoussu, Catenaccio, Speranza, Tamosiunas

El Departamento de Farmacología y Terapéutica realiza este informe ante consultas por alternativas farmacológicas a midazolam para sedación continua en pacientes críticos.

La sedación y la analgesia son parte integral en el manejo de los pacientes críticos. La indicación de sedación y analgesia se realiza de manera empírica, y la selección del fármaco y posología frecuentemente se observa sobre o infradosificación (1). Existen diferencias en la modalidad del uso de los agentes sedantes, en situaciones agudas o de corta duración, y la sedación prolongada que acompaña la ventilación mecánica (VM). Estas diferencias radican no solo en el agente a utilizar, sino en el modo de administración.

La guía de sedación de la Sociedad Española de Medicina Crítica y Cuidados Cardiológicos de 2020 recomienda que en los pacientes con VM por situaciones respiratorias complejas (por ejemplo, EPOC reagudizada, asma grave, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo-SDRA), se utilicen niveles Ramsay 3 o 4 o Escala de Richmond (RASS, por sus siglas en inglés) de - 4. Debe recordarse que la sedación profunda de nivel 5 o 6 de la escala de Ramsay o RASS -5 podría ser útil únicamente en la sedación que forma parte del tratamiento de la hipertensión intracraneal o en situaciones como el tétanos o la hipertermia maligna (1).

En esta línea de situaciones respiratorias complejas dicha Sociedad propone el uso de midazolam, lorazepam o propofol para lograr un RASS de -4 a -5. En caso de sedación prolongada se otorga a propofol un nivel de evidencia 1B y 1C para midazolam y lorazepam (1).

En la edición 2018 de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el manejo del dolor, la agitación/sedación, el delirium, la inmovilidad y las alteraciones del sueño en pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la Sociedad Americana de Cuidados Críticos, se prefieren fármacos no benzodiazepínicos (propofol o dexmedetomidina) por sobre las benzodiazepinas (midazolam o lorazepam) en los pacientes adultos con requerimientos de VM ya que presentan mejores resultados a corto plazo, como estadía en



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

UCI, duración de la VM. Sin embargo, una limitante importante es que en estos casos no se especifica la condición que determina la VM (2).

Grupos terapéuticos de uso habitual

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son moduladores alostéricos de la función del receptor GABA_A, aumentando su afinidad para el GABA. Existen algunas diferencias en la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado y en las propiedades farmacocinéticas, que influyen de manera decisiva en la distribución del fármaco en el organismo y en la duración de su efecto.

La mayor parte de las benzodiazepinas producen ansiolisis, sedación, hipnosis, amnesia anterógrada, efectos anticonvulsivantes y miorelajantes a nivel central (3).

Las benzodiazepinas se caracterizan por ser liposolubles, alcanzando rápidamente el equilibrio entre el plasma y el cerebro, por lo que en dosis única, el comienzo del efecto y el tiempo máximo (T_{max}) dependen fundamentalmente de la velocidad de absorción. Se unen en elevada proporción a la albúmina humana, y la fracción libre es independiente de la concentración plasmática total. La unión a proteínas no tiene influencia directa sobre la actividad clínica, excepto en la insuficiencia renal y en quemados (3).

Las benzodiazepinas sufren un proceso de distribución desde el compartimento central hacia compartimentos periféricos (músculo o grasa), siguiendo un modelo bicompartimental. Aquellas con elevada liposolubilidad, como midazolam o diazepam, presentan una fase inicial de distribución muy rápida y, tras una dosis única intravenosa, las concentraciones plasmáticas pueden caer hasta 10 veces durante los primeros 30 minutos. Puede ocurrir que en el caso de benzodiazepinas muy liposolubles, y en particular por vía

intravenosa, la vida media de eliminación no se relacione necesariamente con la duración del efecto tras una dosis única (3).

La metabolización hepática de las benzodiazepinas es dependiente del sistema CYP3A4. El lorazepam sin embargo, presenta la ventaja de metabolizarse por conjugación, evitando las interacciones a nivel del sistema microsomal CYP. Las vías oxidativas provocan cambios moleculares relativamente pequeños, originando metabolitos intermedios activos (como es el caso del diazepam) de los que cabe destacar el nordiazepam por tres razones:



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

la frecuencia con que aparece como metabolito de otras benzodiazepinas a concentraciones elevadas, su larga semivida (36-96 horas) y su elevada afinidad y actividad biológica. Por el contrario, los derivados conjugados son inactivos y se excretan por orina como tales. (3)

Clásicamente se clasifica a las benzodiazepinas como de acción corta, intermedia y prolongada. En principio, esta clasificación se ha establecido según el valor de la $t_{1/2}$ de eliminación y la de los metabolitos activos. Sin embargo, no debe ser este el único criterio que debe tenerse en cuenta, ya que la duración de un efecto determinado depende del tiempo durante el cual la concentración del fármaco está por encima de un valor umbral, y este se halla fuertemente condicionado por el fenómeno de redistribución. (4).

Tabla 1. Características farmacocinéticas de midazolam versus lorazepam y diazepam.

	Midazolam ⁽⁵⁾	Lorazepam ⁽⁶⁾	Diazepam ⁽⁷⁾
<u>Liposolubilidad relativa</u>	1,54	0,48	1
<u>Vida media</u>	1,9 +/- 0,6	14 +/- 5	43 +/- 13*
<u>Vd</u>	0,7-1,2 L/kg	1.3 L/kg	0,8-1,0 L/kg
<u>Metabolismo</u>	Óxido-reducción CYP:	Glucuronidación	Óxido-reducción CYP CYP3A y CYP2C19.
<u>Dosis equipotente (5)</u>	7,5 mg	0,5-1 mg	5 mg
<u>Dosis vía intravenosa</u>	Sedación en CTI: Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h	Sedación: Dosis inicial 2 mg o 0,04 mg/kg. Dosis máximas: 4 mg	Sedación previa a intervenciones: 10-20 mg (5 mg inicialmente y cada 30 segundos 2,5 mg hasta caída de los párpados a media pupila). En pacientes obesos 30 mg; niños: 0,1-0,2 mg/kg.

*El metabolito activo de diazepam (nordiazepam) tiene $t_{1/2}$ de 50 a 100 horas.

Las diferencias entre ellas no son sustanciales, pero a la vista de su eficacia relativa para algunos de estos efectos y de sus propiedades farmacocinéticas, algunas pueden tener una indicación más clara en una determinada circunstancia clínica.

Aunque el prototipo del sedante intravenoso es diazepam, no se considera de primera elección porque: a) causa con frecuencia dolor y tromboflebitis cuando se administra por



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

una vena periférica; b) la administración en forma de bolos puede llevar a una sedación excesiva; c) la administración en infusión intravenosa continua aumenta su vida media, llegando a ser hasta de 7 días en algunos pacientes; y d) requiere dilución en un volumen grande, lo que implicaría el riesgo de sobrecarga hídrica en el uso prolongado. Sin embargo, en algunos centros se utiliza por su bajo costo y por su rápido mecanismo de acción para maniobras cortas (cardioversión eléctrica, intubación intratraqueal -IT-), indicándose un bolo único (1)

Según las guías clínicas actuales (1,2) midazolam y propofol son los agentes de elección para la sedación de corta duración, como la que es necesaria para realizar maniobras de la IT en el comienzo de la VM. La dosis habitual de midazolam para lograr una sedación efectiva durante las maniobras de la IT u otros procedimientos de corta duración es de 0,2 mg/kg, que puede repetirse en bolos de 0,07 mg/kg hasta lograr el nivel de sedación deseado (1).

El resto de las dosis para sedación por vía intravenosa se describen en la Tabla 1.

Las presentaciones de benzodiazepinas disponibles en Uruguay para uso parenteral son: lorazepam 4 mg/ml, diazepam 10 mg/2 mL, midazolam 15 mg/3 mL y 50 mg/10 mL para administración intravenosa (8).

Con respecto a la administración por infusión continua de diazepam existen algunas consideraciones a tener en cuenta que han condicionado el uso de este fármaco en dicha indicación y se describen en la Tabla 2 de forma comparativa con lorazepam.

Tabla 2. Consideraciones para la administración intravenosa de diazepam y lorazepam.

	Diazepam⁽⁷⁾	Lorazepam⁽⁶⁾
<i>Compatibilidades</i>	- Soluciones de cloruro de sodio 0,9% - Dextrosa 5,5% - Dextrosa 10%	- Agua estéril para inyección intravenosa - Cloruro de sodio - Dextrosa
<i>Incompatibilidades</i>	No debe mezclarse ni diluirse con otras soluciones o fármacos en la jeringa o botella de perfusión	
<i>Dilución</i>	- En volúmenes mayores a 250 mL - La dosis diluida no debe exceder los 20 mg.	- Diluido en estas soluciones, puede ser inyectado directamente intravenoso o mediante equipos de perfusión - Puede administrarse con atropina, analgesicos narcóticos u otros



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

		analgésicos de administración parenteral, o relajantes musculares
<i>Precauciones</i>	Puede ser absorbido por bolsas de perfusión de plástico o equipos de perfusión que contienen PVC (ejemplo tubuladuras o macrogoteros), con reducción en un 50% o más su concentración	La perfusión no debe exceder los 2 mg/min.

La intoxicación por propilenglicol, un diluyente utilizado en las suspensiones intravenosas de diazepam y lorazepam, es un síndrome raro asociado su acumulación tras utilización de grandes dosis o periodos largos de administración de estos fármacos. Esta acumulación conduce a acidosis metabólica con anión gap aumentado. Los signos de intoxicación por propilenglicol incluyen hiperosmolaridad sérica, hemólisis, arritmias cardíacas, hipotensión, acidosis láctica, convulsiones, injuria renal aguda y falla multiorgánica (9). Un estudio observacional prospectivo que incluyó 44 pacientes admitidos en un centro de tratamiento intensivo (CTI) que recibieron benzodiacepinas por infusión continua en un periodo mayor a 24 horas o en bolo a una dosis mayor de 500 mg diazepam o 50 mg lorazepam (grupo propilenglicol, 21 pacientes) o 50 mg midazolam (grupo control, 21 pacientes) en las 24 horas previas, tuvo como objetivo evaluar la incidencia de la intoxicación por propilenglicol. En 4 pacientes (19%) que recibieron lorazepam o diazepam se observó evidencia metabólica de toxicidad por propilenglicol (aumento del anión gap o descenso del bicarbonato), que se resolvió luego de la interrupción o sustitución del medicamento. Solo 1 paciente presentó lactato elevado. Solamente se midió la concentración de propilenglicol en 2 pacientes, con valores de 175 mg/dL y 58 mg/dL. No se observó deterioro clínico en dichos pacientes. A su vez, ningún paciente en el grupo control presentó cambios metabólicos similares (10). Otro estudio observacional prospectivo tuvo como objetivo determinar la dosis umbral de lorazepam intravenoso para detectar toxicidad por propilenglicol con los valores de gap osmolar. Se realizaron 2 fases: la fase 1 incluyó 35 pacientes y evaluó cualquier dosis de lorazepam durante 3 semanas, mientras que la fase 2 evaluó 14 pacientes que recibieron dosis de lorazepam mayores o iguales a 1 mg/kg en 24 hs. En la fase 1, la dosis media diaria de lorazepam fue de 4 mg. Diez pacientes (29%) presentaron gap osmolar mayor a 10 al día 9 de la terapia con lorazepam, teniendo estos pacientes una dosis mayor de lorazepam en las 24 hs previas comparado con los pacientes con gap osmolar menor a 10 (55 ± 79 vs $7,7 \pm 27$ mg, $p < 0,001$) y dosis mayores totales (693 ± 1169 vs 66 ± 135 mg, $p = 0,01$). La concentración media de propilenglicol fue de 2,0 mg/dL, siendo indetectable en 3 pacientes y menor a 18 mg/dL en 5 pacientes. Ninguno de los pacientes con gap osmolar aumentado presentó creatininemia mayor a 1,3 mg/dL. En la



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

fase 2, los pacientes recibieron una dosis media total de 631 mg en 5,5 días, con una dosis media de 123 ± 73 mg. 9 pacientes (64%) presentaron concentraciones de propilenglicol mayores a 18 mg/dL. 6 pacientes (67%) presentaron injuria renal aguda (3), acidosis metabólica (1) o las dos /2). Al comparar estos pacientes con aquellos que presentaron concentraciones de propilenglicol menor a 18 mg/dL, se observaron efectos compatibles con intoxicación por propilenglicol ($p=0,028$). Por último, se observó una correlación débil entre el gap osmolar y la dosis total de lorazepam ($r^2=0,42$, $p<0,0001$), la dosis de lorazepam en 24 hs ($r^2=0,36$, $p<0,0001$), y la dosis en 24 hs/kg ($r^2=0,37$, $p<0,0001$). El valor de gap osmolar se correlacionó levemente con la concentración de propilenglicol ($r^2=0,44$, $p=0,006$). La concentración de propilenglicol tuvo una correlación moderada con la dosis total de lorazepam ($r^2 =0,40$, $p=0,03$) (11). Un estudio observacional retrospectivo que midió las concentraciones de propilenglicol en 48 muestras de 33 pacientes que recibieron lorazepam por infusión continua por 12 horas o más, observó que 14 pacientes (42%) (23 muestras) presentaron acumulación de propilenglicol (definida como una concentración superior a 25 mg/dL). La concentración media de propilenglicol en dichos pacientes fue de $130,8 \pm 114,1$ mg/dL versus $9,1 \pm 8,2$ mg/dL en pacientes sin acumulación ($p<0,001$). A su vez, los pacientes con acumulación de propilenglicol recibieron al momento de la monitorización plasmática (24 horas post-infusión) una mayor dosis total de lorazepam (48 ± 26 versus $268,5 \pm 151,1$; $p<0,001$) (12). Un estudio prospectivo, observacional en CTI de adultos, tuvo como objetivo determinar la mejor variable subrogada que se correlaciona con las concentraciones plasmáticas de propilenglicol, en pacientes con VM que recibían lorazepam para sedación. 13 pacientes recibieron perfusiones de lorazepam mayores a 6 mg/h en 36 horas, y 26 dosis entre 2 a 5,99 mg/h en un plazo de 36 horas. 25 individuos fueron controles, empleando sedación que no contenía propilenglicol. Las variables subrogadas testadas fueron GAP osmolar y la concentración de lactato. La severidad de dicho cuadro se estimó mediante el score MPM II a las 72 h del ingreso. Los autores hallaron que la determinación del GAP osmolar presentó estadísticamente mejor correlación con la concentración de propilenglicol en comparación con el lactato, con un $r^2= 0,53$ y un p valor $<0,05$. Además se determinó una ecuación predictora que presentó alta sensibilidad ($s=79\%$ y $e=62\%$): concentración propilenglicol= $14.221 + (1.937 \times \text{osmol gap})$. El grupo con perfusiones de lorazepam >6 mg/h presentó GAP Oms > 10 mOsm/kg con mayor frecuencia (62%) en comparación con lo que tenía una perfusión menor (19%) (13). En esta línea se midió la incidencia de toxicidad por propilenglicol en una UCI pediátrica que recibían lorazepam para sedación. En esta se empleó el GAP osmolar como predictor y monitorización encontrando como punto de corte mayor a 12 mOsm/kg (14).



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

Propofol

Propofol (Código-ATC: NO1AX10) es un agente anestésico general de corta duración con un rápido inicio de la acción (30-40 segundos) y una duración de 4 a 6 minutos (15). Se encuentra indicado según su ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la inducción y mantenimiento de la anestesia general y la sedación de pacientes con respiración asistida artificial en CTI (15).

En el caso de la sedación en adultos durante cuidados intensivos, no se recomienda velocidades de perfusión mayores de 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h. Tampoco se recomienda que la duración de la administración exceda los 7 días (15).

Propofol se une en un 98% a las proteínas plasmáticas. Se caracteriza por una alta liposolubilidad, con un modelo de distribución tricompartmental. Se elimina por conjugación a nivel hepático, excretándose en la orina (aproximadamente 88%) (15).

Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión y depresión respiratoria, siendo dosis-dependientes. Dentro de los efectos adversos frecuentes a dosis sedantes se destaca hipertrigliceridemia, mientras que a dosis anestésicas puede ocurrir bradi o taquicardia, hiperventilación, apnea transitoria, tos, hipo, movimientos espontáneos y mioclonías (15).

El síndrome de infusión de propofol es un cuadro infrecuente pero extremadamente grave secundario a la administración de propofol. Se manifiesta por inestabilidad hemodinámica con acidosis láctica, rhabdomiólisis y disfunción multiorgánica, determinando en muchos casos la muerte del paciente. Se asocia principalmente a la utilización de dosis altas y por periodos prolongados, generalmente mayores a 5 mg/kg/h por más de 48 hs (16).

Un estudio observacional realizado en un centro referencia de COVID-19 de París durante 6 meses halló que la dosis media de propofol utilizada en pacientes sin sistema de oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) fue de 1,74 mg/kg/h versus 2,05 mg/kg/h en pacientes bajo ECMO (17). Se destaca que estas dosis son menores a las relacionadas con el síndrome de infusión de propofol.

Dexmedetomidina

Dexmedetomidina (código ATC: N05CM18) es un agonista selectivo de los receptores alfa-2, con efectos sedantes mediados por la inhibición del locus coeruleus, el núcleo noradrenérgico predominante, situado en el tronco cerebral. Los efectos cardiovasculares son dosis-dependientes; con ritmos de perfusión más bajas, predominan los efectos centrales con disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Con dosis más



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

altas, predominan efectos vasoconstrictores periféricos llevando a un aumento en la resistencia vascular sistémica y la presión arterial, mientras que el efecto de bradicardia se ve aumentado (18).

Se encuentra indicada según su ficha técnica de la AEMPS para la sedación de pacientes adultos en CTI que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (RASS 0 a -3) y para la sedación de pacientes adultos no intubados, antes de, y/o durante procedimientos diagnósticos o quirúrgicos que requieren sedación (18).

La posología recomendada para lograr la sedación en CTI es una velocidad de perfusión inicial de 0,7 mcg/kg/h, que luego puede ajustarse gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2 a 1,4 mcg/kg/h. Si no se logra la sedación con dichas dosis máximas, se recomienda cambiar de agente sedante (18).

De su farmacocinética se destaca una distribución siguiendo un modelo bi-compartimental; una amplia eliminación por metabolismo hepático donde se ven involucradas isoenzimas del citocromo P450 con posterior excreción en su mayoría a través de la orina (18).

Los efectos adversos más frecuentes en la sedación en CTI son hipotensión, hipertensión y bradicardia. Otros efectos adversos frecuentes incluyen: hiper o hipoglucemia, agitación psicomotriz, infarto agudo de miocardio, taquicardia, náuseas o vómitos, sequedad de boca (18).

Otras opciones terapéuticas: sedación inhalatoria

En nuestro país se dispone de dos agentes inhalatorios para inducción y mantenimiento de anestesia general, ellos son sevoflurano e isoflurano, por sus características farmacológicas similares y que la mayoría de los estudios son con sevoflurano el informe se centra en él (8).

Sevoflurano es un anestésico de inhalación compuesto por metil isopropil éter halogenado que produce una fase de inducción y recuperación rápida. Produce pérdida de conciencia, supresión reversible del dolor y de la actividad motriz, disminución de los reflejos autonómicos, así como depresión respiratoria y cardiovascular, siendo éstos efectos dosis dependiente. Tiene un coeficiente de partición sangre/gas bajo (0,65) que permite una



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

rápida recuperación de la anestesia. Puede producir disminución de la presión arterial dosis-dependiente. Además produce sensibilización del miocardio al efecto arritmogénico producido por la administración exógena de epinefrina. Esta sensibilización es similar a la producida por el isoflurano (19).

Sevoflurano es poco soluble en sangre y tejidos, provocando que se alcance rápidamente una concentración alveolar suficiente para producir la anestesia y una rápida eliminación posterior hasta el cese de la misma (19).

En humanos, menos de 5% del sevoflurano absorbido se metaboliza en el hígado en hexafluoroisopropanol (HFIP) con eliminación de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono (o un fragmento de un carbono). Una vez formado, el HFIP se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y se elimina en la orina. La eliminación pulmonar rápida e importante de sevoflurano minimiza la cantidad disponible a metabolizar (19).

De la seguridad de sevoflurano, los resultados de los estudios realizados en perros indican que el sevoflurano no causa ningún síndrome de robo vascular coronario y no agrava la isquemia miocárdica preexistente. Disminuye el índice metabólico cerebral del oxígeno (CMRO₂) de manera similar a la observada con isoflurano. El compuesto A es un producto de degradación del sevoflurano, que se genera en absorbentes de CO₂. Su concentración suele aumentar con el aumento de la temperatura del absorbente, la concentración de sevoflurano y con velocidades de flujo de gas fresco menores. En los estudios clínicos, la mayor concentración de compuesto A (utilizando cal sodada como absorbente de CO₂ en el circuito) era de 15 ppm en niños y de 32 ppm en adultos. Aunque la experiencia con anestesia a bajo flujo es limitada, hasta la fecha no existe ninguna evidencia de disfunción renal debida al compuesto A (19).

Sevoflurano deberá administrarse con un vaporizador calibrado específicamente para este líquido, por lo que sólo se utilizan vaporizadores que sean compatibles con sevoflurano.

En un estudio de 2016 publicado en la Revista Colombiana de Anestesiología, cuyo objetivo fue la utilización de sedación inhalatoria durante un máximo de 72 h con sevoflurano mediante dispositivo ACD en pacientes críticos intubados en CTI, con objetivo de RASS 0, -2, y evaluar secundariamente el efecto en las funciones renal y hepática en estos pacientes. Se incluyeron 9 pacientes adultos y se utilizó sevoflurano como adyuvante a la analgesia con remifentanilo. Entre los resultados se logra una adecuada adaptación al respirador en todos los pacientes en los que se aplicó la sedación inhalatoria con dispositivo ACD, con un RASS objetivado entre 0 y -2, por lo que la sedación mediante este dispositivo fue adecuada y cumplió con nuestro objetivo inicial. Asimismo y secundariamente, ninguno



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

de los pacientes demostró un empeoramiento significativo de la función renal o hepática a pesar de mostrar alguno de ellos niveles elevados de flúor en plasma (20).

En un estudio publicado en 2019 por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, de Prácticas de analgosedación y delirium en UCI españolas, encuesta realizada entre 2013 y 2014 que incluyó un relevamiento de 102 Unidades, en ninguna de ellas se utilizaron agentes inhalatorios como parte de la sedación de los pacientes ventilados. Globalmente los sedantes más utilizados fueron midazolam en 16,7% de casos y propofol en 19,3% y, entre los analgésicos, morfina en 10,7%, fentanilo en el 12,2% y remifentanilo en 6,1%. En cuanto a otros fármacos, el paracetamol fue usado casi en 18% de los pacientes y el metamizol en 10%. La combinación de estos fármacos fue de uso frecuente. Entre los fármacos usados en infusión continua para sedación, analgesia y como coadyuvantes propofol fue el más frecuente (19,3%), seguido por midazolam (16,7%), entre los coadyuvantes dexmedetomidina se utilizó en 0,8% de los pacientes. Una alternativa en nuestro país sería el uso de dexmedetomidina como coadyuvante buscando un “ahorro” de los otros grupos farmacológicos (21).

En un estudio reciente de marzo de 2021, que incluyó 35 pacientes cursando la infección por SARS-CoV-2 con VM (con máquinas de anestesia Drager apollo) (edad media de 59,4 (12,8) años, 65,7% hombres), 17 (48,6%) recibieron sedación intravenosa estándar, mientras que 18 (51,4%) también recibieron isoflurano agregado a la sedación estándar. La duración media de la VM fue de 23,3 (11,6) días en el grupo de sedación estándar y de 23,8 (12,5) días en el grupo de isoflurano. La duración media de la exposición al isoflurano fue de 5,61 (2,99) días, lo que representa el 29,1% del tiempo total de sedación. La exposición acumulada a los opioides no difirió entre los grupos de sedación estándar y de sedación con isoflurano (equivalente medio de miligramos de morfina 6668 [de 1346] frente a 6678 [de 2000] mg). Sin embargo, el inicio de isoflurano en pacientes se asoció con una menor utilización de propofol (cantidad media diaria de 3.656 [de 1635] antes frente a 950 [de 1804] mg durante el isoflurano) e hidromorfona (cantidad media diaria de 48 [de 30] antes) frente a 23 [dt, 27] mg). De estos datos se concluye que los sujetos que recibieron isoflurano tuvieron disminuciones significativas en la infusión de propofol e hidromorfona, reafirmando la importancia de la combinación de fármacos (22).

En el 2020, en el marco de la crisis por Covid 19 se planteó el uso de anestésicos inhalatorios como parte de la sedación de los pacientes. El planteo se basaba en que los agentes inhalados ofrecen efectos antiinflamatorios y una menor resistencia de las vías respiratorias secundario a la broncodilatación que generan. Sin embargo como inconveniente se identifica que el efecto específico en el SDRA y las dosis a utilizar no están estudiados. El trabajo plantea el uso de vaporizadores portátiles y el manejo de la



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

sedación por parte de un equipo multidisciplinarios que incluya anestesistas, pudiendo administrar así de forma segura sedación volátil (23). En nuestro país no se cuenta con dispositivos de administración de inhalatorios que no estén relacionados a las máquinas de anestesia, como los dispositivos portátiles que plantean la mayoría de los estudios. Otra limitante es si las estaciones de anestesia cumplen con las requerimientos ventilatorios que necesitan los pacientes con SDRA, además de que la administración de gases anestésicos debería de ir acompañada de la monitorización de la concentración alveolar mínima (CAM) mediante un analizador de gases y de la medición de la profundidad anestésica, por todo esto parece una alternativa poco costo-efectiva a las benzodiazepinas.

En suma,

Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica, ante la situación de alta demanda y desabastecimiento de medicamentos de uso habitual para sedación continua en pacientes críticos, se analizaron las opciones medicamentosas disponibles en nuestro país para dicha indicación.

Con respecto a las benzodiazepinas se considera a lorazepam como primera opción alternativa a midazolam. Sus características farmacocinéticas (metabolismo por conjugación, vida media y distribución) lo hacen un fármaco más favorable que diazepam. Por otro lado diazepam si bien es el prototipo del grupo y existe amplia experiencia en su uso, para la indicación de sedación continua presenta inconvenientes desde el punto de vista de la farmacotecnia, con alteraciones en su concentración relacionadas a los equipos de perfusión habituales (con PVC), volúmenes de dilución elevados e incompatibilidades. Dichos inconvenientes podrían ser evaluados con el profesional competente en área de farmacotecnia (químico farmacéutico de la institución) si se considera su utilización. Por otro lado, tanto diazepam como lorazepam presentan como diluyente propilenglicol asociado a un síndrome por acumulación tras el uso prolongado. Debería considerarse dicho riesgo y monitorizar desde el punto de vista clínico (arritmias, hipotensión, convulsiones, falla renal) como paraclínico (gasometría, función renal, osmolaridad sérica y eventual dosificación plasmática de polietilenglicol). Se destaca que en los estudios analizados el gap osmolar se correlaciona con la concentración plasmática de propilenglicol y este podría ser útil para valorar intoxicación

Propofol es otro medicamento que puede considerarse, con el cual también existe experiencia en nuestro país y es recomendado en guías internacionales, teniendo en cuenta que su uso racional implica el uso de las menores dosis posibles (menores a 4 mg/kg e idealmente menores a 2 mg/kg) y por períodos cortos (idealmente menores a 7 días) para evitar sus efectos adversos.

Hospital de Clínicas: Tel-Fax 24872707; Tel: 24871515 int. 2142

Email: cimuruquay@gmail.com

Acceso internet CIM: <https://www.cimuruquay.hc.edu.uy/>



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

Dexmedetomidina es un sedante que alcanza niveles de sedación menores por lo cual está indicado en determinadas circunstancias, y eventualmente se puede considerar como fármaco adyuvante (por ejemplo utilizando un opioide de vida media corta o ultracorta)

Los agentes inhalatorios no se recomiendan en nuestro país, ya que si bien se cuenta con sevoflurano e isoflurano, no hay vaporizadores portátiles, muchas estaciones de anestesia, que si cuentan con vaporizadores de sevoflurano e isoflurano no cuentan con ventiladores adecuados para el tratamiento del SDRA. Además requieren de personal capacitado para utilizarlo y de monitorización de la concentración del inhalatorio e idealmente de la profundidad anestésica.

Es importante recordar que el uso racional de los medicamentos se debe basar siempre en la monitorización de los efectos terapéuticos y eventualmente efectos adversos o tóxicos. En el caso de los sedantes se debe monitorizar los efectos terapéuticos mediante escalas de sedación, por ejemplo la escala RASS o monitores que nos hablen de profundidad en la sedación como el índice bi espectral (BIS) para adecuarlos a las necesidades de la ventilación.

Según la clasificación de niveles de evidencia y grado recomendación del SIGN (23), se cataloga a la evidencia analizada como **-2C**.

Nivel de Evidencia: **2-**
Grado de Recomendación (SIGN): **C**



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

Referencias bibliográficas:

- (1) Rodriguez E., et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.07.013>
- (2) Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-e873. doi:10.1097/CCM.0000000000003299
- (3) Florez J. Farmacología Humana. Fármacos ansiolíticos y sedantes. 6ta. edición. Editorial Masson. 2014.
- (4) Azparren A., García I. Boletín Farmacoterapéutico de Navarra. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. 2014. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/ronlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit_v22n2.pdf
- (5) AEMPS. Ficha técnica midazolam. Consultada abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65415/65415_ft.pdf
- (6) FDA. Ficha técnica lorazepam. Consultada abril 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018140s028lbl.pdf
- (7) AEMPS. Ficha técnica diazepam. Consultada abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/39943/39943_ft.pdf
- (8) Farmanuario 2021.
- (9) Jahn A, Bodreau C, Farthing K, Elbarbry F. Assessing Propylene Glycol Toxicity in Alcohol Withdrawal Patients Receiving Intravenous Benzodiazepines: A One-Compartment Pharmacokinetic Model. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Aug;43(4):423-430.
- (10) Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. Chest. 2005;128(3):1674-1681. doi:10.1378/chest.128.3.1674
- (11) Yahwak JA, Riker RR, Fraser GL, Subak-Sharpe S. Determination of a lorazepam dose threshold for using the osmol gap to monitor for propylene glycol toxicity. Pharmacotherapy. 2008;28(8):984-991. doi:10.1592/phco.28.8.984



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

- (12) Horinek EL, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R. Propylene glycol accumulation in critically ill patients receiving continuous intravenous lorazepam infusions. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):1964-1971. doi:10.1345/aph.1M313
- (13) Barnes BJ, Gerst C, Smith JR, et al. Osmol gap as a surrogate marker for serum propylene glycol concentrations in patients receiving lorazepam for sedation. *Pharmacotherapy.* 2006;26(1):23-33.
- (14) Hansen L., Lange R. Development and Evaluation of a Guideline for Monitoring Propylene Glycol Toxicity in Pediatric Intensive Care Unit Patients Receiving Continuous Infusion Lorazepam *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(5):367–372
- (15) AEMPS. Ficha técnica propofol. Consultado abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62134/62134_ft.pdf
- (16) Payen JF, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin JM. Sedation for critically ill patients with COVID-19: Which specificities? One size does not fit all. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):341-343. doi:10.1016/j.accpm.2020.04.010
- (17) Montmeat D, Gard C, Raux M, Constantin JM, Tilleul P. Shortage of sedatives and neuromuscular blockers during COVID-19 pandemic: The result of an overstocking procedure in French hospitals?. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(5):585-586. doi:10.1016/j.accpm.2020.06.013
- (18) AEMPS. Ficha técnica dexmedetomidina. Consultado abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82586/FT_82586.pdf
- (19) AEMPS. Ficha técnica sevoflurano. Consultado abril 2021. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451_ft.pdf
- (20) López-Ramos J., et al. Sevoflurano como coadyuvante en la sedación durante ventilación mecánica en pacientes médicos de unidad de cuidados intensivos: resultados preliminares en una serie de casos. *Revista Colombiana de Anestesiología.* Volume 44, Issue 1, January–March 2016, Pages 52-57
- (21) García-Sánchez M, et al. Prácticas de analgosedación y delirium en Unidades de Cuidados Intensivos españolas: Encuesta 2013-2014. *Med Intensiva.* 2018
- (22) Hanidziar D, Baldyga K, Ji CS, et al. Standard Sedation and Sedation With Isoflurane in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2021;3(3):e0370. Published 2021 Mar 5. doi:10.1097/CCE.0000000000000370



CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Universidad de la República

(23) Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1563-1566. doi:10.1007/s00134-020-06154-8

(24) Healthcare Improvement Scotland. Sign Grading System 1990-2012. Disponible en: https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf