

11224

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO**

**ANALGESICOS, SEDANTES Y RELAJANTES MUSCULARES  
EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL QUE  
PRESENTA:**

**DR. RODOLFO DURAN AVILES**

**PARA OBTENER DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:**

**MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

290356

JUNIO DE 1992

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Analgésicos, Sedantes y Relajantes Musculares en la Unidad de Terapia Intensiva.

M

7

**Dr. Rodolfo Durán Avilés.**

**Para obtener el Diploma de Especialidad En:  
Medicina del enfermo en Estado Crítico.**

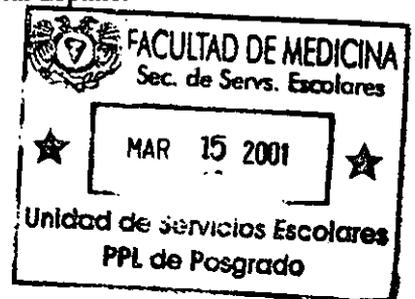


**Dr. Alfredo Sierra Unzueta**

Jefe de Enseñanza e Investigación del Hospital Español  
Jefe del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Español  
Profesor Titular del Curso de Terapia Intensiva

**Dr. Ricardo Martínez Zubieta**

Subjefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español  
Profesor del Curso de Terapia Intensiva  
Coordinador de Tesis



**Dr. Ulises W. Cerón Díaz.**

Medico Adscrito del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Español  
Profesor del Curso de Terapia Intensiva

## MI AGRADECIMIENTO:

*A Dios antes que a nadie.*

*A Yolanda, porque a tu lado he conseguido todo lo que tengo y al tenerte conmigo lo tengo todo.*

*A Jorge y Angela porque me han aguantado mucho.*

*A mis padres porque siempre estuvieron cerca y apoyando todo lo que hacemos.*

*A mis cuatro hermanos, Rubén, Alejandro, Elsa y Susana, porque me demostraron su amor, apoyo incondicional y siempre me indicaron el camino correcto.*

*Al Dr. Martínez y al Dr Cerón por su paciencia y comprensión.*

# INDICE

	<u>Página</u>
<i>Introducción</i>	1
<i>Dolor</i>	3
<i>Fisiopatología</i>	3
<i>Analgésicos Opioides</i>	7
<i>Sulfato de Morfina</i>	9
<i>Fentanil</i>	10
<i>Meperidina</i>	11
<i>Tramadol</i>	12
<i>Anti Inflamatorios No Esteroideos</i>	13
<i>Acetaminofen</i>	14
<i>Clonixinato de Lisina</i>	15
<i>Ketorolaco</i>	16
<i>Diclofenaco</i>	16
<i>Analgesia Regional</i>	17
<i>Lidocaína</i>	18
<i>Otros Medicamentos</i>	19
<i>Sedantes Intravenosos</i>	19
<i>Benzodiacepinas</i>	25
<i>Midazolam</i>	27
<i>Etomidato</i>	30
<i>Propofol</i>	30
<i>Fentanil</i>	32
<i>Barbitúricos</i>	32
<i>Tiopental Sódico(Pentotal)</i>	34
<i>Metohexital</i>	34
<i>Ketamina</i>	35
<i>Relajantes Musculares</i>	36
<i>Monitorización De La Relajación</i>	40
<i>Succinilcolina</i>	41
<i>Atracurio</i>	42
<i>Mivacurio</i>	43
<i>Doxacurio</i>	44
<i>Cis-Atracurio</i>	45
<i>Pancuronio</i>	45
<i>Veuronio</i>	47
<i>Rocuronio</i>	48
<i>Conclusiones</i>	49
<i>Bibliografía</i>	51

## *Introducción*

El enfermo en estado crítico tiene características especiales que lo hacen diferente de enfermos de otras áreas de la medicina. La mayoría de las ocasiones se encuentra con una gravedad extrema, pérdida de la homeostasis y su estabilización es tarea difícil. Quiero citar un fragmento referido en la introducción del tratado de medicina crítica y terapia intensiva del Dr Shoemaker en su 3ª edición: “La justificación principal de la terapia intensiva es un criterio operativo en el cual la disciplina está sujeta a una evaluación objetiva de los mecanismos fisiológico subyacentes a la insuficiencia de órganos viales, y al desarrollo de programas terapéuticos y sistemas de sostén vital para trastornos potencialmente fatales, asociados con una máxima eficacia”. Además, en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) también recibimos enfermos que potencialmente pueden desarrollar falla de algún órgano, y que a su ingreso se encuentran estables.

Las actividades realizadas dentro de la unidad de terapia intensiva UTI son muy variadas, monitorización, procedimientos invasivos como colocación de sondas y catéteres, que además de implicar riesgo al enfermo le ocasionan una sensación de incomodidad y frecuentemente dolor. Una situación especial es la asistencia con ventilación mecánica, que ocasionalmente requiere de sedación y relajación para ser tolerada por el enfermo, y así se permite tener un mejor control.

El dolor es un problema común en la medicina ya que su presencia acompaña al hombre, pero también es una cualidad que protege la continuidad de la vida, que cada individuo vive de forma distinta. La percepción del dolor se ve modificada por diversos factores principalmente emocionales que muchas veces quedan de lado y no se les da mucha importancia.

La comprensión del dolor es necesaria, pero no es suficiente para su manejo; se requiere conocer los analgésicos con que contamos, sus indicaciones y efectos colaterales, ya que sabemos que aunque son de uso común, ninguno es inocuo.

indicaciones y efectos colaterales, ya que sabemos que aunque son de uso común, ninguno es inocuo.

Aún así, para una correcta indicación de los mismos es necesario acercarse al enfermo para saber cual es el problema que tiene, en vez de sedarlo sólo porque está muy inquieto. Hay pocos trabajos realizados donde se pueda observar la frecuencia con que se emplean los sedantes, analgésicos y relajantes, un trabajo reciente es el de Christensen <sup>78</sup>, pero hay pocos trabajos publicados sobre el abuso de la sedación, algunos incluso son anecdóticos, y reflejan la preocupación a este respecto.

Este es el motivo principal de realizar este trabajo de revisión bibliográfica, donde presento brevemente las características particulares de los fármacos analgésicos, sedantes y relajantes que se emplean frecuentemente en la UTI del Hospital Español, no son todos los medicamentos que existen, pero son los que empleamos con mayor frecuencia.

## **DOLOR:**

El dolor se define como una sensación desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial. En general resulta de un estímulo nocivo, y es una forma de alertar sobre daño de algún órgano<sup>5, 41</sup>. Su percepción depende de fibras nerviosas que llegan al cerebro; por esto, se requiere de integridad estructural para sentir dolor<sup>41</sup>. La apreciación puede ser modificada por varios factores incluyendo la condición emocional del enfermo; de esta forma, el dolor es una experiencia sensorial y emocional. Se considera que el estado de conciencia puede modificar la percepción del dolor y sólo en casos extremos se debe emplear sedación para su control<sup>88</sup>.

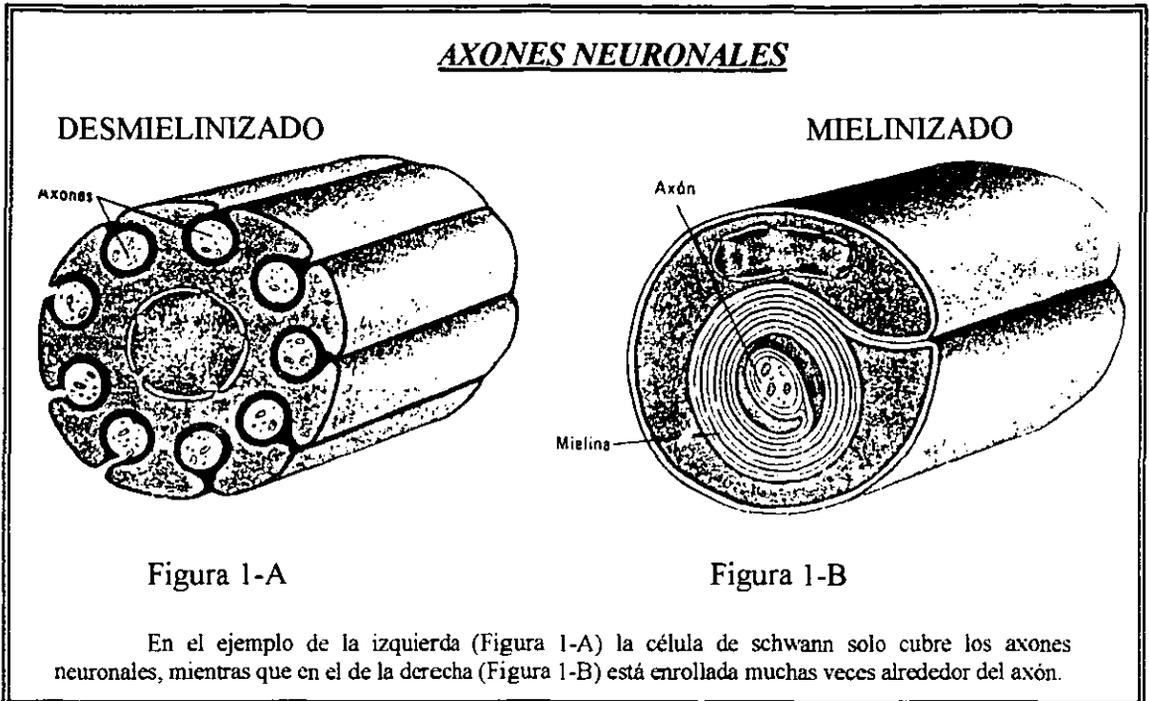
En 1664 Descartes describió su teoría del dolor basada en una relación directa entre los estímulos nocivos periféricos y la percepción del dolor por el cerebro; advertía que cada estímulo que ocasiona dolor lo hace por separado, y basa su teoría en que cada estímulo viaja por vías diferentes; su explicación desentiende totalmente cualquier componente emocional; esto constituye el primer intento de describir las vías del dolor<sup>59, 109</sup>.

Se define analgesia como la ausencia de sensibilidad al dolor o a los estímulos nocivos en el enfermo consciente<sup>1</sup>. De tal forma se considera como analgésico al fármaco que suprime o disminuye el dolor, con o sin pérdida del estado de alerta<sup>41</sup>.

## **FISIOPATOLOGIA:**

Existen terminales libres periféricas llamadas “receptores periféricos del dolor”<sup>59</sup> que responden a un estímulo directo o a la presencia de factores liberados por lesión de otras células, como pueden ser: cambio en el pH, prostaglandinas, serotonina, bradicininas, sustancia P y cambios en el aporte sanguíneo<sup>90</sup>. Cuando el estímulo se lleva a cabo directamente sobre la terminal libre, el dolor es de una intensidad mayor<sup>90, 108</sup>. El estímulo es transmitido a través de vías neurales específicas conocidas como fibras A- $\delta$  y fibra C<sup>88, 118</sup>. Las fibras A- $\delta$  (FIGURA 1-B) finas y mielinizadas, transmiten con rapidez el estímulo por la vía espinotalámica, localizada en el asta posterior de la médula espinal, y que llega hasta la parte ventral y lateral del tálamo de donde se distribuye a zonas corticales y subcorticales (FIGURA 2). Las fibras C no son mielinizadas (Figura 1-A) y son responsables de la sensación incómoda y sorda que persiste después del estímulo inicial llamado “post-dolor”<sup>59, 88</sup>. La respuesta refleja de la estimulación hipotalámica es un incremento del tono simpático con liberación de catecolaminas<sup>1</sup>.

El dolor puede ser de poca intensidad o llegar a ser incapacitante; y la percepción de nuestro propio dolor puede ser fuera de proporción<sup>40, 1</sup>.



\* Modificado de Ganong. Manual de fisiología medica Ed. Manual moderno 7ª Ed 1980.

El dolor no es el mismo en toda circunstancia; los enfermos que tienen dolor requieren de ser liberados de éste para recuperar la salud, y adquirir un adecuado nivel de funcionalidad, no sólo por cuestión humanitaria sino porque dentro de la UTI es una causa de inquietud que puede incrementar los riesgos de algún procedimiento, por ejemplo durante la colocación de un catéter central<sup>41</sup>.

El dolor se puede clasificar de acuerdo a su origen y duración. Dependiendo de su origen en somático y neuropático; algunos autores lo dividen en canceroso y no canceroso<sup>41</sup>. Por su duración se clasifica en agudo o crónico. El dolor de tipo agudo generalmente se presenta en forma inmediata después del estímulo desencadenante, y de manera general se describe como más intenso<sup>59, 40, 41</sup>. El dolor de tipo crónico tiene su origen en una patología frecuentemente crónica y por lo regular ya conocida, como por ejemplo los dolores articulares, y el dolor de tipo canceroso<sup>41</sup>; además, tiene el antecedente de haber sido tratado en ocasiones previas.

En caso de enfermos en la UTI, las causas de dolor más frecuentes son el post-operatorio de alguna cirugía, después de un traumatismo o bien durante algún tipo de procedimiento, como por ejemplo la colocación de sondas y

catéteres, procesos dialíticos, ventilación mecánica, punciones para tomar muestras de laboratorio y la simple movilización dentro y fuera de la cama<sup>109</sup>. Una situación especial de dolor intenso es el enfermo con quemaduras graves, donde los requerimientos de analgésicos son frecuentemente "subestimados"<sup>129</sup>. Estos enfermos se someten a muchos procedimientos como lavados quirúrgicos, fasciotomías, cambio de posiciones

frecuentes y en ocasiones traqueostomías para protección de la vía aérea<sup>108</sup>. La ansiedad y la depresión disminuyen el umbral al dolor, y en estos enfermos se requieren de grandes dosis de analgésicos; los opioides son preferidos por su rapidez y gran potencia, con el riesgo de desarrollar dependencia<sup>30, 130</sup>.

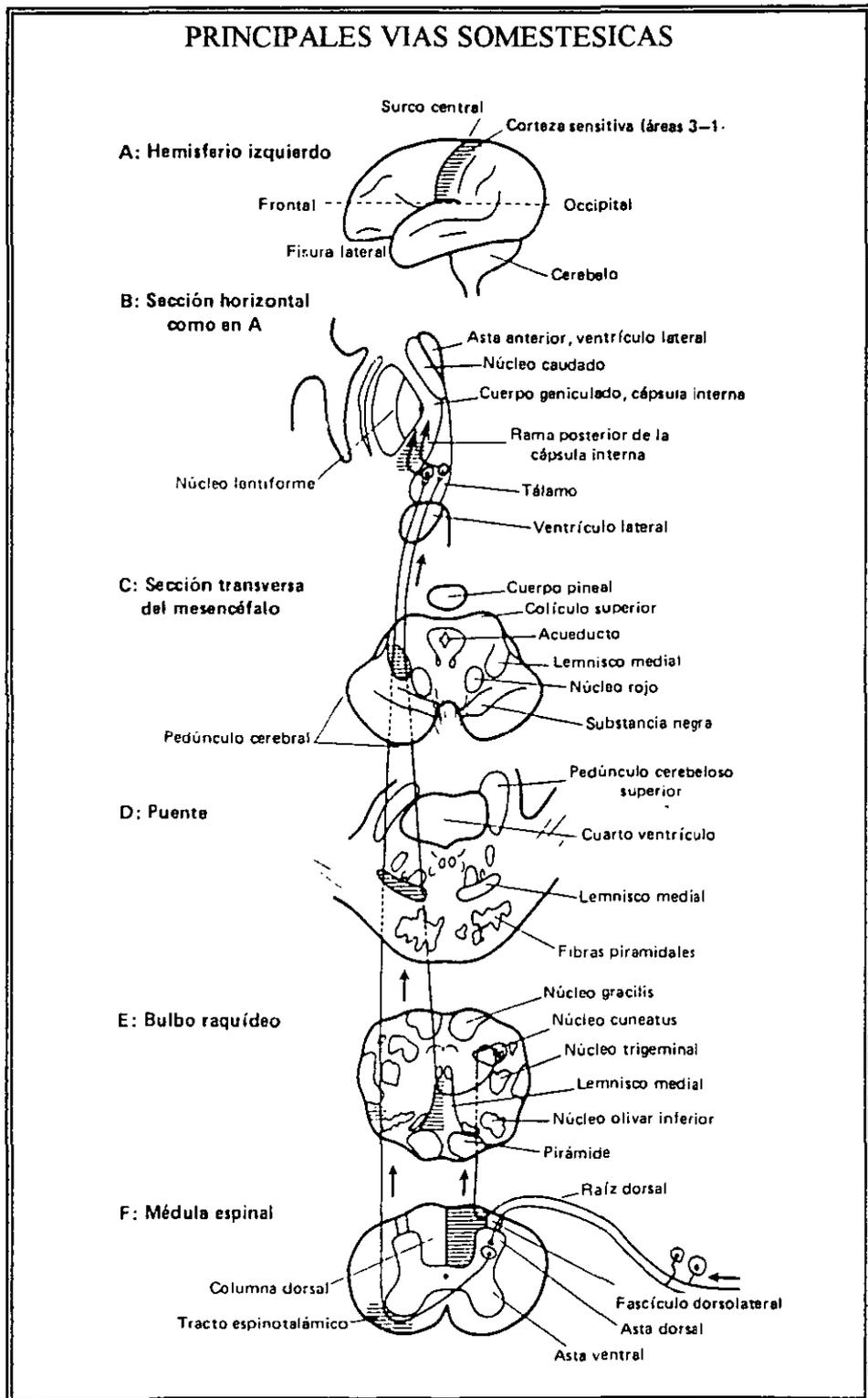
No debemos olvidar que el enfermo se encuentra en un ambiente fuera del habitual, monitorizado continuamente, con toda clase de alarmas, y despertado frecuentemente para ser revisado. Todo esto repercute en su estado emocional y aumenta su percepción del dolor, por ello no debemos olvidar el efecto que tienen nuestros comentarios sobre su evolución y pronóstico, cuando el enfermo los escucha dentro y fuera de su cuarto<sup>41</sup>.

La analgesia es considerada una parte importante en la recuperación de los enfermos, aunque se conoce que no es inocua, pero su empleo es necesario dentro de la UTI por las razones ya comentadas. Particularmente, en los enfermos que se encuentran imposibilitados para manifestar su malestar, como enfermos orointubados, en ellos se sugiere tener mayor énfasis en la interpretación del dolor y su manejo<sup>25, 26</sup>.

La apreciación que el enfermo tiene de su propio dolor está influida por varios factores dentro de los que se incluyen la edad, sexo, cultura y en algunas ocasiones del propio umbral al dolor<sup>41</sup>. No es posible sentir lo que otra persona siente y por ello el dolor siempre será diferente para cada sujeto; aunque difícil es necesario interpretar el dolor de un enfermo para poder elegir el analgésico más eficaz<sup>25</sup>.

Se han propuesto escalas para tratar de calificar la intensidad del dolor, y por su fácil utilización a la cabecera del enfermo se aceptan las escalas visuales de la analgesia (EVA). Estas escalas se dividen de 0-10, y deben ser lo suficientemente grandes para ser bien vistas por el enfermo, y ser señaladas dejando claro lo que desea expresar. Puede hacerlo señalando con su mano o bien con su mirada<sup>59</sup>. Antes de estas escalas, se pedía al enfermo que hiciera la misma calificación y su respuesta se esperaba en forma verbal. Las EVA's ayudan para conocer como el enfermo autocalifica su dolor, tomando el cero como nulo y 10 como el peor dolor que ha sentido en su vida, y se pide que lo represente dentro de la escala<sup>41, 108</sup>.

FIGURA 2



\*Tomado de Garoute. Neuroanatomía funcional. Ed manual moderno 1983 pp: 79

El dolor implica un sufrimiento que es muy difícil medir, pero algunos datos clínicos nos advierten de su presencia, como por ejemplo: inquietud, diaforesis, taquicardia, dilatación pupilar e hipertensión<sup>70</sup>. Existen estudios como los de Puntillo que menciona que ciertos movimientos faciales y de las manos pueden ser interpretados como manifestación de dolor; en su trabajo realizó una tabla donde se encontraban estas manifestaciones y aunque el tamaño de la muestra que estudió no fue lo suficientemente grande, es un buen intento de realizar una escala de medición e interpretación del dolor<sup>25</sup>.

La actual terapéutica para el manejo del dolor es insuficiente<sup>5</sup> y se limita a la presencia de analgésicos que tienen efecto a nivel central, como los opioides y a nivel periférico como los Anti Inflamatorios No Esteroideos (AINES). Los AINES son más empleados en presencia de dolor moderado y crónico, y casi siempre se inicia el manejo del dolor con alguno de estos medicamentos como profilaxis<sup>88</sup>, mientras que los opioides se recomiendan dentro de la UTI por su rápido efecto y potencia<sup>54</sup>.

La sedación sólo es una medida extrema, que se debe emplear en los casos de dolor causado por cáncer en fase terminal<sup>170</sup>. Se requiere de cuidados especiales, por el riesgo de que el enfermo presente falla respiratoria o bien un cuadro de hipotensión que requiera de reanimación con líquidos. Es innecesaria cuando la agitación del enfermo es ocasionada por dolor, o bien alguna otra causa de incomodidad que pueda ser controlada con analgésicos o con medidas generales. El problema estriba cuando dejar de administrar un analgésico, e iniciar sedación para evitar el dolor de un enfermo. La decisión de que medicamento iniciar para cada situación se debe de individualizar siempre.

De manera breve he realizado una revisión de los medicamentos más empleados para control del dolor, y considero que debe conocerse tanto su farmacología como los efectos adversos que se presentan; el conocimiento de ello nos puede ayudar en la toma de decisiones sobre que fármaco administrar a los enfermos dentro de la UTI.

## **ANALGESICOS OPIOIDES:**

Theophrastus fue el primero en describir el opio como derivado de la amapola (*Papaver somniferum*) en el siglo III a. C. La palabra opio en griego significa "Jugo". Fueron los árabes quienes la introdujeron al oriente y fue hasta principios del siglo XIX que se aislaron sus compuestos específicos. El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes y se dividen en 2 grupos: fenantrenos y

El dolor implica un sufrimiento que es muy difícil medir, pero algunos datos clínicos nos advierten de su presencia, como por ejemplo: inquietud, diaforesis, taquicardia, dilatación pupilar e hipertensión<sup>70</sup>. Existen estudios como los de Puntillo que menciona que ciertos movimientos faciales y de las manos pueden ser interpretados como manifestación de dolor; en su trabajo realizó una tabla donde se encontraban estas manifestaciones y aunque el tamaño de la muestra que estudió no fue lo suficientemente grande, es un buen intento de realizar una escala de medición e interpretación del dolor<sup>25</sup>.

La actual terapéutica para el manejo del dolor es insuficiente<sup>5</sup> y se limita a la presencia de analgésicos que tienen efecto a nivel central, como los opioides y a nivel periférico como los Anti Inflamatorios No Esteroideos (AINES). Los AINES son más empleados en presencia de dolor moderado y crónico, y casi siempre se inicia el manejo del dolor con alguno de estos medicamentos como profilaxis<sup>88</sup>, mientras que los opioides se recomiendan dentro de la UTI por su rápido efecto y potencia<sup>54</sup>.

La sedación sólo es una medida extrema, que se debe emplear en los casos de dolor causado por cáncer en fase terminal<sup>170</sup>. Se requiere de cuidados especiales, por el riesgo de que el enfermo presente falla respiratoria o bien un cuadro de hipotensión que requiera de reanimación con líquidos. Es innecesaria cuando la agitación del enfermo es ocasionada por dolor, o bien alguna otra causa de incomodidad que pueda ser controlada con analgésicos o con medidas generales. El problema estriba cuando dejar de administrar un analgésico, e iniciar sedación para evitar el dolor de un enfermo. La decisión de que medicamento iniciar para cada situación se debe de individualizar siempre.

De manera breve he realizado una revisión de los medicamentos más empleados para control del dolor, y considero que debe conocerse tanto su farmacología como los efectos adversos que se presentan; el conocimiento de ello nos puede ayudar en la toma de decisiones sobre que fármaco administrar a los enfermos dentro de la UTI.

## **ANALGESICOS OPIOIDES:**

Theophrastus fue el primero en describir el opio como derivado de la amapola (*Papaver somniferum*) en el siglo III a. C. La palabra opio en griego significa "Jugo". Fueron los árabes quienes la introdujeron al oriente y fue hasta principios del siglo XIX que se aislaron sus compuestos específicos. El opio contiene más de 20 alcaloides diferentes y se dividen en 2 grupos: fenantrenos y

bencilisoquinolonas. Actualmente los opiáceos pueden ser de origen natural, semisintéticos y sintéticos. Su efecto se ejerce sobre los receptores específicos a nivel de SNC y periférico<sup>131</sup>.

Existen 5 tipos de receptores opioides identificados hasta 1991,  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\sigma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . Sólo los 3 primeros son sensibles a fármacos con acción opioide, y recientemente se han descrito 2 subtipos  $\mu_1$  y  $\mu_2$  que tienen control de la analgesia a nivel supraespinal, así como una serie de efectos secundarios. Los receptores  $\kappa$  se encuentran relacionados con analgesia espinal, mientras que los receptores  $\sigma$  se encuentran asociados con alteraciones del sensorio, alucinaciones y delirio. Los receptores  $\delta$  están relacionados con la analgesia en los animales, y aún se desconoce el papel de los receptores  $\epsilon$ <sup>26</sup>.

En el SNC los opioides actúan sobre los receptores  $\mu$  ocasionando depresión respiratoria, retención urinaria, náuseas, confusión y cuando se asocia con alguna benzodiacepina ocasiona sedación con menos dosis; por si mismos los opioides no tienen efecto amnésico.

En 1997 la Unión Internacional de Farmacología denominó a los receptores  $\delta$  como OP1, a los  $\kappa$  como OP2 y a los  $\mu$  como OP3<sup>101</sup>. En este mismo año se descubrieron las endomorfina 1 y 2 en el cerebro humano, que presentan alta afinidad por los receptores  $\mu$ , causando inhibición de la entrada de calcio a la neurona e inhibiendo la formación de AMPc, además, ocasiona disminución del gasto cardiaco y de las resistencias periféricas. Recientemente se ha identificado un sistema receptor-transmisor, que es el receptor nociceptivo opioide "huérfano" (OFQ) y se ha denominado ORL1; este ORL1 se ha encontrado en la vía del dolor pero no se une a los opioides convencionales, tiene efecto analgésico, hiperalgésico y acción anti-opioide, lo cual aún es controversial<sup>101</sup>.

En general los opioides tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas, principalmente por las glucoproteínas y la albúmina, de tal forma que en casos de hipo albuminemia se observa una mayor cantidad de agonistas opioides en plasma, lo cual incrementa su efecto<sup>59</sup>, por esto en enfermos ancianos se debe ajustar la dosis administrada. Es necesario individualizar la respuesta de los enfermos cuando se administran los opioides evaluando su efecto continuamente y administrarlo a dosis-respuesta (D.R.).

Los efectos colaterales ya conocidos de los opioides son depresión cardiorespiratoria<sup>102, 138, 139</sup>, hipotensión y alteraciones de la movilidad intestinal, ocasionando íleo<sup>14</sup>. Otras complicaciones son la presencia de hipotermia e hipertermia, y se ha propuesto que son ocasionadas por alteración hipotalámica; estos cambios ceden con la administración de antagonistas opioides.

## **Sulfato de morfina:**

La morfina se aisló a partir del opio por Serturmer en 1803<sup>131</sup> y se introdujo a la práctica clínica en 1853 por Wood<sup>59</sup>. Es un componente que se obtiene de la amapola, de bajo costo en los Estados Unidos<sup>30</sup>, y se prefiere por su eficacia<sup>59</sup>. La dosis analgésica intravenosa es de 2.5-15mg, se puede administrar por vía rectal 10-20 mg cada 4 hrs. Tiene una vida media de 1.5-2 hrs. la cual, se ve incrementada en enfermos con falla renal y hepática<sup>8</sup>. En los enfermos con falla renal existe el metabolito morfina-6-glucuronido que tiene un efecto analgésico y sedante que explica la sedación prolongada. La hemodiálisis con ultrafiltración disminuye la concentración plasmática en 47%-100%<sup>7, 8</sup>.

El efecto pico se observa a los 5-20 minutos posteriores a la administración IV, a los 50-90 minutos cuando se administra por vía subcutánea (SC), y a los 20-60 min. por vía rectal. Su efecto tiene una duración de 2-7 hrs aproximadamente<sup>8</sup>. Existen estudios donde se ha utilizado en infusión epidural junto con bupivacaína al 0.125% a DR y se ha documentado una reducción en los requerimientos de la morfina para controlar el dolor postoperatorio<sup>102, 137</sup>.

La farmacocinética de la morfina en el enfermo quemado tiene resultados inconsistentes<sup>108</sup>; por un lado Furman y col. reportaron una disminución en su volumen de distribución y aclaramiento<sup>130</sup>. Y otros estudios afirman que no hay cambio en enfermos con quemaduras y en personas sanas<sup>131, 132</sup>. Silbert encontró que la potencia de los opioides se incrementa posterior a una quemadura activando a los receptores  $\mu$  y  $\delta$ <sup>133</sup>, probablemente por la presencia de endorfinas liberadas inmediatamente después de la quemadura.

### **Complicaciones:**

Causa somnolencia, euforia y depresión respiratoria que es menos intensa en enfermos que reciben morfina por vía epidural que por vía IV; en estos enfermos la reintubación es poco frecuente, y ocurre dentro de las primeras 2 hrs. de extubado<sup>102, 138</sup>. Además, interfiere con la respuesta adrenocortical al estrés<sup>108</sup> y disminuye las resistencias periféricas por dilatación arterial y venosa, con mínimo efecto sobre el gasto cardíaco<sup>7, 8, 26</sup>. Afecta la movilidad de tracto gastrointestinal<sup>14</sup>. En el estudio de Bosscha de 1998 se documentó que enfermos con ventilación mecánica alimentados por vía enteral y sedados con morfina presentaban una movilidad gástrica anormal, con una fase 3 de vaciamiento gástrico prematura; esto ocasionó retención gástrica que mejoró cuando se suspendió la sedación<sup>14</sup>. También existen reportes de

disminución de la movilidad esofágica que mejoró al suspender su administración<sup>55</sup>.

Inhibe el reflejo de la tos, ocasiona prurito y ocasionalmente broncoespasmo por la liberación de histamina<sup>31</sup>. Cuando se asocia con alcohol, sedantes, antihistamínicos, fenotiazidas y butirofenonas ocasiona depresión del SNC y cardiovascular<sup>1, 8</sup>.

La naloxona es el antídoto específico y debe administrarse a dosis de 0.2-0.4 mg IV. Debe considerarse que puede condicionar reaparición del dolor, con un incremento en la liberación de catecolaminas<sup>25, 26, 34, 88</sup>.

### **Fentanyl:**

Es un opioide sintético derivado de la fenilpiperidina<sup>7, 8, 59</sup>, se introdujo a la clínica a mediados de los 60's, tiene efecto analgésico de 100- 300 veces más potente que la morfina y mayor rango terapéutico<sup>7, 97</sup>. La concentración plasmática mínima para proporcionar analgesia es de 1-2ng/ml<sup>97</sup>, se administra en dosis de 50-100 µg cada 2-3 minutos, hasta alcanzar el efecto deseado<sup>8</sup>. Se debe reducir la dosis a la mitad en caso de enfermos ancianos. Se recomienda para uso en enfermos críticos con inestabilidad hemodinámica<sup>30</sup>.

Su efecto pico se alcanza a los 5-15 minutos cuando se administra intravenosamente<sup>7, 8</sup>, debido a que se adhiere a los lípidos antes de llegar a los receptores opioides<sup>97</sup>. Se puede administrar por vía transdérmica mediante un parche sobre la piel con un efecto hasta de 3 días<sup>8, 24</sup>. La absorción por esta vía es lenta, y una vez que se retira continua su liberación ya que deja un depósito de fentanil subcutáneo<sup>97</sup>. Los reportes de estudios clínicos han sugerido que la administración de fentanil transdérmico es eficaz para el control del dolor crónico con poca respuesta a otros medicamentos. Grond y Zech realizaron un estudio donde lo administraron a enfermos con cáncer gástrico demostrando que la velocidad de liberación de fentanil por esta vía es de 3.1+/-2.3mg/día, y las concentraciones plasmáticas que se alcanzaron fueron de 3.2+/-2.3ng/ml. Como resultado lograron disminuir los requerimientos de otros analgésicos, sin poder suspenderlos. Los autores sugieren que la cantidad de fentanil administrada por esta vía es insuficiente y que sólo se debe emplear como adyuvante en el manejo del dolor crónico<sup>24</sup>. Otra vía de administración ha sido la intranasal con buenos resultados para el control del dolor post-operatorio<sup>140</sup>.

Tiene alta afinidad por los lípidos<sup>97</sup>, además de no ocasionar liberación de histamina, menos euforia y sedación como ocurre con la morfina<sup>59</sup>. Su

metabolismo es hepático y tiene una excreción por riñón, con una vida media de 30-60 minutos, aunque se reporta de hasta 4 hrs<sup>59</sup>; se distribuye rápidamente a todos los compartimientos. La duración de su efecto en condiciones normales es de 1-2 hrs, sin embargo, su administración continua provoca su acumulación en el tejido adiposo periférico, ocasionando que la vida media se prolongue hasta 9-16 hrs<sup>59, 97</sup>. En caso de sobre dosis se debe de administrar naloxona en dosis repetidas.

Existen derivados del fentanil, como el sufentanil y alfentanil que tienen características farmacológicas superiores al primero<sup>1, 7,8</sup>, pero no se utiliza frecuentemente por su elevado costo y porque no siempre se encuentran disponibles. En la práctica clínica son más potentes que la morfina para el manejo del dolor, y con respecto al fentanil son de inicio más rápido y corta duración.

### **Complicaciones:**

Es un depresor del SNC, así como la función respiratoria, aunque se conserva la estabilidad cardiovascular<sup>7</sup>. Puede interactuar con fenotiazidas, inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos ocasionando mayor depresión respiratoria. Ocasiona hipotensión durante su administración pero es temporal<sup>59</sup>.

### **Meperidina:**

Es el primer opioide sintético que se introdujo a la clínica en 1938<sup>131</sup>. Es un opioide sintético que tiene un metabolito activo, la normeperidina, que se puede acumular sin la necesidad de dosis repetidas<sup>30</sup>, ocasiona excitación, temblor, aprehensión, y en algunos casos convulsiones<sup>26</sup>, No se recomienda su empleo en enfermos dentro de la Unidad de Terapia Intensiva.

Su potencia es un décimo de la potencia de la morfina, con un efecto más rápido, y de corta duración; alcanza un efecto pico a los 5-20 minutos cuando se administra IV, y 30-50 minutos IM. Tiene una vida media de 3-4 hrs. y la normeperidina tiene una vida media de 15-30 hrs<sup>8</sup>.

### **Complicaciones:**

Tiene efecto cardiodepresor más intenso que los demás opioides<sup>102, 139</sup>, y a dosis altas puede producir depresión miocárdica directa; causa taquicardia cuando se administra IV. Por la liberación de histamina puede ocasionar

reacciones anafilactoides intensas y sostenidas. Su efecto cardiodepresor y del SNC se potencializa cuando se combina con otros narcóticos, antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, y es químicamente incompatible con los barbitúricos<sup>1, 59,90</sup>.

Se ha utilizado en enfermos con quemaduras, pero debido a su rápida acumulación no se recomienda por periodos prolongados<sup>131</sup>. Es importante comentar que las convulsiones reportadas por efecto de la normeperidina no responden a la administración de naloxona, por ello se recomienda premedicar contra crisis convulsivas, o bien cambiar por otro opioide lo antes posible<sup>59</sup>.

### Tramadol:

Es un analgésico puro, no narcótico que no afecta la síntesis de prostaglandinas y no posee poder anti inflamatorio<sup>43, 111</sup>. Derivado del grupo aminociclohexano<sup>111</sup>. Se emplea para manejo del dolor moderado a severo<sup>93, 94</sup>. Tiene una afinidad 6,000 veces menor que la morfina por los receptores  $\mu$  y poca selectividad por los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ <sup>59</sup>.

Actúa inhibiendo la recaptura de norepinefrina y serotonina por parte de las neuronas<sup>97</sup>, y tiene efecto activando receptores  $\alpha_2$ , favoreciendo la modulación espinal monoaminérgica que bloquea los impulsos que se dirigen al cerebro<sup>93</sup>.

El 20% de la dosis administrada se une a proteínas, con una vida media de 1.7 hrs. y el efecto se prolonga hasta 5.2 hrs. Su metabolismo es hepático a través de la N y O-desmetilación; obteniéndose 10 metabolitos de los cuales sólo el mono-O-desmetiltramadol es activo<sup>8</sup>. La eliminación del tramadol y sus metabolitos es 90% por orina y 10% por heces; se calcula un aclaramiento de 467-710ml/min<sup>111</sup>.

Se administra en dosis de 400mg/día, y se ajusta en función de la intensidad del dolor<sup>94, 111</sup>; en los estudios clínicos una dosis de tramadol de 200-400mg/día tiene el efecto analgésico equivalente a 1200mg/día de ibuprofen<sup>44</sup>, 50mg equivalen a 1000mg de metamizol<sup>116</sup>, y 2 mg/kg de tramadol tienen el mismo efecto que 1mg/kg de meperidina<sup>117</sup>. Además, se conoce que tiene 10 veces menos potencia que la morfina<sup>111</sup>, sin presentar efectos de sedante<sup>94</sup>.

### Complicaciones:

Se han reportado mareo, vértigo, somnolencia, constipación cefalea, prurito, dispepsia, boca seca y diarrea<sup>44</sup>. Además, los efectos adversos asociados con su administración rápida son náusea y vómito<sup>111</sup>; también se observa disminución en la sensibilidad del centro respiratorio al CO<sub>2</sub><sup>111</sup>, pero no ocasiona cambios en la frecuencia respiratoria, en el volumen corriente y no altera el pH sanguíneo<sup>93</sup>. Las alteraciones cardiovasculares que se presentan durante su administración son taquicardia, hipertensión y disminución transitoria de la contractilidad del ventrículo izquierdo<sup>111</sup>. Ocasiona disminución en la amplitud y la frecuencia del EEG<sup>94</sup>.

Algunos autores como Barth y Flohé<sup>112</sup> no observaron datos clínicos de tolerancia o adicción aún con la administración prolongada del medicamento; sin embargo, como en el caso de todos los opioides no debe descartarse la posibilidad de desarrollar dependencia<sup>111</sup>.

## **ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES):**

No todos los enfermos tienen una sensibilidad idéntica al dolor, y no todo el dolor es de la misma intensidad; además, existen casos especiales donde el dolor es ocasionado por un proceso inflamatorio bien localizado, como en caso de enfermos con un dolor articular<sup>41, 42, 43</sup>; que puede presentarse de manera crónica, y que al ingresar al Hospital, o bien a la UTI suspendieron su medicación previa.

El uso de AINES es útil para manejar dolor moderado dentro de la UTI, ofrecen un control leve del dolor, principalmente del asociado a inflamación, sin comprometer el estado de alerta del enfermo o causar depresión respiratoria<sup>40, 41</sup>. Hasta hace unos años se disponía de pocos anti inflamatorios de administración parenteral, y cierto efecto analgésico, el ketorolaco es uno de los primeros<sup>59, 92</sup>.

Desde su descubrimiento por Hoffman y Dreser en 1899<sup>59</sup>, la aspirina ha sido el prototipo de los salicilatos y de los AINES; es uno de los medicamentos más consumidos<sup>41</sup>, en principio como analgésico, y posteriormente como antiagregante plaquetario gracias a sus características de bloquear la producción de prostaglandinas<sup>42</sup>.

### Complicaciones:

Se han reportado mareo, vértigo, somnolencia, constipación cefalea, prurito, dispepsia, boca seca y diarrea<sup>44</sup>. Además, los efectos adversos asociados con su administración rápida son náusea y vómito<sup>111</sup>; también se observa disminución en la sensibilidad del centro respiratorio al CO<sub>2</sub><sup>111</sup>, pero no ocasiona cambios en la frecuencia respiratoria, en el volumen corriente y no altera el pH sanguíneo<sup>93</sup>. Las alteraciones cardiovasculares que se presentan durante su administración son taquicardia, hipertensión y disminución transitoria de la contractilidad del ventrículo izquierdo<sup>111</sup>. Ocasiona disminución en la amplitud y la frecuencia del EEG<sup>94</sup>.

Algunos autores como Barth y Flohé<sup>112</sup> no observaron datos clínicos de tolerancia o adicción aún con la administración prolongada del medicamento; sin embargo, como en el caso de todos los opioides no debe descartarse la posibilidad de desarrollar dependencia<sup>111</sup>.

## **ANTI INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES):**

No todos los enfermos tienen una sensibilidad idéntica al dolor, y no todo el dolor es de la misma intensidad; además, existen casos especiales donde el dolor es ocasionado por un proceso inflamatorio bien localizado, como en caso de enfermos con un dolor articular<sup>41, 42, 43</sup>, que puede presentarse de manera crónica, y que al ingresar al Hospital, o bien a la UTI suspendieron su medicación previa.

El uso de AINES es útil para manejar dolor moderado dentro de la UTI, ofrecen un control leve del dolor, principalmente del asociado a inflamación, sin comprometer el estado de alerta del enfermo o causar depresión respiratoria<sup>40, 41</sup>. Hasta hace unos años se disponía de pocos anti inflamatorios de administración parenteral, y cierto efecto analgésico, el ketorolaco es uno de los primeros<sup>59, 92</sup>.

Desde su descubrimiento por Hoffman y Dreser en 1899<sup>59</sup>, la aspirina ha sido el prototipo de los salicilatos y de los AINES; es uno de los medicamentos más consumidos<sup>41</sup>, en principio como analgésico, y posteriormente como antiagregante plaquetario gracias a sus características de bloquear la producción de prostaglandinas<sup>42</sup>.

### **Complicaciones:**

Dentro de las complicaciones relacionadas a los AINES está la presencia de sangrado de tubo digestivo asociados con su administración por vía oral<sup>30</sup>, estos problemas han disminuido con su administración por vía parenteral. Otra complicación importante ha sido la presencia de insuficiencia renal<sup>30</sup>. La insuficiencia hepática es otra complicación asociada con el consumo de AINES, aunque la incidencia reportada es baja(1%)<sup>43</sup>, el riesgo de presentarla aumenta cuando hay factores predisponentes relacionados con el huésped, incluyendo su estado nutricional, ingesta de alcohol y su carga genética; actualmente se considera que su diagnóstico es de alta sospecha<sup>43</sup>. Otra complicación según Pope y Anderson es el descontrol de la presión arterial en enfermos hipertensos que se observa con la administración de indometacina; causando un discreto aumento de la PAM, mientras que la aspirina, ibuprofeno y sulindac la disminuyen<sup>128</sup>.

En caso de hipersensibilidad a la aspirina y en general a los AINES se pueden utilizar AINES sintéticos como el flurbiprofeno que no ocasionan estas reacciones y ha sido aprobado para el manejo de artritis reumatoide y la osteoartritis<sup>129</sup>.

### **Acetaminofen:**

Generalmente bien tolerado y con buen efecto a dosis bajas, principalmente en los casos de procesos inflamatorios leves, su poder Anti inflamatorio es pobre<sup>43</sup>, por ello, se prefiere para muchos procesos crónicos incluyendo osteoartritis<sup>41</sup>. Tiene un gran poder antipirético y analgésico, y en raras ocasiones se asocia con hepatotoxicidad, principalmente en dosis muy altas, y cuando se encuentre asociado con algún otro hepatotóxico se debe disminuir la dosis. Las dosis sugeridas son 500mg-1gr, cada 8-12 hrs. En caso de exacerbación de dolor, y en caso de dolor crónico se recomienda 1gr 4 veces al día<sup>41</sup>.

Se piensa que su efecto es a nivel central produciendo analgesia por elevación del umbral al dolor, aparentemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo. Sin embargo, se ha observado que no tiene éste efecto a nivel periférico, lo que explica su pobre poder Anti inflamatorio<sup>44</sup>.

Rápidamente pasa a la vía de la glucuronidación y a la sulfadiación. Sin embargo, 5%-15% es metabolizado por el citocromo P450 a su metabolito tóxico el N-acetyl-p-benzoquinoneimin ocasionando necrosis hepática. La

cimetidina compite por una isoenzima del citocromo P450, por lo que su efecto hepatotóxico puede disminuirse<sup>42</sup>.

En caso de ser administrado por vía oral se absorbe en menos de 1 hr; se metaboliza dentro del hígado y su metabolito activo tiene una vida media 3 veces mayor que el acetaminofen IV. Se acumula con dosis repetidas y con enfermedades hepáticas; el consumo de alcohol incrementa su concentración sistémica. La hepatotoxicidad se ha asociado con dosis masivas, o con consumo crónico de alcohol, aún así, se han reportado estudios doble ciego de acetaminofén contra placebo que no han observado mayor incidencia de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático<sup>43</sup>.

### **Complicaciones:**

Las complicaciones reportadas son insuficiencia renal ocasionada por administrar dosis masivas, falla hepática y reacciones de hipersensibilidad<sup>41,44</sup>.

### **Clonixinato de Lisina:**

Es un AINE con elevada potencia analgésica, derivado del ácido antranílico, que inhibe la enzima prostaglandin sintetasa, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas PGE, PGF y la actividad de la bradicinina; tiene poco efecto como anti inflamatorio y como antipirético; su efectividad como analgésico radica en una potencia 23 veces mayor que el ácido acetyl salicílico y 10 veces mayor que la dipirona. No tiene interferencia con los factores de coagulación o sobre la función plaquetaria<sup>113</sup>, tiene una buena tolerancia gástrica sin presentar inestabilidad hemodinámica.

Se puede administrar por vía IV 100mg cada 6 hrs y en enfermos pediátricos por vía rectal 50 mg cada 6 hrs alcanzando su pico máximo a los 15 minutos de administrado<sup>114</sup>. Su vida media es de 90 minutos, y su duración analgésica es aproximadamente de 6 hrs; su metabolismo es hepático y su excreción renal<sup>5</sup>.

Actualmente no se encuentra aprobado por la FDA por lo que hay pocos estudios clínicos realizados.

## **Ketorolaco:**

Es un AINE con capacidad analgésica, anti inflamatoria, y antipirética, su gran ventaja radica en poder ser administrado por vía IV o IM<sup>92</sup>. Inhibe las enzimas ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa, por lo que bloquea la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos<sup>8, 59,92</sup>. Su forma de eliminación es hepática y renal<sup>18</sup>, puede ser considerado un analgésico de acción periférica pero con mayor potencia; 30mg de ketorolaco equivalen a 12 mg de morfina, o 100 mg de meperidina<sup>92</sup>, sin presentar cambios en la función respiratoria. Se administran 30 mg cada 8 hrs y se ajusta su dosis de acuerdo a la función renal<sup>18</sup>.

### **Complicaciones:**

Inhibe transitoriamente la agregación plaquetaria, el cual desaparece 24-48 hrs después de discontinuar su empleo; no tiene efecto sobre la cuenta total de plaquetas y no altera el TP y TPT.

Los efectos secundarios descritos son úlcera gástrica, sangrados gastrointestinales, dispepsia, náusea, vómito, diarrea, cefalea, depresión y euforia. También ocasiona vasodilatación y puede precipitar angina<sup>8</sup>.

## **Diclofenaco:**

Es un derivado del ácido acético al igual que el ketorolaco<sup>10</sup>, se emplea a dosis de 50-75mg; ha sido utilizado principalmente para el dolor de tipo articular<sup>41</sup>, posee la ventaja de poderse emplear por vía IM. Su metabolismo es hepático mediante glucuronidación y el 60% es eliminado por la orina. Pertunen reportó su efectividad en infusión continua IV para manejo del dolor post-operatorio en cirugía de torax<sup>115</sup>.

### **COMPLICACIONES:**

Los efectos secundarios observados son un incremento de las transaminasas séricas, ocasionando falla hepática, falla renal, y se han reportado casos de síndrome de Steven Johnson<sup>70</sup>. Su empleo en la UTI es limitado.

## Analgesia Regional:

Una estrategia útil para control del dolor postoperatorio o del dolor crónico es el empleo de bloqueos epidurales, radicales<sup>41, 97, 118</sup>, y durante los procedimientos invasivos la anestesia local. En 1904 Einhorn descubre la procaína y se utiliza como anestésico local por inyección<sup>10</sup>. Las técnicas de bloqueo epidural y peridural tienen su aparición desde principios del siglo, y es hasta 1950 que Maher emplea la lidocaína como anestésico local<sup>118</sup>; una década después aparece la mepivacaína y la prilocaína y tiempo después surgieron medicamentos con acción más prolongada como son la bupivacaína, etidocaína y recientemente la ropivacaína con buenos resultados<sup>61, 118</sup>.

Los anestésicos locales se dividen químicamente en dos grupos: ésteres y amidas, y todos inhiben el desarrollo de la fase de ascenso de la despolarización por lo que no hay potencial de acción, y bloquean el potencial de acción propagado<sup>58</sup>.

En 1977 se encontraron grandes cantidades de receptores opioides en las astas dorsales de la medula espinal; y desde 1979 se emplean opioides por vía epidural e intratecal<sup>118</sup>. En estudios recientes se han empleado buprenorfina para el bloqueo braquial<sup>123</sup>, y por vía epidural fentanil<sup>124</sup>, morfina<sup>102, 138, 139</sup>, nalbufina<sup>28</sup> y meperidina<sup>139</sup>, como agonistas de los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  que permite un efecto sedante más prolongado, reducción en las dosis de medicamentos y menos depresión respiratoria<sup>138, 139</sup>. A este respecto se ha comprobado que existen mayores concentraciones plasmáticas y menor analgesia con administración de fentanil IM e incluso IV<sup>125, 126, 127</sup>. La efectividad de los bloqueos se ha comprobado en el control del dolor crónico<sup>44</sup> y en quemaduras donde se puede colocar un catéter para administración continua de medicamentos<sup>108</sup>.

### COMPLICACIONES:

Las complicaciones frecuentemente observadas con estas técnicas de analgesia son infección a través del catéter y formación de abscesos; además de los problemas técnicos durante su colocación<sup>118</sup>. Estos procedimientos no se realizan rutinariamente en la UTI, sin embargo, no es extraño recibir un enfermo proveniente del quirófano con catéter instalado para control del dolor post-operatorio, conocer sus ventajas y limitaciones es importante cuando se intenta disminuir el requerimiento de medicamentos, principalmente opioides.

## **Lidocaina:**

Desde su descubrimiento la lidocaina sustituyó a la procaína como anestésico local por su mayor potencia y versatilidad. Se considera el analgésico de elección para infiltración, y sirve como patrón de comparación para los demás analgésicos locales. Además tiene efecto antiarrítmico porque inhibe la fase 4 de la despolarización diastólica y puede acortar el periodo refractario efectivo así como la duración del potencial de acción.<sup>58</sup>

La dosis máxima recomendada para infiltración es de 5mg/kg, y para fibrilación ventricular es de 1-1.5mg/kg en bolo, hasta una dosis total de 3mg/kg. En infusión IV se recomienda a una velocidad de 2-4mg/min. También se utiliza para inhibir el reflejo de la tos a dosis de 1mg/kg IV. Las dosis en bolo para bloqueo epidural es de 200-400mg y en enfermos pediátricos de 7-9mg/kg; para infusión por catéter epidural es de 400-600mg/hr.<sup>7,8</sup>

Se emplea en concentraciones de 0.5%-2%, y el 70% se une a proteínas. Su metabolismo es hepático por medio de una N-desalquilación a dos metabolitos; la monoetilglicinexilidina y la glicinexilidina que tienen actividad farmacológica y pueden ocasionar toxicidad sobre el SNC, principalmente en enfermos con alteraciones hepáticas. Su excreción es renal y el 10% del compuesto original se excreta sin cambios.<sup>58,59</sup>

También ocasiona sedación cuando se administra IV, por lo que se ha empleado como adyuvante en la anestesia general.<sup>7,8,59</sup>

### **Complicaciones:**

El cuadro tóxico completo incluye en pocos minutos de administrada: salivación, temblores, coma, hipotensión, hipertensión, taquicardia, convulsiones y depresión respiratoria. A dosis elevadas la lidocaina puede ocasionar reducción de la velocidad de conducción de las fibras de Purkinje y tener efecto inotrópico negativo directo.<sup>59</sup>

Interactúa con cimetidina y beta bloquadores incrementando la toxicidad de la lidocaina por disminución del aclaramiento hepático<sup>58</sup>, y cuando se administra junto con la succinilcolina puede potenciar su efecto relajante.<sup>8</sup>

## **Otros Medicamentos:**

Existen medicamentos que sin ser analgésicos pueden emplearse como coadyuvantes en el manejo del dolor. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina, pueden incrementar los niveles de endorfinas como analgésicos corporales naturales. Además, el 50%-60% de los enfermos con dolor crónico pueden presentar depresión, con lo que su percepción del dolor aumenta, requiriendo de este apoyo farmacológico para manejarlo de mejor forma<sup>41</sup>.

Los corticosteroides pueden emplearse para manejo del dolor asociado a la inflamación, sin embargo, no se recomienda como terapéutica prolongada. En algunas ocasiones se ha empleado capsaicina localmente con buenos resultados<sup>41, 44</sup>.

Otras medidas como las técnicas de relajación se han empleado para el manejo del dolor crónico. Sin embargo, su comprobación no ha sido lo suficientemente aceptada; esto nos puede hablar de la necesidad de que los enfermos tomen el control de su propia curación, y esto implica una sensación de bienestar, o bien de apoyo psicológico, lo cual es difícil en la UTI, ya que lejos de ofrecer al enfermo un descanso, continuamente se encuentra observado, monitorizado y despertado lo que contribuye a incrementar su ansiedad, y aumenta su percepción del dolor<sup>41</sup>.

## **SEDANTES INTRAVENOSOS:**

La sedación intravenosa se inició en 1934 con la aparición de los barbitúricos. Desde entonces se han creado sedantes de duración más corta y un despertar más confortable<sup>59</sup>, y para enfermos en estado crítico se prefieren sedantes con menos repercusión hemodinámica<sup>88</sup>.

Existen diversas indicaciones para la sedación de los enfermos críticos y de manera global estas pueden ser:

- a) Disminución del estrés
- b) Control del dolor
- c) Control de la ansiedad y agitación psicomotriz
- d) Disminución de los requerimientos de oxígeno
- e) Control de la ventilación mecánica

## **Otros Medicamentos:**

Existen medicamentos que sin ser analgésicos pueden emplearse como coadyuvantes en el manejo del dolor. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina, pueden incrementar los niveles de endorfinas como analgésicos corporales naturales. Además, el 50%-60% de los enfermos con dolor crónico pueden presentar depresión, con lo que su percepción del dolor aumenta, requiriendo de este apoyo farmacológico para manejarlo de mejor forma<sup>41</sup>.

Los corticosteroides pueden emplearse para manejo del dolor asociado a la inflamación, sin embargo, no se recomienda como terapéutica prolongada. En algunas ocasiones se ha empleado capsaicina localmente con buenos resultados<sup>41, 44</sup>.

Otras medidas como las técnicas de relajación se han empleado para el manejo del dolor crónico. Sin embargo, su comprobación no ha sido lo suficientemente aceptada; esto nos puede hablar de la necesidad de que los enfermos tomen el control de su propia curación, y esto implica una sensación de bienestar, o bien de apoyo psicológico, lo cual es difícil en la UTI, ya que lejos de ofrecer al enfermo un descanso, continuamente se encuentra observado, monitorizado y despertado lo que contribuye a incrementar su ansiedad, y aumenta su percepción del dolor<sup>41</sup>.

## **SEDANTES INTRAVENOSOS:**

La sedación intravenosa se inició en 1934 con la aparición de los barbitúricos. Desde entonces se han creado sedantes de duración más corta y un despertar más confortable<sup>59</sup>, y para enfermos en estado crítico se prefieren sedantes con menos repercusión hemodinámica<sup>88</sup>.

Existen diversas indicaciones para la sedación de los enfermos críticos y de manera global estas pueden ser:

- a) Disminución del estrés
- b) Control del dolor
- c) Control de la ansiedad y agitación psicomotriz
- d) Disminución de los requerimientos de oxígeno
- e) Control de la ventilación mecánica

- f) Disminución de los riesgos en los procedimientos invasivos realizados en la UTI
- g) Evitar sufrimiento en el enfermo terminal

El objetivo más importante es el confort del enfermo, mantenerlo con una sedación que le permita un fácil despertar y recuperación rápida del sueño<sup>2, 20,30</sup>; de este modo, se puede realizar un despertar programado, que incluso puede ayudar al destete de la ventilación mecánica<sup>5, 20,30, 53,54,78</sup>. En términos generales, la sedación puede disminuir el estrés, lo que determina un menor requerimiento de oxígeno de cada órgano y en el ámbito corporal total<sup>5, 17</sup>. Se emplea para disminuir la ansiedad y agitación de los enfermos y aumentar su tolerancia al ambiente de la UTI<sup>1, 13,16,20,21</sup>.

Los medicamentos más empleados para la sedación dentro de la UTI son las benzodiacepinas como el midazolam, los derivados del fenol como el propofol y algunos agonistas opioides como el fentanil<sup>12</sup>. Autores como Aitkenhead y cols. consideran que algunos sedantes inhalados como el óxido nítrico pueden ser valiosos por periodos prolongados<sup>21</sup>. Un estudio reportó el uso asociado de propofol con isofluorano en la UTI con buenos resultados<sup>80</sup>. El inconveniente es que se necesitan sistemas especiales para la administración del gas.

En enfermos revascularizados, se ha empleado sedación durante la etapa de recalentamiento, y para continuar con el destete de la VM<sup>10, 12,17,53,54</sup>, con lo que se ha visto una menor incidencia de complicaciones. Los medicamentos más empleados en la actualidad son el midazolam y el propofol<sup>30, 78</sup>. Algunos estudios clínicos no han observado diferencia en la presencia de isquemia miocárdica durante las primeras 12 hrs de post-operatorio cuando se ha comparado midazolam y propofol<sup>19</sup>; pero enfermos a quienes se administra propofol presentan más hipotensión y menos taquicardia que enfermos con midazolam<sup>19,20</sup>.

Otro grupo donde se ha utilizado sedación es en enfermos con trauma craneoencefálico, empleando midazolam, barbitúricos y en ocasiones morfina sobre todo en los enfermos pediátricos<sup>15</sup>. No hay un consenso sobre que fármaco se debe emplear en este grupo de enfermos<sup>11,88</sup>.

En los cuadros de supresión a benzodiacepinas se hace necesario la administración de determinados sedantes para disminuir la ansiedad, o bien corregir el cuadro<sup>2</sup>.

Existen en ventilación mecánica modos de apoyo artificial que recomiendan sedación e incluso relajación del enfermo por ejemplo uso de relación I/E inversa, niveles de PEEP muy elevados, ó cuando se observa inquietud que mantiene al enfermo luchando con el ventilador<sup>5</sup>; en estos

enfermos los fármacos más empleados han sido el midazolam, por su efecto amnésico<sup>1,2,21</sup>, y el propofol por su corta duración<sup>6,13,21</sup>.

Otra situación donde se emplea la sedación y donde se comenta poco es en el caso de los enfermos terminales, cuando las medidas terapéuticas se han agotado, y se ha tomado la decisión de suspender todos los esfuerzos. La sedación es la única medida que se acepta "no debe faltar"<sup>5</sup>. En este sentido muchos conflictos éticos se han suscitado, y dentro de la práctica se convierte en un problema con el cual nos enfrentamos frecuentemente.

Para evaluar la profundidad de la sedación Ramsay propuso una escala en 1974<sup>47,56</sup> (tabla 1), y aún cuando es la más aceptada, se han hecho modificaciones o simplificaciones como la que presenta Sánchez-Izquierdo-Riera<sup>11</sup> (tabla 2). El grado de sedación que requiere un enfermo tan variable como su patología y su objetivo es obtener el mayor confort posible para el mismo<sup>16, 20</sup>.

**Tabla 1**

**ESCALA DE SEDACIÓN**

1	ANSIOSO, AGITADO O AMBAS
2	OPERATIVO, ORIENTADO Y TRANQUILO
3	RESPONDE LUEGO A LAS ORDENES
4	RESPUESTA RAPIDA A ESTIMULOS FUERTES
5	RESPUESTA LENTA A ESTIMULOS FUERTES
6	AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA

\*Modificado de: Ramsay, Am J. Anesth. 1974;2:656.

**Tabla 2**

**ESCALA PARA EVALUAR EL NIVEL DE SEDACIÓN Y ANALGESIA**

- I Enfermo ansioso y agitado
- II Enfermo orientado, calmado y cooperador
- III Enfermo somnoliento, que responde a estímulos verbales
- IV Enfermo que sólo responde al dolor o no responde

\*Modificado de: Sánchez Izquierdo Riera. Anest-Analg. 1998;86:1219-1224.

En el estudio de Carrasco (tabla 3), se modificó la escala de Glasgow desarrollada para traumatismo craneoencefálico (TCE) para evaluar la sedación<sup>40</sup>. Otras escalas más específicas; como por ejemplo el trabajo de Chamorro y cols.<sup>13</sup>, evaluó la efectividad de la sedación durante la ventilación mecánica (tablas 4 y 5). Todos los autores recomiendan que cada UTI debe adaptar las escalas a sus necesidades.

**Tabla 3**

**ESCALA DE COMA DE GLASGOW MODIFICADA POR COOK Y PALMA.**

APERTURA OCULAR	4	ESPONTANEA
	3	A LA ORDEN
	2	AL DOLOR
	1	NINGUNA
RESPUESTA A ORDENES	5	OBEDECE ORDENES
	4	MOVIMIENTOS PROPOSITIVOS
	3	REFLEJO DE FLEXION
	2	REFLEJO DE EXTENSION
REFLEJO DE LA TOS	1	NINGUNA
	4	ESPONTANEO. FUERTE.
	3	ESPONTANEO. DEBIL
	2	SÓLO A LA SUCCION
RESPIRACION	1	NINGUNO
	5	OBEDECE ORDENES
	4	ESPONTANEA INTUBADO
	3	SIMV/ESPONTANEA
	2	LUCHANDO CON EL VENTILADOR
	1	SIN ESFUERZO RESPIRATORIO

\*Modificado de: Carrasco. Crit Care Med 1998;26:844-851.

**Tabla 4**

Escala para valorar la efectividad de la sedación durante la ventilación mecánica.

A. ENFERMOS SINCRONIZADOS CON EL VENTILADOR	2	TOTAL Y PERMANENTE
	1	ESPORADICAMENTE PELEA CON EL VENTILADOR
	0	FRECUENTEMENTE PELEA CON EL VENTILADOR
B. PRESENCIA DE MOVIMIENTO ESPONTANEO	2	NINGUN MOVIMIENTO
	1	MOVIMIENTOS ESPORADICOS
	0	MOVIMIENTOS FRECUENTES

\*\*Nota: Un valor de 4 significa una sedación efectiva, registro menor de 3 significa una sedación inadecuada.

\*Modificado de: Chamorro, Crit Care Med 1996;24:932-939.

Un punto importante en el manejo de la sedación es que no todos los enfermos ansiosos o inquietos que se encuentran en la UTI requieren del apoyo con sedantes. Siempre se ha comentado que los enfermos tienen dificultad para comunicarlo que les aqueja y más aún, cuando se encuentran orointubados, sin la posibilidad de hablar y decir por ejemplo: que requieren de ser cambiados de posición, o que hay un objeto bajo su espalda que ocasiona dolor importante, el cual lleva al enfermo a una condición de desesperación.

**Tabla 5**

Escala empleada para evaluar la sedación de los enfermos tratados con propofol y midazolam.

I.-COMUNICACIÓN	3	FACIL
	2	POSIBLE
	1	NINGUNA
II.-APERTURA OCULAR	4	ESPONTANEA O A UNA ORDEN, CON ATENCIÓN
	3	ESPONTANEA O A UNA ORDEN, SIN ATENCION
	2	SOLO AL DOLOR
	1	NINGUNA
III.-RESPUESTA MOTORA	4	A UNA ORDEN, INMEDIATA
	3	RESPUESTA APROPIADA
	2	RESPUESTA INADECUADA
	1	NINGUNA
IV.-REFLEJO TUSIGENO	2	PRESENTE
	1	AUSENTE
V.-PARPADEO ANTE LA AMENAZA	2	PRESENTE
	1	AUSENTE
VI.-REFLEJO NASO-PALPEBRAL	2	PRESENTE
	1	AUSENTE
VII.-REFLEJO CORNEAL	2	PRESENTE
	1	AUSENTE

Nota: Se otorga solo un valor en cada apartado. Un total menor o igual a 11 indica sedación profunda.

\*Modificado de: Chamorro, Crit Care Med 1996;24:932-939.

Ningún ser humano es perfecto y aunque tratamos de poner atención en todas las situaciones, podemos perder de vista alguna causa de incomodidad para el enfermo y administrar innecesariamente un medicamento sedante.

### **COMPLICACIONES DE LA SEDACIÓN:**

Los sedantes utilizados en la UTI pueden incrementar la morbilidad y mortalidad, habiéndose descrito las siguientes complicaciones:

- a) Hipotensión o Hipertensión
- b) Taquicardia o bradicardia
- c) Depresión respiratoria
- d) Hipoxia e hipercapnia
- e) Desorientación

- f) Disminución de la movilidad gastrointestinal
- g) Síntomas extrapiramidales
- h) Aumento en la presión intracraneal
- i) Sedación Prolongada
- j) Coma
- k) Agitación (p Ej. Como reacción paradójica a las benzodicepinas<sup>2,22</sup> y barbitúricos<sup>59</sup>)
- l) Hiperlipidemia (p Ej. propofol)

Algunas de estas complicaciones se asocian a sobresedación como por ejemplo: hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, coma, ileo, falla renal, estasis venosa e inmunosupresión. Otras se presentan cuando hay sedación insuficiente<sup>32,86</sup>, como agitación, hipertensión, taquicardia y alteraciones en el control de la ventilación; consecuentemente con hipoxia e hipercapnia<sup>59</sup>.

Para disminuir la sobresedación, se han realizado protocolos basados en el uso de infusiones continuas de sedantes<sup>32</sup> y opioides<sup>141</sup>; con la finalidad de alcanzar concentraciones plasmáticas menores y efecto más duradero. Los sedantes más empleados para este fin son el midazolam<sup>2,18,20,23,49,52,53,54,107</sup>, y el propofol<sup>20,30,52,53,54,78,86</sup>. También se han usado algunos opioides como el fentanil<sup>33,141</sup>, morfina<sup>50</sup> y recientemente alfentanil<sup>110</sup>; sin embargo, una complicación que se ha observado con la infusión continua es la dificultad para destetar a los enfermos<sup>1,2,3</sup>. En caso de sobredosis con benzodicepinas se ha utilizado flumazenil para revertir su efecto<sup>27,29,59</sup>.

### **DESTETE DE LA SEDACION:**

Uno de los factores más importantes para decidir que sedante emplear es determinar cuando un enfermo debe despertarse. En este sentido podemos citar el caso de la ventilación mecánica, donde la sedación puede ayudarnos a un mejor control de los parámetros ventilatorios, pero al suspenderla, esperamos un despertar gradual y a veces rápido, sin que el enfermo se inquiete<sup>2,18,49,52,53,54,107</sup>.

Para este fin se han comentado las ventajas que ofrecen las Benzodicepinas de corta acción, con buen efecto amnésico, de las cuales el midazolam es el medicamento más empleado, por su vida media corta comparado con otros fármacos del mismo grupo<sup>13</sup>. Por otra parte, se ha documentado que el propofol puede tener un buen efecto sedante, con rápido despertar<sup>16,20,21</sup>, sin muchos efectos colaterales. Una alternativa es emplear ambos medicamentos o bien agregar algún opiáceo narcótico como el fentanil<sup>33,54</sup> o el sulfato de morfina<sup>50</sup>.

Estas combinaciones han sido aceptadas para el manejo de los enfermos con traumatismos de cráneo, y para los de cirugía cardíaca<sup>9,10,11,12,17,19</sup>. En el

estudio de Reyes<sup>12</sup>, se reportó la importancia de un rápido despertar<sup>16,20</sup> para iniciar el destete de la ventilación mecánica; los enfermos que permanecieron con efecto sedante residual, tuvieron más eventos de reintubación y los enfermos que tuvieron éxito dentro de este protocolo, tuvieron una disminución en el tiempo de estancia en la UTI<sup>12,13,16,20</sup>.

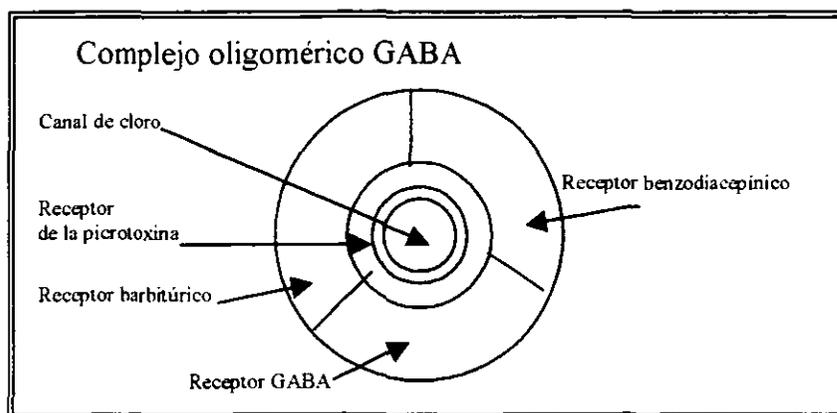
La mayoría de los estudios han comparado al propofol y al midazolam como medicamentos para sedación por periodos cortos de 12-48 hrs. Estos mismos han encontrado que el propofol tiene un efecto mucho más corto facilitando la rapidez en el destete de la ventilación mecánica<sup>13,16,20</sup>.

### **Benzodiacepinas :**

Sternbach en 1955 descubrió el clorodiacepoxido; inicialmente se le consideró una molécula inerte, y hasta 1960 se encontraron sus propiedades hipnóticas y amnésicas. Él mismo sintetizó el diacepam en 1959, y en 1961 Bell sintetizó el oxacepam. En 1971 se descubrió el lorazepam que es un derivado del oxacepam con un constituyente cloro 2'. El midazolam se sintetizó en 1976 por Fryer y Walser, siendo esta la primera benzodiacepina hidrosoluble<sup>23,59</sup>.

Todas las benzodiacepinas poseen efecto hipnótico, sedante, ansiolítico, amnésico, anticonvulsivante y relajante muscular central; su efecto es a través de los receptores benzodiacepinicos que modula al ácido gamma aminobutírico (GABA), y secundariamente regulan la apertura de los canales de cloro, que ocasionan hiperpolarización neural y disminuyen su reactividad a los estímulos<sup>2,5,23,30,49,59</sup> (FIGURA 3).

FIGURA 3



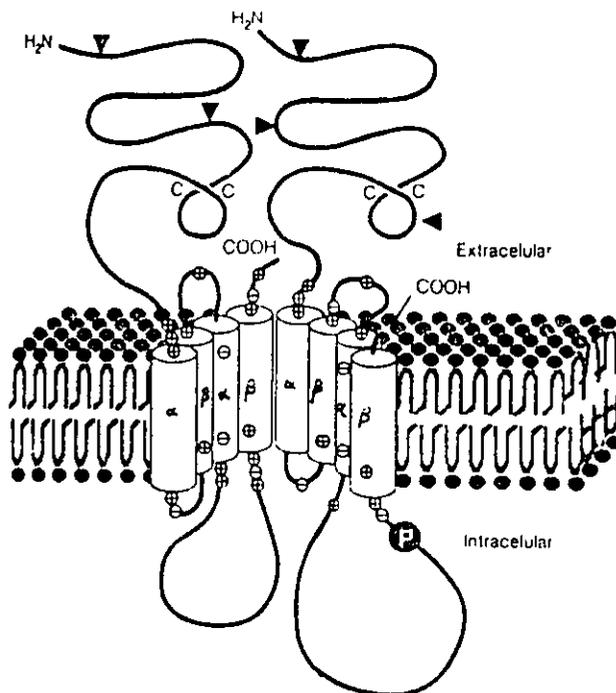
Modificado de: Miller. Anestesia. Ed Doyma2ª Ed. Pp:205

Las tres benzodiazepinas de empleo más difundido son: el midazolam (de acción corta), lorazepam (intermedia) y diazepam (larga)<sup>2</sup>. La fijación a proteínas y el volumen de distribución no muestran diferencia importante entre las 3; sin embargo, su aclaramiento es diferente:

- Midazolam de 6-11 ml/kg/min,
- Lorazepam de 0.8-1.8 ml/kg/min
- Diazepam de 0.2-0.5 ml/kg/min.

Hay que considerar que el volumen de distribución aumenta a medida que el fármaco se desplaza del plasma al tejido adiposo, y aunque el aclaramiento no se altera, la eliminación se prolonga debido al retraso en el retorno del fármaco hacia el plasma del enfermo obeso<sup>2,4,12,18,59</sup>. En 1995 la Critical Care Association recomendó usar midazolam para sedación por periodos cortos y al lorazepam para prolongados<sup>30</sup>.

**FIGURA 4**  
MODELO TRIDIMENSIONAL DE LA ESTRUCTURA DE LOS  
RECEPTORES GABA



El receptor GABA tiene 4 subunidades globulares 2  $\alpha$  y 2  $\beta$ , cada una de las cuales tiene 4 helices con un canal iónico en el centro. En la figura se observan 2 receptores GABA con sus 4 subunidades cada uno.

Modificado de: Miller. Anestesia. Ed Doyma2ª Ed. Pp:37

## **MIDAZOLAM:**

El midazolam es la benzodiacepina más empleada dentro de la UTI<sup>30</sup>, tiene el mismo efecto amnésico, ansiolítico y anticonvulsivante que las otras benzodiacepinas, se emplea en dosis de 200 - 600 µg/kg. Ofrece múltiples ventajas para la sedación en la UTI incluyendo su compatibilidad con soluciones IV<sup>13</sup>, estabilidad en soluciones acuosas, ausencia de dolor en el sitio de administración, y reducción de la presentación de tromboflebitis<sup>2,23</sup>. No hay supresión de glándulas suprarrenales y cuenta con una vida media mucho menor en comparación con otras benzodiacepinas. En algunos estudios controlados se ha disminuido la cantidad administrada de midazolam cuando se asocia a medicamentos como fentanil<sup>2, 23,40</sup>, alfentanil, morfina, para manejo conjunto del dolor, o bien con ketamina, y propofol, con lo cual disminuye el tiempo para despertar cuando se suspende la sedación<sup>2,17,44,49</sup>.

El efecto sedante y anestésico se presenta al facilitar la acumulación de GABA quien actúa sobre el sistema reticular activador ascendente, teniendo efecto de bloqueo cortical y límbico<sup>23,59</sup>.

Cuando se administra por vía intravenosa se obtiene efecto sedante de 1 a 3 minutos. Puede atravesar la barrera placentaria pero en menor cantidad que el diazepam, el 97% se encuentra fijo a proteínas y su metabolismo se lleva a cabo en hígado; su excreción es a través del riñón, y tiene una vida media de 2 hrs la cual se prolonga en los casos de falla hepática<sup>18</sup>.

### **Complicaciones:**

La complicación más frecuentemente observada es la hipotensión<sup>2</sup>, con un rango de 2.1%-14.3%, es transitoria y mejora con la administración de líquidos. Algunos estudios no han reportado diferencia en la cantidad de vasoactivos administrados entre midazolam y propofol, pero si una menor administración comparado con los enfermos que reciben diazepam<sup>2,23</sup>. En enfermos coronarios post revascularización no cambió el índice cardiaco, pero presentaron aumento de la frecuencia cardiaca<sup>2,17,21</sup>.

La sedación con midazolam reduce la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> disminuyendo la ventilación minuto, y puede ser causa de apnea<sup>2</sup>; en casos de sobredosis y depresión respiratoria se debe tener control de la vía aérea y asistencia ventilatoria. En un estudio referido que comparó tanto la administración de midazolam Vs. propofol, la sedación con midazolam redujo el volumen corriente en 200ml, mientras que el propofol ocasionó apnea en 11 enfermos<sup>3</sup>.

Los enfermos que se encuentran en ventilación mecánica recibiendo midazolam en infusión continua presentan retraso en el despertar, y por lo tanto retraso en el destete de la ventilación mecánica<sup>12,13</sup>. Ha sido útil dentro del manejo de la UTI la administración de antagonistas de las benzodiazepinas como el flumazenil el cual ha dado buenos resultados, tanto en forma de bolo, como en infusión continua<sup>2,29,59</sup>. Como alternativas se puede emplear fisostigmina 2mg IV para antagonizar la depresión del SNC<sup>23</sup> (en caso de emplear esta medida; se debe premedicar con 1mg de atropina para evitar náusea, vómito y salivación excesiva), ó se puede usar aminofilina de 1-2mg/kg IV<sup>7</sup>.

Se ha documentado que disminuye el vaciamiento gástrico en menor grado que otros medicamentos como los Opioides y propofol, con menor efecto a nivel antroduodenal<sup>14,5</sup>

La sedación prolongada después de suspender la infusión de midazolam se describió por primera vez en 1984, por Oldenhof y cols. quienes reportaron enfermos de la UTI que permanecieron sedados 10 hrs después de suspenderla y midieron una concentración sérica de midazolam de 80ng/ml, considerada menor de lo usual. El efecto prolongado se asocia con la severidad de la patología del enfermo. En falla multiorgánica se presenta una eliminación prolongada, que se explica por un aumento en los volúmenes de distribución; llegando la vida media hasta más de 24 hrs<sup>45,48,49</sup>.

El metabolismo del midazolam es dependiente de la función hepática, por lo cual la reducción en la perfusión hepática lo reduce. La cimetidina incrementa la concentración plasmática en voluntarios sanos, y la administración de eritromicina se ha citado como una causa de sedación prolongada en enfermos pediátricos<sup>2</sup>. El midazolam tiene un metabolito hidroxilado (el  $\alpha$ -hidroximidazolam) que contribuye a un efecto sedante prolongado cuando se encuentra en concentraciones séricas entre 5,000 y 7,000ng/ml<sup>2,18,59</sup>.

Bodenham y cols reportaron un enfermo que permaneció sedado 36 hrs posterior a la suspensión de midazolam y para despertarlo se necesitó infusión de flumazenil durante 8 días<sup>27</sup>.

Un reporte realizó ajuste de la dosis de infusión con midazolam disminuyendo en un 50% la dosis inicial, y logró mantener al enfermo dentro de un grado 3 a 5 de la escala de Ramsay. En caso de sobre sedación grado 6, se debe detener la infusión de midazolam hasta obtener un nivel de 4 y se reinicia la infusión con el 50% de la velocidad inicial<sup>19</sup>. Las dosis de midazolam se deben de individualizar de acuerdo a la respuesta clínica del enfermo, y a las características propias de cada individuo, tomando en cuenta la edad, medicaciones previas, y estado clínico general.

La agitación es una complicación poco frecuente; el fenómeno de supresión o reacciones paradójicas pueden presentarse durante los estadios tempranos de la administración del midazolam, caracterizándose por ansiedad, insomnio, ataques de pánico, cefalea, temblor, fatiga, y alteraciones de la conciencia<sup>22</sup>. La desorientación es común cuando se asocia con la administración de morfina<sup>2,50</sup>. Se ha reportado que 13% de los enfermos revascularizados que reciben midazolam en infusión presentan alucinaciones<sup>19,23</sup>.

Enfermos que persistan con agitación psicomotriz y no exista razón para su comportamiento (p. Ej. dolor, incomodidad con la ventilación mecánica) deben sedarse incrementando la dosis de midazolam; si persiste con la misma sintomatología se debe pensar que cursa con una reacción paradójica y debe iniciarse el manejo con haloperidol; que es el medicamento de elección para estos cuadros de agitación refractaria que requieren de ventilación mecánica<sup>2,22,51</sup>.

Parece haber tolerancia a la administración de midazolam a partir de la primera dosis, tanto en el laboratorio como en estudios clínicos<sup>2,3</sup>, caracterizándose por un incremento en los requerimientos de midazolam; algunos estudios lo han reportado posterior a la administración continua durante 7 días, y en estos reportes no se ha visto cuadros de supresión<sup>59</sup>. El síndrome de supresión al midazolam se caracteriza por convulsiones, alucinaciones, temblor, confusión, ansiedad, agitación, dificultad para comunicarse, insomnio, vómito, taquicardia y fiebre<sup>22</sup>. Se considera que un enfermo que recibe midazolam en infusión, y que ha suspendido el régimen puede estar cursando con datos de supresión cuando se encuentra con agitación psicomotriz, y previamente se han descartado otras posibilidades orgánicas<sup>2,22,27,31</sup>.

En enfermos pediátricos las manifestaciones más frecuentes de supresión son problemas gastrointestinales, principalmente diarrea y aerofagia<sup>59</sup>.

Las interacciones del midazolam con alcohol, barbitúricos, opioides, fenotiazidas, antihistamínicos, inhibidores de la MAO y antidepresivos ocasionan mayor efecto sedante, depresión del SNC, depresión respiratoria, y en el caso de emplearse con opioides puede causar efecto cardiodepresor; la cimetidina puede incrementar las concentraciones séricas del midazolam y la teofilina puede antagonizar el efecto sedante<sup>2</sup>.

## **Etomidato:**

El etomidato fue sintetizado en 1964 y se introdujo a la práctica clínica en 1972<sup>59</sup>; dentro de sus características destaca la estabilidad hemodinámica, mínima depresión respiratoria, buena protección cerebral, y una recuperación rápida tanto en dosis única como en infusión. Aún se emplea en cirugía cardíaca<sup>17</sup>. Se trata de un derivado imidazólico, con metabolismo hepático, efecto hipnótico no sedante y aparentemente con efecto GABAérgico. La dosis de inducción es de 0.2-0.3mg/kg. Puede disminuir la PIC a dosis de 60mcg/kg/min. Sin embargo, disminuye la presión de perfusión cerebral. Al igual que los barbitúricos ocasiona cambios en el EEG<sup>30</sup>.

## **Complicaciones:**

Fue muy popular para la sedación dentro de la UTI<sup>21</sup> hasta descubrirse que inhibe la síntesis suprarrenal de cortisol tanto en dosis única, como en infusión continua<sup>21,30,59</sup>. Se asoció con un incremento del riesgo de infección<sup>21</sup>. Los suplementos de vitamina C restablecen las concentraciones de cortisol a la normalidad<sup>59</sup>. Actualmente se limita su uso a procedimientos quirúrgicos.

## **Propofol:**

Es un anestésico intravenoso descubierto en 1970 e introducido a la clínica hasta 1977 por Kay y Rolly. Se trata de un derivado del fenol llamado diisopropilfenol que tiene efecto anestésico. Fundamentalmente el propofol es un hipnótico que no ha demostrado propiedades analgésicas; su efecto sobre SNC es controvertido en cuanto a su actividad antiepiléptica, sin embargo, se ha asociado con convulsiones de tipo gran mal<sup>59</sup>. Reduce la PIC, y al disminuir la presión arterial disminuye también la presión de perfusión cerebral<sup>32</sup>. Se recomienda para sedación por periodos cortos en UTI<sup>30</sup>.

La dosis recomendada para inducción es de 2-2.5mg/kg, y se administran 40mg cada 10 minutos hasta obtener efecto; debe ajustarse a 1-1.5mg/kg en enfermos ancianos, hipovolémicos, o con debilidad extrema. En enfermos pediátricos de más de 3 años se recomienda dosis de 2.5-3.5mg/kg para el mismo fin<sup>7,8</sup>.

La dosis de mantenimiento puede llevarse a cabo con bolos de 25-50mg o en dosis de 100-200mcg/kg/min, y en caso de administrarlo por más de 30 minutos con un buen efecto sedante, se puede disminuir la dosis a 125-

150mcg/kg/min. La duración de su efecto se prolonga 3-5 minutos<sup>21</sup>, aunque se ha descrito efecto hasta por 10 minutos<sup>8</sup> después de la suspensión de la infusión, puede tener liberación de histamina.

Su metabolismo se realiza en hígado, transformándose a metabolitos inactivos, y sólo 0.3% del resto es excretado por el riñón sin cambios. En caso de presentarse bradicardia se debe de emplear anticolinérgicos para su tratamiento<sup>59</sup>.

Godet en 1998, sugiere al propofol como una buena alternativa en enfermos revascularizados, por un rápido despertar, y retiro de la ventilación mecánica; este mismo estudio afirma que no es superior al Midazolam en cuanto a disminuir el consumo de oxígeno en la fase de recalentamiento<sup>10</sup>.

Se sugiere su empleo sólo o en combinación con midazolam<sup>46,52,53</sup>, e incluso con Sulfato de Morfina, para el manejo de enfermos con Traumatismo Craneoencefálico, y lograr un despertar mucho más rápido; que ayude en el destete de la ventilación mecánica; sin embargo, requiere de mayor dosis para alcanzar buenos niveles de sedación. El estudio de Barrientos Vega sugiere que las dosis prolongadas influyen en el retraso del despertar<sup>16,20</sup>. Tiene poca repercusión hemodinámica y su complicación en el uso prolongado es la hipertrigliceridemia<sup>16</sup>, que requiere de ajustar la cantidad lípidos de la alimentación parenteral<sup>11</sup>.

Algunos trabajos asociándolo con aspirina encontraron una inducción más rápida y un despertar sin cambios, con buena tolerancia y agregando el efecto antiagregante plaquetario<sup>50</sup>.

### **Complicaciones:**

Los efectos adversos que se presentan son hipotensión<sup>20</sup> (que puede estar asociado con inhibición miocárdica con mínimo efecto sobre la frecuencia cardíaca), bradicardia, depresión respiratoria, broncoespasmo, larigoespasmo, cefalea, dolor en el sitio de la inyección, el cual puede disminuirse con una dosis de xilocaína. Aunque es muy raro, se puede presentar excitación al momento de la inducción. Puede tener interacción con opioides, con lo que se disminuye la cantidad necesaria para obtener sedación; sin embargo puede ocasionar hipotensión intensa y disminución del gasto cardíaco. Cuando requiere diluirse debe hacerse con solución glucosada al 5%.

El estudio de Bosscha donde se asocia el propofol con opioides, comenta la presencia de alteraciones gastrointestinales como lentitud en el vaciamiento gástrico, y menciona que el propofol tiene propiedades antieméticas<sup>14</sup>.

## **Fentanil:**

Es un agonista opioide y analgésico narcótico, con efecto anestésico; se administra en dosis de 50-100mcg cada 2-3 minutos hasta alcanzar el efecto deseado. Se debe reducir la dosis a la mitad en caso de enfermos ancianos. Su metabolismo es hepático y tiene una excreción por riñón con una vida media de 4 hrs, con duración de su efecto de 1-2 hrs, y en caso sobre dosis se debe de administrar naloxona en dosis repetidas<sup>7,8,59</sup>.

Su amplio uso radica en su capacidad de proporcionar sedación y analgesia, por lo que frecuentemente se asocia con una benzodiacepina, lográndose disminuir lo requerimientos de ambos, y gracias a su poder analgésico existen reportes donde el despertar se volvió confortable<sup>10,17,24,34</sup>. Hay que recordar que cuando se asocia con cimetidina puede ocasionar depresión del SNC, y paro respiratorio.

El resto de la revisión sobre fentanil se encuentra en el apartado de analgésicos (Pagina 10).

## **BARBITURICOS**

En 1864 Von Baeyer sintetizó el ácido barbitúrico, pero fue hasta 1903 cuando Fisher y Von Mering sintetizaron el ácido dietil barbitúrico<sup>59</sup>. Durante los siguientes 40 años fueron indispensables para el manejo de la sedación, por su combinación de inicio rápido y corta duración. Los barbitúricos fueron los medicamentos de elección para sedación nocturna antes de un procedimiento quirúrgico, ya que bien administrados presentan poca repercusión hemodinámica y respiratoria.

Son derivados del ácido barbitúrico 2,4,6-trioxohexahidropirimidina, sintetizado a partir de la urea y del ácido malónico. Fundamentalmente están formados por un núcleo de pirimidina y químicamente son ácidos débiles que cruzan las membranas biológicas gracias a su gran liposolubilidad<sup>58</sup>.

El sitio de acción de los barbitúricos parece ser el complejo receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)<sup>59</sup>. Este es el principal neurotransmisor inhibitor del SNC en los mamíferos; con acción a nivel del complejo oligomérico constituido por un receptor benzodiacepínico, un canal de cloro, un receptor

barbitúrico y un sitio de acción de la picrotoxina. Al ser activado ocasiona que el canal de cloro permanezca más tiempo abierto, por lo que la neurona se hiperpolariza, causando un efecto GABA mimético<sup>59</sup>(Figura 3).

La manifestación clínica de estos eventos es la hipnosis, anestesia, efecto anticonvulsivante y analgesia<sup>58</sup>. Los barbitúricos comúnmente empleados son los tiobarbituratos como el tiopental y el metohexital. En general son solubles en soluciones alcalinas, por lo que no deben prepararse en solución Hartman ni con soluciones ácidas de otros fármacos.

De acuerdo con diversos autores como Brodie<sup>59</sup>, Dundee<sup>58</sup> y Toner<sup>83</sup> la concentración sérica de tiopental es proporcional a la dosis administrada. Ahora se conoce que una vez administrada una dosis IV de tiopental, los valores plasmáticos no reflejan la distribución a nivel cerebral, probablemente por una distribución más lenta<sup>59, 83</sup>.

Las benzodiazepinas por su acción más rápida han desplazado a los barbitúricos en el manejo del estado convulsivo<sup>30</sup>, aunque la efectividad de los barbitúricos es mayor, ya que aumentan el umbral de respuesta de las estructuras cerebrales normales durante las descargas tardías inducidas eléctricamente<sup>5, 59, 84</sup>. La premedicación con pentobarbital tiene efecto protector contra convulsiones inducidas por anestésicos locales<sup>5, 59</sup>. Además, disminuyen el metabolismo cerebral en zonas de gran actividad, hasta que el electroencefalograma se vuelve prácticamente plano; al llegar a este punto ya no se observa un mayor efecto cuando se incrementa la dosis de los barbitúricos<sup>87</sup>. Otros efectos son aumento de la circulación hacia zonas cerebrales lesionadas, disminución de la presión intracraneana, aumenta la estabilidad de las membranas liposómicas y disminuye los radicales libres<sup>59, 64, 84</sup>.

### **Complicaciones:**

Los efectos colaterales de los barbitúricos son depresión respiratoria, hipotensión, taquicardia, disminución en el sistema inmune, y en raras ocasiones se le asocia con náuseas, vómito y desorientación. A dosis subóptimas favorece la percepción del dolor principalmente en ancianos; esta acción se manifiesta clínicamente por taquicardia, hipertensión y diaforesis y debe aumentarse la dosis hasta controlar el dolor<sup>59</sup>; actualmente se emplean más las benzodiazepinas, por mejor tolerancia y disminución en la ansiedad del enfermo<sup>5</sup>.

## **Tiopental Sodico (Pentotal):**

La dosis habitual de tiopental en adultos sanos es de 2.5-4.5 mg/kg; en niños debe ser mayor 5-6 mg/kg y de 7-8 mg/kg en recién nacidos. Algunos enfermos pueden presentar una respuesta aumentada al medicamento, por lo que se recomienda administrar 25% de la dosis calculada y observar el estado de conciencia, la respiración y la respuesta cardiovascular. Si se observa un gran efecto debe disminuirse la dosis calculada. Su eliminación es por vía hepática y tiene efecto anestésico, pero no analgésico. La recuperación del estado de alerta es rápida, aproximadamente 10-15 min cuando se administra en dosis pequeñas<sup>7,8</sup>.

El tiopental ocasiona depresión del EEG manteniéndose concentraciones plasmáticas de 3-6 mg/dL, que pueden alcanzarse con dosis de 4 mg/kg/hr, disminuyendo el consumo de oxígeno hasta un 55% cuando el EEG se vuelve plano<sup>59</sup>. Es el fármaco de elección cuando se presentan convulsiones epileptiformes que no ceden con el metohexital<sup>8</sup>.

Es un buen fármaco para la monitorización de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), ya que pueden ser medidos aún cuando se ha llegado a dosis que producen un EEG plano<sup>59</sup>.

### **Complicaciones:**

Ocasiona hipotensión, taquicardia, reacciones de hipersensibilidad, broncoespasmo, depresión respiratoria, apnea y disminución del estímulo hipóxico.

Dentro de las interacciones con otros fármacos disminuye el efecto de los anticoagulantes orales, digoxina, beta bloqueadores y corticosteroides; en infusión es incompatible con soluciones de pH ácido y con la succinilcolina.

## **Metohexital:**

Parece ser 2.7 veces más potente que el tiopental<sup>8</sup>, es un agente sedante que se ha empleado para disminuir el dolor en procedimientos como cardioversión. La dosis para sedación es de 0.25-1mg/kg, y la dosis para inducción rápida es de 1.5-2mg/kg; en enfermos pediátricos es de 20-30mg/kg<sup>7,8</sup>. Su eliminación es por vía hepática, con duración de efecto de 5-

10min con una vida media de 3.9 hrs<sup>7,8,59</sup>. Se emplea principalmente para control de crisis convulsivas.

### **Complicaciones:**

Durante la inducción se puede presentar excitación; además ocasiona hipotensión por vasodilatación periférica, taquicardia, depresión miocárdica, arritmias<sup>59</sup>, apnea, reacciones anafilactoides, brocoespasmo, somnolencia prolongada y trombosis venosa al cristalizarse cuando el enfermo presente acidosis severa. Cuando se asocia con ketamina ocasiona depresión respiratoria severa.

### **Ketamina:**

Stevens sintetizó la Ketamina en 1962. Corsen y Domino la administraron por primera vez a un ser humano en 1965; pertenece al grupo de las fenciclidinas y tiene la particularidad de no deprimir al sistema cardiovascular<sup>59</sup>. Es un sedante poco utilizado en la UTI<sup>30,78</sup> por sus efectos secundarios; su empleo se limita a procedimientos quirúrgicos, algunos de ellos en enfermos con quemaduras severas<sup>134</sup> y sedación por corto tiempo en enfermos pediátricos<sup>7,8</sup>.

Su liposolubilidad es 5-10 veces mayor que el tiopental, su molécula posee un centro quiral que produce 2 isómeros ópticos, y se encuentran en cantidades iguales al administrarse. Se administra en dosis de 1-2mg/kg IV, y se puede administrar en bolos con la mitad de la dosis inicial cada 30 minutos. Su metabolismo es hepático a través de la N-desmetilación para formar norketamina, que tiene un 20% de actividad del compuesto original, el cual se hidroliza y conjuga en derivados glucuronados que se excretan en orina. Tiene un aclaramiento de 890-1127ml/min, con una vida media de 2.5-4 hrs<sup>8,59</sup>.

### **Complicaciones:**

Los estudios de Gardner y Takeshita concluyeron no utilizarlo en enfermos neurológicos por incrementar la presión intracraneal (PIC) y disminuir el flujo sanguíneo cerebral (FSC). En contra de estas conclusiones resulta interesante que Schweller y cols. demostraron que inyectar ketamina directamente en el interior de los vasos cerebrales no ocasiona cambios en la vasculatura<sup>119</sup>, por lo tanto no aumenta la PIC; este efecto de la ketamina parece debido a la depresión respiratoria. Probablemente el control de la ventilación

mecánica sea el problema para su empleo<sup>59</sup>, y se ha sugerido que puede ser un sedante seguro cuando se asocia con propofol en los enfermos con TCE<sup>9</sup>.

Otras complicaciones documentadas son alucinaciones, delirio<sup>119</sup>, hipertensión, taquicardia, nistagmus, salivación, aumento de la secreción bronquial y apnea asociada con la inyección rápida. Interacciona con los narcóticos y barbitúricos prolongando su tiempo de recuperación<sup>7,8</sup>.

## **RELAJANTES MUSCULARES:**

Existen muchos mitos alrededor del curare, el más conocido es aquel que habla sobre ciertos indios en el Amazonas que envenenaban la punta de sus flechas para matar a sus víctimas. Muchos autores escribieron sobre el curare, pero fué el padre José Gumilla quien hizo una transcripción fiel de su preparación en el siglo XVIII. En 1780 en Florencia, Felix Fontana inició el estudio del curare afirmando su letalidad en cobayos y palomas cuando se administraba por vía oral. Brodie en 1812 es el primero que reportó la recuperación de un animal cuando se administró curare y se mantuvo la respiración artificialmente, y Waterton en 1839 reportó un experimento realizado en un burro a quien se practicó una traqueostomía y se mantuvo vivo hasta que el efecto del curare pasó<sup>70</sup>.

Los estudios de Claude Bernard sobre los efectos del curare en la transmisión neuromuscular demostraron una sensibilidad especial de la unión entre el nervio y el músculo a ciertos fármacos, abriendo el campo a la farmacología y la fisiología de la sinapsis<sup>59</sup>.

Desde hace más de 100 años Crum-Brown y Fraser<sup>59</sup> demostraron que los derivados cuaternarios de varios alcaloides (estricnina, codeína, morfina, etc.) presentaban acción relajante tipo curare que no existían en los grupos amínicos originales. Todos los bloqueadores neuromusculares se encuentran relacionados estructuralmente con la acetilcolina, y en algunos casos como en el pancuronio, se agregaron 2 fragmentos similares a la acetilcolina dentro de la estructura esteroidea<sup>70</sup>.

Los axones motores al aproximarse a las fibras musculares se dividen en varias ramas, que después de perder su vaina de mielina van a unirse con el músculo y formando la placa neuromuscular; esta inervación puede ser focal, donde cada fibra muscular es inervada por 1-3 placas con terminaciones planas, ó en placas múltiples donde las fibras musculares tienen muchas placas, dando la impresión de racimos, este tipo se encuentra en algunos músculos

mecánica sea el problema para su empleo<sup>59</sup>, y se ha sugerido que puede ser un sedante seguro cuando se asocia con propofol en los enfermos con TCE<sup>9</sup>.

Otras complicaciones documentadas son alucinaciones, delirio<sup>119</sup>, hipertensión, taquicardia, nistagmus, salivación, aumento de la secreción bronquial y apnea asociada con la inyección rápida. Interacciona con los narcóticos y barbitúricos prolongando su tiempo de recuperación<sup>7,8</sup>.

## **RELAJANTES MUSCULARES:**

Existen muchos mitos alrededor del curare, el más conocido es aquel que habla sobre ciertos indios en el Amazonas que envenenaban la punta de sus flechas para matar a sus víctimas. Muchos autores escribieron sobre el curare, pero fué el padre José Gumilla quien hizo una transcripción fiel de su preparación en el siglo XVIII. En 1780 en Florencia, Felix Fontana inició el estudio del curare afirmando su letalidad en cobayos y palomas cuando se administraba por vía oral. Brodie en 1812 es el primero que reportó la recuperación de un animal cuando se administró curare y se mantuvo la respiración artificialmente, y Waterton en 1839 reportó un experimento realizado en un burro a quien se practicó una traqueostomía y se mantuvo vivo hasta que el efecto del curare pasó<sup>70</sup>.

Los estudios de Claude Bernard sobre los efectos del curare en la transmisión neuromuscular demostraron una sensibilidad especial de la unión entre el nervio y el músculo a ciertos fármacos, abriendo el campo a la farmacología y la fisiología de la sinapsis<sup>59</sup>.

Desde hace más de 100 años Crum-Brown y Fraser<sup>59</sup> demostraron que los derivados cuaternarios de varios alcaloides (estricnina, codeína, morfina, etc.) presentaban acción relajante tipo curare que no existían en los grupos amínicos originales. Todos los bloqueadores neuromusculares se encuentran relacionados estructuralmente con la acetilcolina, y en algunos casos como en el pancuronio, se agregaron 2 fragmentos similares a la acetilcolina dentro de la estructura esteroidea<sup>70</sup>.

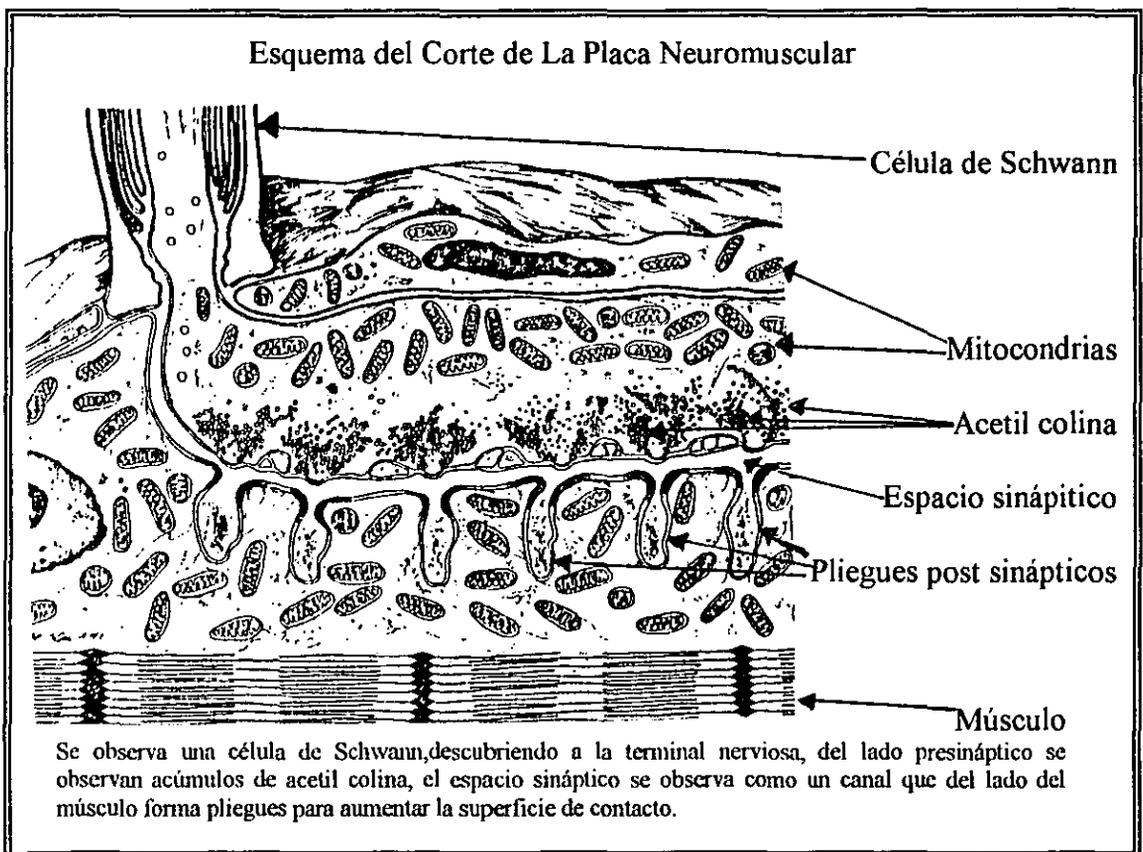
Los axones motores al aproximarse a las fibras musculares se dividen en varias ramas, que después de perder su vaina de mielina van a unirse con el músculo y formando la placa neuromuscular; esta inervación puede ser focal, donde cada fibra muscular es inervada por 1-3 placas con terminaciones planas, ó en placas múltiples donde las fibras musculares tienen muchas placas, dando la impresión de racimos, este tipo se encuentra en algunos músculos

extraoculares, en la cara y el cuello. La respuesta de este último grupo muscular puede ser una contractura en presencia de agentes despolarizantes<sup>70</sup>.

Del lado del nervio se encuentran las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina, el espacio sináptico contiene mucopolisacáridos y acetilcolinesterasa. Del lado del músculo la membrana se encuentra plegada formando una serie de surcos<sup>59, 70</sup>(Figura 5).

La síntesis de acetilcolina puede aumentar por mecanismos relacionados con su liberación: a) por generación de un potencial de acción nervioso, b) por elevación de la concentración de sodio axónico y c) por liberación de acetilcolina. La síntesis de acetilcolina se puede disminuir por la inhibición de la colinoacetiltransferasa, o por disminución en la captación de la colina.

Figura 5.

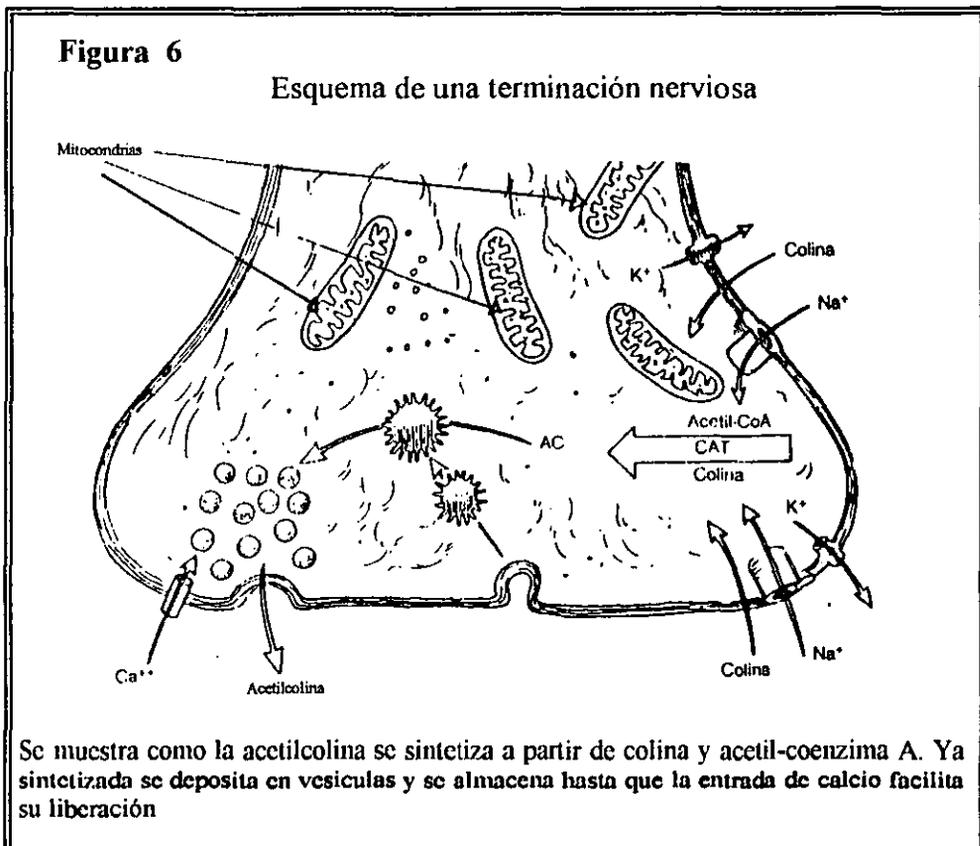


\*Modificado de: Miller. Anestesia. Ed Doyma2ª Ed. Pp:596

Tradicionalmente se ha considerado que la acetilcolina se almacena en las vesículas sinápticas desde donde se libera al espacio sináptico para actuar en

los receptores post sinápticos(Figura 6). Sin embargo, existe una gran cantidad de acetilcolina extravesicular, el citoplasma contiene un 10-20% del total y otra cantidad menor en las células de Schwann y musculares. La despolarización de la terminal nerviosa activa a la adenílciclasa unida a la membrana convirtiendo el ATP en AMPc, el efecto de este último sobre una proteínquinasa ocasiona la apertura de un canal de calcio<sup>59</sup>. La entrada de calcio a la célula favorece la fosforilación de la sinapsina I que provoca la liberación de vesículas unidas al citoesqueleto, es el mismo calcio que activa el anclaje de las vesículas a la membrana celular y permite la liberación de acetilcolina al espacio sináptico por exocitosis<sup>70</sup>.

Una vez liberada la acetilcolina activa los receptores colinérgicos de tipo nicotínico de la membrana celular post sináptica; al menos existen 4 subtipos de receptores nicotínicos, 2 presinápticos y 2 post sinápticos. El prototipo de los receptores postsinápticos está formado por 5 subunidades, dos  $\alpha$ , uno  $\beta$ , uno  $\delta$  y uno  $\epsilon$ , los cuales al recibir a la acetilcolina ocasionan una rotación de una proteína abriendo el canal a través del cual pasan los cationes. Se puede causar bloqueo mediante 2 mecanismos: persistencia de la despolarización ó bloqueo despolarizante, y antagonismo de esta ó bloqueo competitivo (Figura 7).



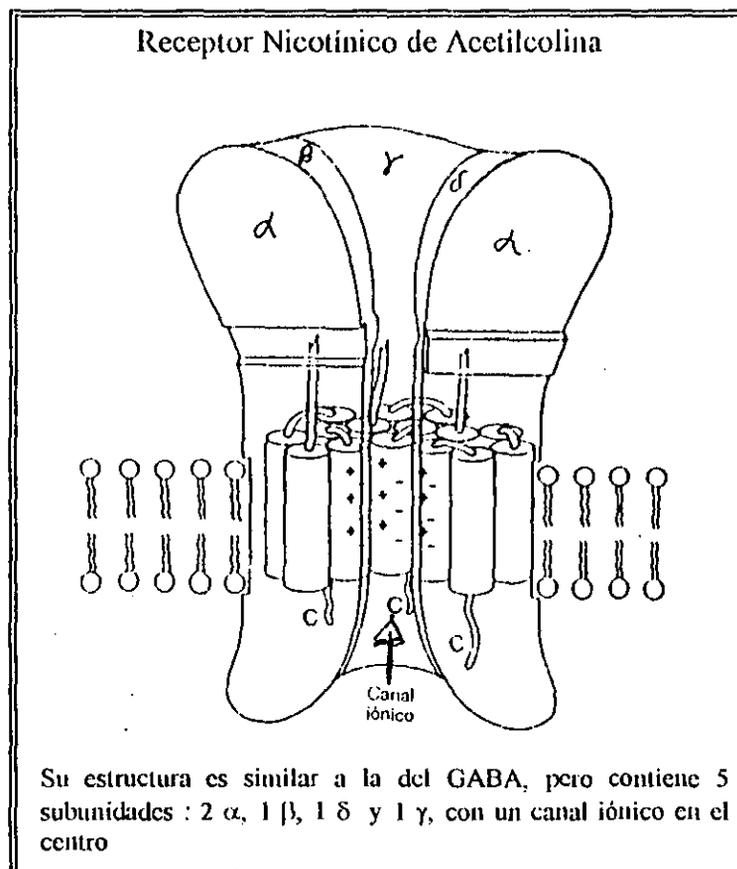
\*Modificado de: Miller. Anestesia. Ed Doyma2ª Ed. Pp:600

Un número elevado de enfermos internados en la UTI requieren por diferentes motivos el uso de relajantes musculares. Una reciente encuesta de Christensen a 47 UTI's reportó que 28 UTI's los utilizaban en menos del 20% de los enfermos con ventilación controlada por presión, y 4 UTI's los emplean en más del 20% de enfermos con el mismo modo ventilatorio. Para enfermos ventilados con CMV, sólo 25 UTI's los usaron en menos del 20% de los enfermos<sup>78</sup>.

En general, los bloqueadores musculares similares a la acetilcolina son altamente solubles en agua, fácilmente excretados en orina con mínima reabsorción por los túbulos renales; su alta solubilidad impide que penetren las membranas lipídicas<sup>70</sup>.

Pueden producir efectos cardiovasculares por bloqueo de receptores muscarínicos, bloqueo ganglionar, aumento en la liberación de noradrenalina y bloqueo de la recaptura y liberación de histamina. Su efecto sobre el ganglio autónomo causa hipertensión arterial, y el bloqueo de los receptores muscarínicos a nivel cardiaco ocasionan taquicardia<sup>59, 70</sup>.

Figura 7



\*Tomado de: Miller. Anestesia. Ed Doyma2ª Ed. Pp:37

Se han empleado diversas estrategias para obtener un efecto más rápido durante la intubación. La más aceptada es administrar primero el relajante y 30 segundos después administrar el sedante; con esto se gana aproximadamente 30 segundos sin implicar incomodidad para el enfermo<sup>59, 70</sup>. En mi experiencia en la UTI este procedimiento lo hacemos en forma inversa, primero sedando al enfermo y posteriormente relajándolo y evitamos angustia en el enfermo.

Una forma estandarizada emplea el término de dosis efectiva 95 (DE<sub>95</sub>) a la cantidad del relajante para obtener parálisis del 95% de los músculos y se acepta que la relajación total se obtiene cuando se administran 2 DE<sub>95</sub>. Esta dosis se considera como dosis para intubación y a lo largo de la revisión he encontrado que se emplean frecuentemente como sinónimo<sup>7, 8, 59, 70-79</sup>.

### **Monitorización de la relajación:**

Se trata de un procedimiento sencillo que sirve para saber que grado de relajación tiene un enfermo, es importante conocerlo y realizarlo como un instrumento de vigilancia. Por desgracia no se realiza rutinariamente en la UTI y su empleo es más difundido dentro de la anestesiología durante procedimientos quirúrgicos.

En el trabajo de Christensen se observó que 44% de las UTI's encuestadas se emplea monitoreo para la relajación con estimulación eléctrica<sup>78</sup> a una intensidad de 50-60mA<sup>70</sup>. El nervio más empleado es el cubital, tanto en el codo como en la muñeca<sup>59</sup>, con valoración del efecto sobre el músculo abductor del pulgar estimulándolo sobre el lado palmar de la muñeca, esto ocasiona abducción y oposición del pulgar. Otros nervios empleados son el tibial posterior, el poplíteo lateral, el facial, el frénico y nervios recurrentes entre otros.

La estimulación con tren de 4 estímulos se introdujo en 1971 por Ali<sup>79</sup>, consiste en 4 tandas de estímulos supramáximos cada 0.5 seg. (2 Hz) repitiendo la tanda cada 15-20 seg. La estimulación tetánica consiste en pulsos de estímulos rápidos ocasionando que la respuesta muscular desaparezca por causa de un agotamiento progresivo<sup>70</sup>; la función se recupera conforme disminuye la relajación.

Es posible cuantificar los grados del bloqueo aplicando esta metodología; para cada fármaco existen patrones de respuesta , pero en general una cuenta post tetánica de 7-10 respuestas indica que la aparición de la primera respuesta al tren de 4 es inminente<sup>59,79</sup>.

La medición de la fuerza muscular está en relación al número de fibras musculares que corresponden a un estímulo nervioso y puede ser medida por 3 métodos:

- Electromiografía
- Mecanomiografía
- Acelerometría<sup>70,79</sup>

## **RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES:**

### **Succinilcolina:**

El cloruro de succinilcolina es un buen agente para relajar por periodos cortos de tiempo, empleandose principalmente para intubaciones de secuencia rápida, por su respuesta a los 60 segundos de administrado<sup>7,8,59,70</sup>. La dosis recomendada es de 0.5-1mg/kg con músculos permaneciendo paralizados aproximadamente 5 minutos y se recupera la función en 5 minutos más<sup>8</sup>; se le prefiere para este procedimiento porque paraliza las cuerdas vocales rápidamente evitando el riesgo de lesión. Es hidrolizado por la pseudocolinesterasa plasmática y hepática lo que explica su rápida degradación metabólica<sup>59</sup>.

El efecto relajante se prologa de 3-9 minutos cuando disminuye la pseudocolinesterasa a menos del 20% de su valor normal<sup>59</sup>. Los factores que pueden causarlo son el embarazo, hepatopatías, variantes genéticas, uso de metoclopramida y de fármacos citotóxicos<sup>70</sup>.

### **Complicaciones**

Puede ocasionar bradiaritmias, asistolia o taquiaritmias, incluyendo fibrilación ventricular. Por su gran capacidad de liberación de potasio está contraindicada en quemaduras severas, hiperkalemia, enfermedad vascular, infecciones intraabdominales severas y distrofia miotónica<sup>59,68,70</sup>.

Se ha descrito que incrementa la presión intraabdominal por presencia de fasciculaciones de los músculos abdominales por ello, en enfermos con este problema se ha recomienda premedicar con algún relajante no despolarizante<sup>68</sup>. Así mismo, se ha descrito incremento de la PIC, por lo que se contraindica en enfermos con TCE<sup>59,68</sup>.

## **RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES:**

### **Atracurio:**

El besilato de atracurio fue descubierto por Stenlake en 1978<sup>72</sup>, es una bis-bencilquinolona, derivado de la d-tubocuranina. Debe almacenarse a temperaturas de 4-5 °C. y es compatible con soluciones Hartman, salina y glucosada.

Su vía de eliminación es por la vía de Hoffman, a 4 elementos por 2 vías diferentes: la eliminación de Hoffman espontanea y la hidrólisis éster enzimática que es independiente de la colinesterasa plasmática, se lleva a cabo en aproximadamente 20 min. sin modificarse en enfermos con falla renal y hepática, es excretado por orina y bilis. Los 2 metabolitos son la laudanosina y en monoacrilato cuaternario; el primero se acumula en casos de administración prolongada, pero no parece tener efectos colaterales en los humanos<sup>72</sup>.

La DE<sub>95</sub> es de 280mcg/kg de peso ocasionando un efecto relajante en 4.3 minutos, al triplicar la dosis su efecto puede durar 28 minutos<sup>8,59,70</sup>. La latencia disminuye a 1 minuto pero se puede prolongar a 90 minutos al triplicar la cantidad del fármaco. La dosis en bolo es de 280-700mcg/kg y puede repetirse cada 30-90 minutos. Se puede utilizar en infusión continua:

- a) Dosis normal de intubación 0.3-0.5mg/kg
- b) Infusión continua inicial a dosis de 9-10mcg/kg/min
- c) Ajustar de acuerdo a dosis efectiva de 5-9mcg/kg/min<sup>70,74</sup>.

### **Complicaciones:**

Dosis por arriba de 0.6mg/kg ocasionan hipotensión, taquicardia y su efecto se presenta de manera directa de acuerdo a la dosis, estimándose que los efectos prevalecen hasta por 5 minutos. Puede ocasionar liberación de

histamina y hasta un 30% en relación a la d-tubocurana, por lo tanto ocasiona broncoespasmo, enrojecimiento de la piel y puede llegar al edema angioneurótico. Incrementa la presión intraocular, y no tiene efectos sobre la presión intracraneal<sup>8,59,70</sup>.

Se ha reportado aumento de su vida media con la administración prolongada, sin embargo, por su vía de eliminación se recomienda en enfermos con falla renal, y no parece tener efecto la edad para su manejo<sup>8,70</sup>.

### **Mivacurio:**

Es un relajante no despolarizante de corta duración<sup>120</sup>, derivado bencilquinoleínico que es hidrolizado por la colinesterasa plasmática, estructuralmente es un diéster cuaternario y difiere del atracurio por la presencia de un grupo fenólico metilado<sup>70</sup>.

Sus isómeros trans-trans y cis-trans tienen un aclaramiento plasmático alto, y volumen de distribución bajo, por lo que su acción es corta. El isómero cis-cis que es del 4%-8% de la mezcla, tiene una vida de eliminación de hasta 55 minutos, pero su significado clínico de poca importancia<sup>68</sup>. Su eliminación es por la orina y por la bilis, con una pequeña porción del fármaco sin metabolizar<sup>8,59</sup>.

La dosis inicial no debe ser superior a 0.2mg/kg en el adulto y debe administrarse lentamente, ya que la administración rápida puede acompañarse de manifestaciones de liberación de histamina. El tiempo aproximado para alcanzar el bloqueo máximo es de 2.5min.<sup>68</sup> y en enfermos ancianos hay que disminuir la dosis ya que su efecto se prolonga y se recomienda ajustar sus dosis de mantenimiento<sup>8,59,70</sup>.

### **Complicaciones:**

Con la administración de mivacurio puede presentarse hipotensión transitoria y taquicardia que se asocia con la liberación de histamina cuando se administra a dosis superiores de lo recomendado, su administración debe ser lenta para disminuir esta complicación. Ocasionalmente se presentan reacciones anafilactoides similares a las que se presentan con el atracurio<sup>7</sup>.

Su acción relajante se potencia cuando se asocia con aminoglucosidos, tetraciclinas, litio, clindamicina, furosemide, tiazídas, antiarritmicos como verapamil y lidocaína<sup>8,59</sup>.

Los anticolinesterásicos como la neostigmina y el edrofonio<sup>70</sup> inhiben a la colinesterasa, por lo que prolonga el efecto del mivacurio. En la UTI se han reportado complicaciones como polineuropatía, bloqueo muscular prolongado, tolerancia, toxicidad, y aumento de la morbimortalidad<sup>73</sup>.

### **Doxacurio:**

El doxacurio ha demostrado tener acción prolongada, extraordinaria potencia, y pocos efectos colaterales cardiovasculares. Es una diéster bencilquinolona al igual que el mivacurio. Su efecto como relajante es 20 veces más potente que el atracurio, y que la d-tubocuranina, y 2-3 veces mayor que el pancuronio<sup>8, 59, 70</sup>.

Se utiliza en dosis de 50-80µg/kg como dosis de intubación, con tiempo de acción de 4-5 minutos, su efecto se prolonga hasta 160 minutos. La dosis de mantenimiento es en bolos de 5µg/kg, por su efecto prolongado no se emplea en infusión continua<sup>7, 59</sup>.

Su eliminación es por vía renal y la colinesterasa plasmática parece catalizar muy poco fármaco; la duración del bloqueo se prolonga en un 25% en los enfermos ancianos y en los enfermos obesos tienen bloqueo prolongado cuando se calcula la dosis por peso actual<sup>70</sup>.

En algunos estudios clínicos se ha observado que su efecto hemodinámico es menor que otros fármacos. En cuanto a la liberación de histamina esta parece no liberarse en relación a la dosis y no se asocia con los pocos efectos hemodinámicos que llegan a presentar<sup>59, 70</sup>.

### **Complicaciones:**

Su efecto relajante se potencia cuando se combina con litio, aminoglucosidos, tetraciclinas, clindamicina, procaína, diuréticos que ocasionen disminución de potasio, como furosemide, ácido etacrínico y las tiazidas<sup>7, 8</sup>.

## Cis-Atracurio:

El besilato de cis-atracurio es un relajante muscular no despolarizante de acción intermedia; los primeros trabajos clínicos publicados aparecen en 1993<sup>120</sup>. Es un compuesto bencil isoquinoléico, cuya estructura molecular tiene 10 estereoisómeros. Está íntimamente relacionado con el atracurio y su vía de eliminación es la misma, la cual lo hace un medicamento selectivo en situaciones de insuficiencia renal y hepática, con potencia de 4-5 veces mayor que el atracurio<sup>70</sup>.

La dosis recomendada es de 0.1mg/kg, con tiempo de inicio más lento con respecto al atracurio, siendo hasta de 7 minutos empleando esta dosis; sin embargo, este tiempo puede disminuirse a 1.5 minutos al administrar una dosis de 0.2mg/kg, equivalente a 4 DE<sub>95</sub>. La duración del efecto es similar al atracurio. Para mantenimiento se administra a dosis de 10-15µg/kg en bolos cada 10-20 minutos, y 1.5µg/kg/min en infusión continua. El tiempo de recuperación es similar a los demás fármacos del mismo grupo, y se puede revertir el efecto con el empleo de neostigmina<sup>59,70</sup>.

En estudios realizados en la UTI donde se ha mantenido enfermos en VM con infusiones continuas de cis-atracurio, se observó que con menos dosis de relajante los tiempos de recuperación y efectos hemodinámicos eran similares al atracurio<sup>74,75</sup>, aunque con un mayor rango de seguridad<sup>70</sup>.

Se recomiendan dosis de 0.15-0.20mg/kg en bolo para intubación, y dosis de mantenimiento de 1.5-1.6mg/kg/min, con bolos adicionales de 0.01-0.015mg/kg<sup>8,59,70</sup>.

## Pancuronio:

Es el primer bloqueador muscular de origen esteroideo utilizado en la clínica, diseñado y sintetizado desde 1967 por Buckett y cols.<sup>76</sup>. Estructuralmente se denomina dimetobromuro de 3α, 7β-diacetoxi-2β,16β dipiperidino 5α-andostrano<sup>8,70</sup>. Tiene alta potencia, ausencia de reacciones de hipersensibilidad, sin liberación de histamina y sin acción bloqueadora ganglionar<sup>76</sup>. Tiene poco efecto sobre el nervio vago, por lo que no tiene repercusión cardiovascular. Compite con la acetilcolina por los receptores en la unión neuromuscular ocasionando parálisis flácida. Para que haya relajación

debe haber más del 80% de los receptores ocupados. La acción finaliza cuando las moléculas de acetilcolina logran desplazar las moléculas del relajante que desocupan los sitios de acción mediante un gradiente de concentración, fenómeno descrito como biofase<sup>70</sup>.

El pancuronio se excreta un 11% en bilis y 9% en orina en forma de 3OH-pancuronio. Se une a proteínas en un 10%-40% aunque en forma débil. El proceso de biotransformación más importante es la desacetilación, y el producto de la hidrólisis del grupo 3-OH es una sal biocuaternaria con actividad farmacológicamente importante<sup>59</sup>.

El pancuronio es de 5-7 veces más potente que la d-tubocuramina. La dosis de intubación es de 0.1mg/kg, dosis de mantenimiento de un cuarto o un tercio de la dosis inicial y se deben administrar cada 30-40 minutos. El inicio de su acción es a los 3-4 minutos y puede disminuir a 2 minutos cuando se administra una dosis mayor; las dosis de mantenimiento de pancuronio pueden ocasionar acumulación y bloqueo prolongado, aún a dosis de 0.1mg/kg. Se estima que la duración clínica del efecto es de 45-50 minutos con una recuperación lenta de entre 25 y 35 minutos, por ello, se requiere del empleo rutinario de medicamentos para revertir su efecto. La recuperación de la relajación con pancuronio se puede hacer con neostigmina sólo cuando el efecto disminuye hasta un 10%<sup>8, 70</sup>.

Una consideración especial es que un 60% del pancuronio se elimina inalterado por vía renal, por lo que en un enfermo con falla renal se puede prolongar su eliminación. Durante la cirugía cardíaca, donde la hipotermia ocasiona disminución en el aclaramiento, la dosis se debe reducir hasta en un 30%<sup>59</sup>.

### COMPLICACIONES:

Sinclair y Suter reportaron el caso de un enfermo con falla renal en hemodiálisis que presentó disminución de la motilidad intestinal después de utilizar sedación con morfina y relajación con pancuronio<sup>55</sup>.

Cuando se asocia con furosemide y DFH se inhibe la acción del pancuronio y cuando se administra con aminoglucósidos, neomicina y piperacilina aumenta su efecto, y no suele revertirse con Neostigmina<sup>70</sup>.

## Vecuronio:

Se trata de otro relajante no despolarizante de origen esteroideo, derivado del pancuronio con un radical similar a la acetilcolina, relativamente mas lipofilico y sin efecto vagolítico, y poco efecto acumulativo. Se presenta en forma de un producto liofilizado, fácilmente reconstituible<sup>8,59,70</sup>.

Su vida media de distribución varia de 3-5 minutos y su vida media de eliminación varia entre 60 y 120 minutos. Su metabolismo es intrahepático a 3 metabolitos; de estos el 3-desacetilvecuronio tiene un 80% de la potencia del compuesto original y puede ser el causante de un efecto relajante prolongado, que se asocia con acidosis metabólica e hipermagnesemia<sup>70,77</sup>. El 70% de la eliminación se realiza a través de la bilis y sólo el 30% es a través del riñón, por esto no se recomienda en insuficiencia hepática y renal<sup>59,70</sup>.

La dosis para intubación es de 0.1mg/kg con un tiempo de inicio de acción de 2.5min<sup>8</sup>, sin embargo, parece modificarse por el efecto del sedante empleado<sup>59,70</sup>. Con el etomidato su inicio es más rápido que con el pentotal y propofol<sup>59</sup>. La dosis de repetición es de 0.025mg/kg cada 10 minutos<sup>7,8,70</sup>, con lo que se ha observado acumulación hasta la novena dosis<sup>70</sup>. La administración continua requiere una dosis de carga de 0.075-0.1mg/kg y dosis de mantenimiento de 0.075-0.1mg/kg/hr. antes de los 10 minutos de la primera dosis; sin embargo, el tiempo de recuperación se prolonga con esta técnica en relación con los bolos<sup>7,8,70</sup>.

Una característica de este relajante es un inicio de acción más rápido, menos intenso y de recuperación más corta en los aductores de la laringe que en el aductor del pulgar<sup>70</sup>, y se requiere aumentar la dosis 1.73 veces para mantener el mismo efecto en ambos sitios. Esto hizo pensar que podía ser seguro en extubaciones tempranas aunque con el efecto residual del relajante, sin embargo el estudio de D'Honneur no consiguió demostrar que hubiera protección de la vía aérea, en enfermos recién extubados, y también observó disminución en los volúmenes corrientes sin alteración en los niveles de CO<sub>2</sub>. Actualmente se ha demostrado que a dosis de 0.010-0.015 mg/kg se dificulta la deglución por bloqueo de los músculos de la lengua<sup>71</sup>.

La recuperación se obtiene de 34-45 minutos y la duración total de 60-75 minutos, alargándose su efecto con enflorano hasta 2.3 veces, y durante hipotermia por debajo de 32 °C, lo puede prologar hasta 5 veces. El bloqueo residual es reversible con neostigmina y edrofonio, este último con menos efecto bradicardizante. La recuperación después de una infusión de vecuronio es de 7 minutos más lenta que con atracurio, pero se prefiere el vecuronio dentro de la UTI por su poco efecto cardiovascular y autonómico<sup>70</sup>.

### **Complicaciones:**

Se ha reportado bradicardia y asistolia al asociarse con fentanil, alfentanil y sufentanil. Se reportó un caso de bloqueo sinoauricular administrándolo sólo<sup>59</sup>. Su efecto se potencia cuando se asocia con aminoglucosidos, tetraciclinas, clindamicina, furosemide, verapamil, lidocaína, sulfato de Mg y litio<sup>7,8</sup>.

### **Rocuronio:**

Se trata de un bloqueador neuromuscular no despolarizante aminoesterideo descrito por Wierda en 1990 denominado originalmente como el ORG9426120. Tiene un perfil relajante similar al vecuronio, con tiempo de latencia y desarrollo del bloqueo muy rápido, que permite intubaciones a los 60 segundos<sup>68</sup>, con excelente estabilidad cardiovascular y se revierte fácilmente con los anticolinesterásicos<sup>8,59,70</sup>.

Su potencia es 5-6 veces menor que el vecuronio<sup>121,122</sup>, pero 2 veces más rápido. A una dosis de 0.6mg/kg se puede realizar una intubación a los 60 segundos con una duración del efecto de 30-32 minutos. Para relajación continua se puede utilizar dosis en bolo de 0.15mg/kg/dosis, cada 13 a 20 minutos y en infusión continua de 0.3-0.6mg/kg/hr<sup>8,59,70</sup>.

### **Complicaciones:**

La incidencia de complicaciones es baja (2%) y las complicaciones más frecuentes son hipotensión, taquicardia, broncoespasmo, náusea y vómito<sup>7,8,59</sup>. Su efecto relajante se prolonga cuando se asocia con aminoglucosidos, tetraciclinas, vancomicina, procainamida, sulfato de Mg y litio<sup>70</sup>.

## **CONCLUSIONES:**

El dolor es una manifestación de daño tisular o bien potencial que tiene implicaciones psicológicas importantes que modifican su percepción. En la UTI los enfermos están fuera de su ambiente normal, y por lo general su percepción del dolor aumenta, por esto administramos medicamentos como analgésicos y sedantes para hacer más cómoda su estancia dentro de la misma, permitiendonos proporcionar el apoyo necesario para buscar su recuperación.

Existen indicaciones claras para administrar sedantes e incluso relajantes musculares, por ejemplo cuando la ventilación mecánica se dificulta; pero pocas veces hay una indicación para administrar un analgésico preciso, y al menos en mi revisión no encontré referido ningún protocolo para analgesia, probablemente por la dificultad para valorar la intensidad y origen del dolor.

Los analgésicos recomendados por su acción más rápida y potente son los opioides; de este grupo el más empleado según la literatura es el fentanil, gracias a su estabilidad hemodinámica y menor liberación de histamina y la morfina por su rápido efecto.

Los AINES se emplean de primera instancia en forma profiláctica por el buen control del dolor y para evitar los efectos colaterales de los opioides como la dependencia; el de mayor potencia documentada es el ketorolaco y en segundo termino el clonixinato de lisina. Este último con menos efectos colaterales y bien tolerado. A pesar de no estar aprobado por la FDA es un analgésico que usamos frecuentemente dentro de la UTI.

La analgesia regional es una buena alternativa para manejo del dolor postoperatorio, la gran potencia de los analgésicos administrados por esta vía permite reducir las dosis de otros analgésicos, o incluso administrar opioides localmente. Aunque la instalación de cateteres epidurales no se realiza rutinariamente en la UTI cuando están instalados desde el quirófano conviene saber manejarlos y cuidarlos. En la UTI el riesgo de infección siempre es alto, por lo cual esta medida al igual que benéfica puede resultar peligrosa.

La sedación puede ser una medida para controlar el dolor intenso, y frecuentemente se emplea para control de la ansiedad. Su principal objetivo es ofrecer comodidad al enfermo y reducir el estrés. Debe permitirle al enfermo despertar fácilmente y recuperar el sueño rápidamente. Actualmente se busca

que el despertar sea más rápido para el destete de la VM, y se prefiere al midazolam y propofol por sus cualidades individuales y en combinación, o bien asociándolo con opioides como el fentanil.

El uso de la ketamina en pacientes con hipertensión intracranial es controvertido, ya que los estudios clínicos recientes hacen pensar que puede ser una alternativa de manejo, pero por el momento no es suficiente evidencia tomando en cuenta los riesgos de complicaciones que se pueden presentar con su administración. Se continúa empleando en procedimientos quirúrgicos.

Por último la relajación es necesaria principalmente para el manejo de la ventilación mecánica, y en general las diferencias de un relajante a otro radican en la rapidez de su inicio de acción, prefiriéndose a la acetilcolina por su rapidez, aunque tiene muchos efectos colaterales continua empleándose para intubación rápida. El rocuronio es una buena alternativa con menos efectos secundarios. Para pacientes con sospecha de falla renal la recomendación es el atracurio y cis-atracurio, y finalmente el pancuronio a pesar de su efecto muy prolongado no libera histamina, y tiene mínimo efecto cardiovascular.

La complicación más común de los tres grupos de farmacos es la hipotensión, y el objetivo de su administración además de ayudar en el manejo del enfermo, es brindarle la mayor comodidad posible y el menor sufrimiento.

Al combinarse sus efectos benéficos y colaterales se potencian, por lo que debemos ajustar las dosis. Debemos tomar en cuenta las características individuales del enfermo para la toma de decisiones, y pensar en las interacciones que puedan tener con otros fármacos.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for systemic intravenous analgesia and sedation for adult patient in the intensive care unit. 1995.
- 2.-Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and comparison with other sedative regimens. *Critical Care Medicine*;26: 947-956.
- 3.-Papagallo S. Propofol and Midazolam in continuous infusion for sedation in intensive care. *Minerva anestesiol.* 1992;59:441-446
- 4.-Kollef, Marin et Al, The use of continuous IV sedation is associated with Prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
- 5.-Shoemaker , Ayres y cols. Tratado de medicina critica y terapia intensiva. Editorial Panamericana 3ª Ed. 1996 Buenos Aires Argentina pp: 1174-1175, 873-874.
- 6.-Society of Critical Care Medicine. FCCS Course Syllabus. 1996. pp 49.
- 7.-Ghazvini N. Drugs in anesthesiology, critical care and pain management Ed. Avicena 1994, USA.: pp 357-359, 207-210, 485-487.
- 8.-Omoigui S. The anesthesia drug Handbook Ed. Mosby year book 1992. Pp: 170-71, 134-135, 74-75,
- 9.-Albanese J. Arnaud S. et al. Ketamine decreased intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997;87:1328-1334.
- 10.-Godet G., Gossen S. et al. Infusión of propofol, sufentanyl, or midazolam for sedation after aortic surgery: comparison of oxygen consumption and hemodynamic stability. *Anesthesia & analgesia* 1998; 87:272-176.
- 11.-Sanchez-Izquierdo-Riera J. Caballero-Cubedo R. et al. Propofol versus midazolam: safety & efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth-analg* 1998;86:1219-1224.
- 12.-Reyes A. Vega G. et al. Early vs conventional extubation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Chest.* 1997;112:193-201.
- 13.-Chamorro C., de Latorre F. et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Result of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 1996;24:932-939.
- 14.-Bosscha K. Nieuwenhuijs V et al, Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998;26:1510-1517.
- 15.-Simma B. Burger R. A randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: Lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med.* 1998;26:1265-1270.
- 16.-Barrientos-Vega R. Sanchez-Soria M. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on wening and costs. *Crit Care Med.* 1997;25:33-40.
- 17.-Lynn M Cheng E. et al. Use of midazolam infusion for sedation followin Cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1987;67:257-262.
- 18.-Bauer T., Ritz R. Prolonged sedation due to acumulation of conjugated metabolites of midazolam. *The Lancet.* 1995;346:145-147.
- 19.-Wahr J. Plunkett J. Et al. Cardiovascular responses during sedation after coronary revascularization, Incidence of miocardial ischemia and hemodynamic episodes with propofol vs midazolam.
- 20.-Ronan K.,Gallagher J., et al Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1995;23:286-293.
- 21.-Aitkenhead A., Pepperman M. Willatts S., et al Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *The Lancet.* 1989;sep 23:704-709.
- 22.-Busto U., Seller E., et al. Withdrawal reaccion after long-term therapeutic use of benzodicepies. *The N Eng J of Med.* 1986;315:854-859.
- 23.-Reves J., Fragen R., Vinik R. et al. Midazolam: Pharmacology an uses. *Anesthesiology.* 1985;62:310-24.

- 24.-Grond S. Zech D. et al. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. *Pain* 1997;69:191-198.
- 25.-Puntillo K. Miaskowski C. Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients's self-reports of pain, and opioid administration. *Crit Care Med* 1997;25:1159-1166.
- 26.-Buck M., Blumer J. *Critical care clinics* 1991;7:615-635.
- 27.-Gross J., Blouin R., et al. effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology* 1996;85:713-720.
- 28.-Parker R. Holtmann B. et al. Patient-controlled epidural analgesia: Interactions between nalbuphine and hydromorphone. *Anesth-analg.* 1997;84:757-63.
- 29.-Gross J. Weller R et al. Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilatory depression. *Anesthesiology* 1991;75:179-185.
- 30.-Shapiro B., Warren J. Et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995;23:1596-1600.
- 31.-Blouin R., Conard P. et al. The effect of Flumazenil on midazolam -induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercarbia. *Anesthesiology* 1993;78:635-641.
- 32.-White P. Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology.* 1983;59:294-300.
- 33.-Kazama T. Ikeda K. Et al, Awakening propofol concentration with and without blood - effect site equilibration after short-term and long -term administration of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998;88:928-34.
- 34.-Liu S., Chiu A., et al, Fentanyl prolongs lidocaine spinal anesthesia without prolonging recovery. *Anesth-analg.* 1995;80:730-34.
- 35.-Cepeda S. Delgado M et al, Equivalent outcomes during postoperative patient-controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. *Anesth-analg.* 1996;83:102-106.
- 36.-Rockemenn M., Seeling W. Et al. Prophylactic use of epidural mepivacaina/morphine, systemic diclofenac, and metimazole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology.* 1996;84:1027-34.
- 37.-Fernandez-Galinski D., Rué M. et al. Spinal anesthesia with bupivacaina and fentanyl in geriatric patients. *Anesth-Analg.* 1996;83:537-41.
- 38.-Lötsch J., Kobal G. et al Lack of analgesic activity of morphine-6-glucuronide after short-term intravenous administration in healthy volunteers. *Aanesthesiology* 1997;87:1348-58.
- 39.-Kan R., Hughes C. et al. Intravenous ramifentanil: Placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology.* 1998;88:1467-74.
- 40.-Carrasco G. Cabre LL. Et al, Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Critical Care Medicine.* 1998;26:844-851.
- 41.-Katz W.A. The needs of a patient in pain. *The Am J Med* 1998;105:2s-7s.
- 42.-Bjorkman D. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med* 1998;105:8s-12s.
- 43.-Tolman K. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med* 1998;105:13s-19s.
- 44.-Schnitzer T., Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain. *Am J Med* 1998;105:45s-52s.
- 45.-Vinik H.R., Bradley Jr. Et a. Triple anesthetic combination: Propofol-midazolam-alfentanil. *Anest analg.* 1994;78:354-358.
- 46.-Stokes D.N., Jutton P. Rate dependent induction phenomena with propofol: Implications or the relative potency of intravenous anesthetics. *Anest-analg.* 1991;72:378-383.
- 47.-Ramsay M., Sawege et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974;2:656-659.

- 48.-Winik H.R. , Bradley Jr. Et al . Midazolam-alfentanil synergims for anesthetic induction in patient. *Anesth-analg*;1989;69:213-217.
- 49.-Shafer A.H., Dozevan. et al. Pharmacocinetic variability of midazolam infusions in critically ill patient. *Crit Care Med* 1990;18:1039-1042.
- 50.-Tverskoy M., Sleyshman G., et al . Midazam-morphine sedative interaction in patient.*Anesth analg* 1989;68:282-286.
- 51.-Riker R. Fraser L. et al. Continuous infusions of aloperidol control agitation in critical ill patient. *Crit Care Med* 1994;8:433-440.
- 52.-Carrasco G. Molina R. Propofol Vs Midazolam in short medium and long term sedation of critically ill patient a cost benefit analysis. *Chest*.1993;103 (tomo II):557-564.
- 53.-Snellen, Lauwrters et al. The use of midazolam versus propofol for short term sedation folowing coronary artery bypass grafting. *Int Care Med* 1990;16:312-316.
- 54.-Merriman H.M. The techniques used to sedate ventilated patients. *Int Care Med* 1979;7:217-224.
- 55.-Sinclair M.E. And Suter P. M, Detection of overdosage of sedation in a patient with renal failure by absence of lower of esofageal motility.*Int Care Med*.1988;14:69-71.
- 56.-Hansen J.F. et al. Beyond the Ramsay scal: Need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:732-733.
- 57.-Ruoff G. Management in patients with multiple healt problems: a guide for the practicing physician. *Am J Med* 1998;105:53s-60s.
- 58.-Goth A. *Farmacologia medica*, Editorial Mosby, novena edicion. 1979 pp:121-123.
- 59.-Miller R. D. *Anestesia*, Editorial: Ediciones Doyma, 3ª edición 1993 , Barcelona España. Cap 8 y 12.
- 60.-Cernianu A. C. Lorazepam and midazolam in the intensive care unit: A randomized, prospective, multicenter stuy of hemodynamics, oygen transport, efficacy and cost. *Crit Care Med*. 1996;24:222-228.
- 61.-Owen MD, D'Angelo R. et al. 0.125% Ropivacaina is similar to 0.125% Bupivacaina for labor analgesia Using Patient-controlled epidural infusion. *Anesth-analg* 1998;;86:527-531.
- 62.-Alfonsi P. Sessier D, et al . the effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* 1998;;89:43-48.
- 63.-Thomson I.R., Henderson B.T. et al Concentration Response relationship for fentanyl and sufentanil in patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiology*. 1998;89:852-861.
- 64.-Schwab S. et all. Barbiturate coma in severe hemisferic stroke useful os obsolet?. *Neurology* 1197;48:1608-1612
- 65.-Kazama T. et Al. The pharmacodinamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the supression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall reaction. *Anesthesiology* 1998;89:894-906.
- 66.-Cammarano W.B. et al Acute withdrawal syndrome related to the administration of nalgesic and sedative mediactions in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-684.
- 67.-Björkman S. et al Aplicacion of physiologic models to predicts the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology* 1998;88:657-667.
- 68.-Pino R.M. et al A compaision of the intubation conditions between mivacurium and rocuronium during balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1998;88:673-678.
- 69.-Kotani N. et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage funcion during isofluorane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:1125-1132.
- 70.-Alvarez G. *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Editorial Libro del Año, 1996 Madrid España. pp:19-214.
- 71.-D'Honneur G, Lofaso F. et al. Susceptibility to upper airway obstruction during partial neuromuscular block. *Anesthesiology* 1998;88:371-8.

- 72.-Chapple DJ, Clark JS. Pharmacological action of break down products of atracurium and related substances. *Br. J Anaesth* 1983; supl 55:115.
- 73.-Miller R. Muscle relaxants in ICU. Annual refresher course lectures. 1994:255.
- 74.-Mellinghoff H. Comparasion of 51W89 and atracurium administred by continous infusion. *Anesth Analg* 1994;78:S283.
- 75.-Belmont M Continous infusion of 51W89 in patients under N20-opioid-barbiturate anesthesia. *Anesth-Analg* 1994;78:S529.
- 76.-Shanks CA Pharmacokinetics and pharmacodinamics of non-despolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 1986;64:72-86.
- 77.-Fuchs-buder T et al. Interactions of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br. J. Anesth* 1995;74:405-409.
- 78.-Christensen BV, Tunedborg LP. Use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agentas in Danish ICUs 1996/97, a national survey. *Intensive Care Med* 1999;25:186-191.
- 79.-Hassan HA, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular clock in humans. (1970). *Br. J. Anaesth* 1998;80:530-541.
- 80.-Millane TA, Bennett DE, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long term sedation in the intensive care unit-a crossover study. *Anaesthesia* 1992;17:768-771.
- 81.-Shapiro HM Wyte SR, Harris AB Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J. Anaesth* 1972;44:1200.
- 82.-Dundee JW, Price HL, Dripps RD. Acute Tolerance to thiopentone in man. *Br. J Anaesth* 1956;28:344-346.
- 83.-Toner W, Howard PJ. Another look at acute tolerance to thiopentone. *Br J Anaesth* 1980;52:100-105.
- 84.-Treiman DM, Meyers PD, Waltom YN et al . a comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Eng J Med* 1998;339:792-798.
- 85.-Boatman D, Hart J Lesser et al. Right hemisphere speech perception reveled by amobarbita injection and electrical interference. *Am Acad of Neurology* 1998;51:458-464.
- 86.-Flaishon R, Windsor A, Sigl J. Et al recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1995;86:613-619.
- 87.-Lu LH, Barret AM, SchwartzRL et al. Anosognosia and confabulation during the Wada test. *Am Acad Neurology* 1997;49:1316-1322.
- 88.-Mendel PR, White PF. Sedation of the critically ill patient. *International anesthesiology clinics (Recent advances in critical care medicine)* 1993;31:185-200.
- 89.-Bernauer EA, Yeaguer MP. Sedation of the critically ill patient. *International anesthesiology clinics (Recent advances in critical care medicine)* 1993;31:201-221.
- 90.-Grubb BD. Peripheral and central mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 1998;81:8-11.
- 91.-Darland T, Grandy DK. The orphanin FQ system: n emerging target for the management of pain?. *Br J Anaesth* 1998;81:29-37.
- 92.-Kostamovaara PA, Hendolin H, Kokki H and Nuuten LS. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *Br J Med* 1998;81:369-372.
- 93.-Duthie DJ. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth* 1998;81:51-57.
- 94.-Coetzee JF and Loggerenberg. Tramadol or morphine administered during operation : a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Med*;1998:737-741.
- 95.-Millar AY, Mansfield and Kinsella J. Influence of timing of morphine administration on postoperative pain and analgesic consumption. *Br. J. Anaesth* 1998;81:373-376.
- 96.-Collett BJ Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998;81:58-68.
- 97.-Sear JW Recent advances and developments in the clinical use of IV opioids during the perioperative period. *Br J Anaesth* 1998;81:35-80.
- 98.-Harrison C, Smart D and Lambert DG. Stimulatory effects of opioids. *Br J Anaesth.* 1998;81:20-28.

- 99.-Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth* 1998;81:12-19.
- 100.-Alexander-Williams JM and Rowbotham DJ. Novel routes of opioid administration. *Br J Anaesth* 1998;81:3-7.
- 101.-Lambert DG Recent advances in opioid pharmacology (Editorial) *Br J Anaesth* 1998;81:1-2.
- 102.-Boylan JF, Katz J, Kavanagh BP, et al. Epidural Bupivacaine-morphine analgesia versus patient-controlled analgesia following abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1998;89:585-593.
- 103.-Mercier FJ, Dounas m, Bouaziz H, et al. The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia. *anesthesiology* 1998;89:594-601.
- 104.-Traynor J.R. Epibatidine and pain. *Br J anaesth* 1998;81:69-76.
- 105.-O'Briend K, Robinson DN and Morton NS. Induction and emergence in infants less than 60 weeks post-conceptual age: comparison of thiopental, halotane, sevoflurane and desflurane. *Br J anaesth* 1998;81:456-459.
- 106.-Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, and Harris AB. Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone(1973). *Br J anaesth* 1998;81:798-803.
- 107.-Pohlman AS, Simpsom KP, Hall JB. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22:1241-1247.
- 108.-MacLennan N, Heimbach DM, Cullen BF. Anesthesia for major thermal injury. *Anesthesiology* 1998;89:749-770.
- 109.-Wolman LR, Shapiro HJ. Pain management in the critically ill. *New Horizons State of the art*. 1995;chapter 15:417-476.
- 110.-McAuliffe WE, Rohman M, Santangelo S, et al. Psychoactive drug use among practicing physicians and medical students. *N Eng J Med* 1986;315:805.
- 111.-De Andres J. Tramadol: Revisión. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 1995;2:42-52
- 112.-Barth H, Durra S et al. Long-term administration of the central acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain* 1987;31(S4):231.
- 113.-Altman R Valoración de la acción del clonixinato de lisina sobre la función plaquetaria. *Rev Farmacol Clin Ter* 1981;2:38
- 114.-Lopez-fernandez J, Calderon E Fuentes R et al. Eficacia y seguridad de clonixinato de lisina versus paracetamol en administración rectal para el tratamiento del dolor post-operatorio en pediatría. *Rev Soc Esp Dolor*. 1997;4:186-190
- 115.-Perttunen K et al. Diclofenac in post-thoracotomy pain. 1992;474-480.
- 116.-Rohdenwald P, Granitzki HW y Nedderman E Comparison of the analgesic efficacy of metamizole and tramadol in experimental pain. *Pharmacology* 1988;37:209-217.
- 117.-Parth P, Madler Ch, y Morawetz RF. Analgesic effects of pethidine and tramadol as assessed by experimental induced pain in man. A double blind comparison. *Anaesthetist* 1984;33:235-239.
- 118.-Leon MK, de Lille FR, Jimenez GO, et al. Procedimientos invasivos en la clínica del dolor. *Anestesia de México* 1996;8:349-360
- 119.-Alvarez Rios JJ. Ketamina controversias y estado actual. *Anestesia en México*. 1998;10:74-82.
- 120.-Cordero Escobar I. Avances en el campo de los relajantes musculares. *Fármacos de reciente empleo*. *Anestesia en México*. 1997;9:164-168.
- 121.-Loper RA, Mirakhur RK, Madineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide during Fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:103-105.
- 122.-Puhlinger FK. Evaluation of endotracheal intubating conditions of rocuronium and succinylcholine in outpatient surgery. *Anaesth Analg*. 1992;75:37-40.
- 123.-Ramirez Delgado JU, Pineda Diaz MV, Perez Aguilar JA, Lopez Herrera G. comparación de lidocaina-buprenorfina vs. Lidocaina para bloqueo sensitivo y motor del plexo braquial. *Anest Mex*. 1997;9:69-75.

- 124.-Déctor Jimenez T, Ocampo AA, Galindo AS, et al. Buprenorfina vs fentanil, por vía peridural para analgesia postoperatoria. *Anest Mex* 1997;9:76-82.
- 125.-Loper KA, Ready LB, Downey M et al . Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth-analg* 1990;72:981-986.
- 126.-Ellis DJ, Millar WL, et al. A randomized double blind comparison of epidural vs. IV fentanyl infusion for analgesia after caesarean section. *Anaesth.* 1990;72:981-986.
- 127.-Vander Hoogan RHM, Colapert FC et al. Epidural and subcutaneous morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanyl in the rat analgesia and other in vivo pharmacologic effects. *Anesth.* 1987;66:186-194.
- 128.-Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. Un metanálisis de los efectos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos sobre la tensión arterial. *Arch Intern Med* 1993;153:477-484.
- 129.-Ashburn MA. Burn pain: the management of procedure related pain. *J Burn Care Rehabil* 1995;16:365-71 [MEDLINE]
- 130.-Latarjet j, Choinere M. Pain in the burn patients. *Burns* 1995;21:344-8. [MEDLINE].
- 131.-Duke J, Rosenberg SG. Secretos de la anestesia. Ed. McGraw Hill. Primera edición, México, 1997. Cap. II, XI.
- 132.-Furman WR, Munster AM, Cone EJ.morphine pharmacokinetics during anesthesia and surgery with burns. *J Burn Care Rehabil* 1990;11:391-4.
- 133.-Perry S InturrisiC. Analgesia and morphine disposition in burn patient. *J Burn Care Rehabil* 1983;4:276-9.
- 134.-Reich DI, Silvey G. ketamine : an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J. Anaesth* 1989;36:186-97.
- 135.-Herman RA, Veng Peterson P, Miotto J, Komorowski J, Kealey GP. Pharmacokinetics of morphine sulfate in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1994;15:95-103.
- 136.-Silbert BS, Lipkowski AW, Cepeda MS, Szyfelbein SK, Osgood PF, Carr DB. Enhanced potency of receptor-selective opioids after acute burn injury. *Anesth-Analg* 1991;73:427-33.
- 137.-Dahl JB, Rosenberg J, Hansen HB, Hjortso NC, Kehlet H. Differential analgesic effects of low dose epidural morphine and morphine bupivacaineat rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anaesth-analg.* 1992;74:362-5.
- 138.-Etches RC, Sandler AN, Daley MD. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth* 1989;36:165-85.
- 139.-Bois S, CoutureP, Boudreault D, Lancombe P, Fugere F, Girard D,Nadeau N. epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia result in similar rates of postoperative myocardial ischemia after aortic surgery. *Anaesth-Analg* 1997;85:1233-9.
- 140.-Striebel HW, Pommerening J, Rieger A. Intranasal Fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. *Anaesthesia* 1993;48:753-757.

.8