

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**“ EFECTIVIDAD EN EL EMPLEO DE DEXMEDETOMIDINA EN SEDACIÓN EN  
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS CON CHOQUE SÉPTICO POR  
MAS DE 24 HORAS”**

## **TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**P R E S E N T A**

**DR. LUIS MIGUEL GUEL LOPEZ.**

**ASESOR DE TESIS: DR ALFONSO CHAVEZ MORALES**

**MEXICO, D.F. OCTUBRE 2006**



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.

**“ EFECTIVIDAD EN EL EMPLEO DE DEXMEDETOMIDINA EN SEDACIÓN EN  
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS CON CHOQUE SÉPTICO POR  
MAS DE 24 HORAS”**

---

**DR. LUIS MIGUEL GUEL LÓPEZ.**

---

**DR. ALFONSO CHAVEZ MORALES  
ASESOR DE TESIS**

---

**DR. FRANCO GUEVARA SANTILLAN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

---

**DR. JOSE ANTONIO GUZMAN LEGORRETA  
JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA MEDICA INTENSIVA  
UNIDAD 202  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**



## **AGRADECIMIENTOS:**

*Siempre he contado con el apoyo incondicional de mis seres queridos. A mi Padre y Madre por su comprensión y entendimiento durante los momentos de angustia. Se que esta labor ha sido muco mas sencilla con su apoyo.*

*A mí Novia Miss Therese Lange MBSsc por su amor y sobre todo por su apoyo incondicional durante mi residencia en la Cd de México.*

*A mí mejor amigo, el padre de mí novia Mr Adrian Lange por sus consejos y por compartir un poco de su experiencia pero sobre todo por su incondicional amistad.*

*A todo el personal médico, de Enfermería y Administrativo de la Unidad de Cuidados Intensivos Unidad 202 por las facilidades y disponibilidad durante los momentos críticos.*

*Mí más profundo agradecimiento al Dr. Alfonso Chávez Médico de Base de la Unidad 202 terapia Médica Intensiva por su paciencia, compromiso y profesionalismo al aceptar ser mi supervisor de tesis.*

*No menos Importante Al Dr. Guillermo Franco Guevara por su desinteresada y siempre bienvenida crítica constructiva hacia el proyecto.*

*A mí Compañero de trabajo y residencia Dr. Mario A López Barreto por su apoyo incondicional.*

# ÍNDICE.

<b>I.</b>	<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>08</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN. ....</b>	<b>12</b>
	2.1 Objetivo de la ventilación Mecánica.....	15
	2.2 Indicaciones de Ventilación Mecánica.....	16
	2.3 Desadaptación de la Ventilación Mecánica.....	16
	2.4 Manejo de la desadaptación de la Ventilación Mecánica.....	18
	2.5 Ventajas de la Ventilación Mecánica.....	19
	2.6 Desventajas de la Ventilación Mecánica.....	19
	2.7 Sedación en Ventilación Mecánica.....	19
	2.8 DEFINICIONES.....	22
	2.8.1 Ansiedad.....	22
	2.8.2 Delirio.....	22
	2.8.3 Agitación.....	22
	2.8.4 Anestesia.....	22
	2.8.5 Sedación.....	22
	2.9 Elección de Fármaco.....	22
	2.10 Benzodicepinas.....	23
	2.10.1 Mecanismo de acción.....	23
	2.10.2 Farmacocinética.....	24
	2.10.3 Distribución.....	24
	2.10.4 Metabolismo y excreción.....	24
	2.10.5 Tipos de Benzodicepinas.....	25
	2.10.6 Interacciones medicamentosas.....	25
	2.10.7 Antagonistas.....	25
	2.11 Propofol.....	26
	2.11.1 Farmacología.....	26
	2.11.2. Uso Clínico.....	27
	2.12 Opioides.....	28
	2.12.1 Efectos adversos.....	29
	2.13 Clonidina.....	29
	2.14 Dexmedetomidina.....	30
	2.14.1 Farmacología.....	31
	2.14.2. Ansiolisis.....	31
	2.14.3 Analgesia.....	32
	2.14.4 Efectos Cardiovasculares.....	32
	2.14.5 Ventilación Mecánica.....	32
	2.14.6 Efectos Endocrinológicos y renales.....	32
<b>III.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
	4.1 Generales.....	35
	4.2 Específicos.....	36
<b>V.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>36</b>
	5.1 Trabajo.....	36
	5.2 Nulidad.....	36
<b>VI.</b>	<b>DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>36</b>

<b>VII.</b>	<b>METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>37</b>
	7. Universo de estudio.....	37
	7.1.a. Unidad de Investigación.....	37
	7.1.b Unidad de Selección.....	37
	7.2 Tamaño de la muestra.....	37
	7.3 Criterios de Selección.....	37
	7.3.1 Criterios de Inclusión.....	37
	7.3.2 Criterios de exclusión.....	38
	7.4 Variables.....	39
	7.4.1 Variables Independientes.....	39
	7.4.2 Variables Dependientes.....	39
	7.5 Parámetros de medición.....	40
	7.6.PROGRAMACIÓN Y CONDUCCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	41
	7.6.1 Captura de la información.....	41
	7.6.2 Formulario de captura de Información.....	41
	7.6.3 Concentración de datos.....	41
	7.6.4 RECURSOS.....	41
	7.6.4.1 Recursos Humanos.....	41
	7.6.4.2. Recursos Materiales.....	42
	7.7. Validación de Resultados.....	42
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>42</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>X..</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>63</b>
<b>XI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>66</b>

## INDÍCE DE TABLAS, ESQUEMAS, FIGURAS Y GRÁFICAS.

<b>Tabla 1</b> .....	pp 21
<i>Principales medicamentos empleados en sedación.</i>	
<b>Figura 1</b> .....	pp 44
<i>Diagrama de flujo sobre los grupos de estudio.</i>	
<b>Tabla 2</b> .....	pp 45
Resultados por Edad, y sexo y días de estancia en UCI.	
<b>Gráfica 1</b> .....	pp 45
<i>Distribución por Sexo entre grupos.</i>	
<b>Tabla 3</b> .....	pp 45
Distribución por grupos de edad	
<b>Gráfica 2</b> .....	pp 46
Distribución por Grupo de edad.	
<b>Gráfica 3</b> .....	pp 47
Representación de puntuación APACHE II.	
<b>Gráfica 4</b> .....	pp 48
Principales valores de Biometría hemática.	
<b>Gráfica 5</b> .....	pp 49
Valores de Bioquímica.	
<b>Gráfica 6</b> .....	pp 50
Variables hemodinámicas.	
<b>Tabla 4</b> .....	pp 50
Variables Hemodinámicas.	
<b>Tabla 5</b> .....	pp 52
<i>Esquemas de sedación.</i>	
<b>Gráfica 7</b> .....	pp 53
<i>Requerimientos de vasopresores</i>	
<b>Gráfica 8</b> .....	pp 54
<i>Horas de sedación y VM en Gpo 1.</i>	
<b>Gráfica 9</b> .....	pp 55
<i>Horas de sedación y VM en Grupo 2.</i>	



# **I ANTECEDENTES.**

Con la evolución en el manejo del paciente críticamente enfermo a través del tiempo se ha requerido de establecer estrategias que permitan la continuación y/o establecimiento de el manejo multifactorial en las Unidades de Cuidados Intensivos UCI.

A través del tiempo el manejo con sedación en pacientes con ventilación mecánica ha sido sujeto a múltiples modificaciones las cuales son atribuibles a la expansión del conocimiento y entendimiento de la fisiopatología de los procesos mórbidos que se presentan en este tipo de pacientes. De esta forma se han vertido los más diversos nombres o conceptos en relación a la sedación tales como; sedación, Analgesia, Ansiolisis, Algo sedación, entre otros.

Si bien muchas veces necesarios en el manejo del paciente críticamente enfermo la sedación per. se no esta exenta de efectos deletéreos o secundarios muchas veces derivados de la misma naturaleza de las patologías de base del paciente o bien de las características farmacológicas del medicamento empleado para esta o bien de las alteraciones derivadas del estado de fisiopatológico de los pacientes en unidades de cuidados intensivos.

El impacto global de los esquemas de sedación convencionales se han asociado a una mayor morbilidad y mayor días de estancia en UCI, mayor número de días en Ventilación mecánica, mayor índice de neumonías asociadas a ventilador., entre otras.

Y es que la profundidad de la sedación muchas veces sale del control medico sea bien relacionado al estado fisiopatológico del enfermo o bien a las

características farmacológicas de los esquemas de sedación convencional. Creando además una difícil ruta de evaluación del estado neurológico en el paciente críticamente enfermo.

Adicionalmente las repercusiones de muchos esquemas de sedación actual sobrepasan los efectos benéficos que se buscan ya que al condicionar un estado profundo de sedación, muchas ocasiones crean mas dependencia en el trabajo respiratorio del enfermo haciéndolo dependiente del apoyo ventilatorio por efecto deletéreo tanto a nivel neurológico ( estado de alerta) así como a la afección en la mecánica ventilatoria haciendo más difícil y retardada su progresión ventilatoria.

Se dispone de múltiples informes en la actualidad que han documentado la conveniencia de mantener a un paciente en ventilación mecánica en unidad de Cuidados intensivos conciente, reactivo con apoyo parcial en ventilación mecánica sobre aquellos que permanecen profundamente sedados y dependientes de ventilación mecánica, Sin embargo la mayoría de los fármacos disponibles actualmente deprimen de forma y grado variable el estado de despierto. Buscando alternativas en el manejo de estos pacientes con antecedentes basados en la medicina veterinaria se ha llegado a la propuesta de empleo de medicamentos como los agonistas alfa 2 selectivos como uno de los fármacos que promueven la ansiolisis, controlan dolor y no se asocian a depresión ventilatoria.

Descrito desde la década de los 70 a través de observaciones en medicina veterinaria, los agonistas alfa 2 selectivos se han empleado ampliamente con niveles de ansiolisis, analgesia equiparables a los descritos clásicamente con otros agente hipnóticos. De esta experiencia se ha derivado varios agonistas alfa selectivos y no selectivos algunos empleados en otras modalidades del manejo medico como la clonidina, actualmente fármaco que tiene tanto propiedades ansiolíticas como analgésicas empleado principalmente en analgesia epidural o como agente antihipertensivo o bien en el manejo de la farmacodependencia. Derivado de esta se encuentra la dexmedetomidina que corresponde a un agonista alfa 2 selectivo aproximadamente 200 veces más potente que la clonidina.

Los efectos de los agonistas alfa dos selectivos son diversos y se pueden explicar a través de su interacción con diversos subtipos de receptores alfa 2 a la fecha se conocen 3 subtipos. Siendo la localización de estos subtipos de receptores la explicación fundamental de sus efectos farmacológicos.

En 1999 la Food Drug Adminsitration de los USA autorizaron el empleo de agonistas alfa dos selectivos en humanos con los siguientes parámetros de seguridad para su empleo 1. Como fármaco anestésico en el manejo trans y posquirúrgico anestésico y 2. En Sedación en la progresión ventilatoria por menos de 24 horas en pacientes con ventilación mecánica.

Actualmente sin embargo existen informes escasos sobre el potencial empleo de estos fármacos por tiempos más prolongados o bien en situaciones más diversas a las clásicamente descritas. Si bien existen informes en terapia

Intensivas pediátricas en relación al empleo de dexmedetomidina por más de 24 horas, existe poca experiencia e información que evalúe el empleo de este fármaco en Unidades de Cuidados Intensivos Adultos con pacientes críticamente enfermos por más de 24 horas.

## II INTRODUCCIÓN:

La Terapia Médica Intensiva, pabellón 202 del Hospital General de México recibe alrededor de 500 pacientes por año, de los cuales aproximadamente el 30% son pacientes que requieren de apoyo ventilatorio mecánico y por ende de manejo con esquemas de sedación

Los agentes sedantes son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en la Unidad de Cuidados Intensivos junto con los antibióticos y los anti H2. De allí la importancia del conocimiento de la sedación. Los objetivos perseguidos con la misma, los métodos idóneos para su empleo y la adecuada elección de los fármacos empleados para lograr dichos objetivos. A pesar de la elevada utilización de los sedantes en Unidades de Cuidados Intensivos y del costo que suponen contrasta el escaso interés de los investigadores en este campo; ( solo el 2% de los trabajos publicados sobre Medicina Intensiva hacen referencia a la sedación). No obstante, en los últimos años ha aumentado el interés sobre el tema.<sup>1,4</sup> La publicación de diferentes trabajos y la aparición de nuevos opiáceos como el alfentanilo, sulfentanilo y de hipnóticos como propofol o bien de los mismos agonistas alfa selectivos como la dexmedetomidina han aumentado la conciencia del papel que juega una correcta sedo analgesia en la morbilidad de los pacientes en la retirada de la ventilación mecánica. Y

por ende en la evolución y costo económico del paciente críticamente enfermo

Se entiende por sedación a la inducción de un estado relajado y tranquilo en el que se está libre de ansiedad, es un término vago que cubre una variedad de estados de pérdida de conciencia y de falta de respuesta. Así tenemos que la sedación ligera o sedación consciente indica que el paciente puede responder a estímulos verbales y obedecer órdenes a apropiadamente, mientras que la sedación profunda implica una falta de respuesta a los estímulos verbales, pero con respuesta al tacto, dolor o a otros estímulos nocivos<sup>1,2</sup>. Para valorar el estado de sedación de un paciente, se han desarrollado diversas escalas de las cuales una de las más utilizadas es la “Escala de Ramsay”; la cual valora el nivel de conciencia desde la ansiedad o la agitación hasta la sedación profunda y anestesia<sup>1,9,40,41,42</sup>. Dichos niveles son:

**Nivel 1:** Paciente ansioso y agitado

**Nivel 2:** Paciente cooperador, orientado y tranquilo

**Nivel 3:** Dormido con respuesta a órdenes

**Nivel 4:** Dormido con breves respuestas a la luz y el sonido

**Nivel 5:** Dormido con respuesta sólo al dolor

**Nivel 6:** No tiene respuestas

El sedante ideal sería aquel que proporcione una óptima calidad de sedación,

sin efectos adversos, y sin efectos acumulativos, ni creación de taquifilaxia. Sin embargo, es necesario individualizar cada paciente, ya que, aunque la respuesta al estrés mantenido aumenta la morbimortalidad y en todos los pacientes requiere su control, la misma percepción de una situación varía según el paciente, existiendo enfermos capaces de tolerar un tubo orotraqueal y una ventilación con presión positiva, sin o con muy poca ansiedad y pacientes con una gran angustia ante la misma situación; a pesar de tener similares patologías; requiriendo por lo tanto niveles de sedación diferentes. Así mismo se debe individualizar según la patología que presente el paciente<sup>5,6</sup>. Un paciente con un Síndrome de Dificultad Respiratoria con compliance pulmonar muy disminuida, requerirá una sedación mucho más profunda para evitar un barotrauma, que un paciente con otra patología el cual presenta una mejor compliance pulmonar. De igual manera el tipo de patología determinará también el fármaco ideal en cada caso, así tenemos que un paciente neurológico se sedará con aquellos fármacos que afecten menos la presión perfusión cerebral (PPC); o que mantengan o aumenten la relación PPC/consumo de oxígeno cerebral, siendo en este caso el midazolam el fármaco indicado por su buena tolerancia desde el punto de vista hemodinámico., acción anticonvulsivante y posibilidad de revertir sus efectos, favoreciendo en este caso también la monitorización neurológica requerida en este tipo de pacientes<sup>4,6,8,10</sup>. De manera universal, se ha producido una disminución en la utilización de los relajantes musculares, por sus efectos nocivos potencialmente elevados, siendo actualmente utilizados en casos muy definidos como en el SDRA con altos valores de PEEP y el Tétanos entre otros.

Prefiriéndose acompañar la sedación con una analgesia continua, contribuyendo así su acción sinérgica a disminuir los requerimientos de sedación y la incidencia de desadaptación a la ventilación mecánica y, frenando por tanto la respuesta adrenérgica del paciente al estrés siendo la morfina el analgésico más utilizado frente a otros opiáceos sintéticos más costosos<sup>7,8,20,25,40,41</sup>. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, tienen también su lugar, en la sedoanalgesia del paciente conectado a ventilación mecánica<sup>8,10,11</sup>.

## **OBJETIVOS DE LA SEDACIÓN EN LA VENTILACIÓN MECÁNICA**

La sedación en el paciente sometido a ventilación mecánica (VM), tiene como objetivo principal facilitar su adaptación al ventilador, induciendo hipnosis y analgesia y mejorando su comodidad. Pues, un enfermo que se desadapta a la VM, puede sufrir de hipoxemia grave, hipoventilación, complicaciones hemodinámicas y barotrauma, así como de síndrome de estrés postraumático durante su recuperación<sup>3,9,11,12</sup>. El nivel de sedación variará en función del estado del paciente y el modo ventilatorio elegido. Se pretende en general mantener al paciente con un sueño ligero de fácil despertar, sin dolor ni ansiedad, a ser posible, con amnesia del proceso, y colaborador<sup>13,29,38,39</sup>. Además dada la situación del paciente, debe conseguirse su adaptación a la VM, tolerancia al tubo



endotraqueal y al modo de ventilación elegido, producir reposo muscular y reducir el consumo de oxígeno<sup>11,12</sup>. El Síndrome de estrés postraumático es frecuente en supervivientes de enfermedades críticas, entre los pacientes de distrés respiratorio agudo y en aquellos que recuerdan múltiples experiencias estresantes durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos UCI, los cuales tienen el grado mas alto de incapacidad después de la recuperación de su enfermedad aguda<sup>7.13.14.15.16</sup>. El tratamiento de la ansiedad, y el delirio, proveer una analgesia adecuada y cuando sea necesario amnesia, no es sólo humanitario, sino que puede reducir la incidencia de síndrome de estrés postraumático en los supervivientes.

### **Indicaciones de sedación en ventilación mecánica**

Aunque clásicamente la sedación farmacológica tenía como fin el mantener al enfermo acoplado al ventilador, en la actualidad se emplea para:

- a) Inhibir el centro respiratorio y conseguir la adaptación al ventilador.
- b) Aliviar y disminuir el dolor y la ansiedad.
- c) Mejorar la comodidad general, manteniendo la posición y aumentando la tolerancia al tubo endotraqueal.
- d) Facilitar el sueño y provocar amnesia.
- e) Premedicación en exploraciones y técnicas invasivas

### **Desadaptación de la Ventilación Mecánica**

Es cuando la insuflación del ventilador no coincide con la inspiración del paciente, encontrándose ambos desincronizados<sup>13,17,22</sup>. Se encuentra respiración paradójica, inquietud, ansiedad, aumento de la actividad simpática (taquicardia, hipertensión, etc.) y activación de las alarmas del ventilador por presiones altas. Esta desadaptación tiene efectos adversos sobre:

- La mecánica pulmonar: eleva las presiones pico y meseta, favorece la aparición de autoPEEP.
- Los músculos respiratorios: favorece la fatiga muscular
- La hemodinamia: al aumentar el atropamiento aéreo se disminuye el gasto cardíaco y se aumenta la descarga adrenérgica.
- El intercambio gaseoso: se produce hipercapnia, desaturación, acidosis mixta.

Estos cambios empeoran la hemodinamia y la función respiratoria del paciente, conllevando riesgo de barotrauma, prolongando la VM y retrasando el destete al ventilador. Las causas de desadaptación se pueden clasificar en:

- a) Programación inadecuada de la VM.
- b) Modificaciones del estado del paciente.
- c) Disfunción del ventilador.

### **Manejo de la desadaptación de la Ventilación Mecánica.**

Si un enfermo se desadapta al ventilador es necesario seguir una sistemática de actuación destinada a conseguir una apropiada adaptación, tal como se expone a continuación:

Los pasos a seguir incluyen:

-Valorar la ventilación y la oxigenación, presiones, pulsioximetría, EKG, si existe compromiso importante proceder a ventilar con respirador manual.

-Examinar el tubo orotraqueal y los circuitos.

-Examen físico a fin de descartar principalmente neumotórax.

-Revisar el ventilador y la programación.

-Valorar el enfermo en busca de signos de ansiedad, dolor y otros cambios de su estado basal ( fiebre, anemia, cambios posturales recientes).

-Valorar si precisa sedación farmacológica o relajación.

### **Ventajas del Uso de la Sedación en el Paciente en Ventilación Mecánica:**

-Produce bienestar al paciente.

-Disminuye la respuesta al estrés y con esto la concentración plasmática de catecolaminas, beneficio actualmente cuestionado a pesar de la evidencia que sugiere que el aumento prolongado de catecolaminas se asocia a fibrosis

subendocárdica y a mal pronóstico, después de injuria cerebral<sup>15,19,21</sup>.

-Disminuye la presión de la vía aérea y con esto el riesgo de barotrauma y de alteraciones hemodinámicas.

-Permiten mejorar la oxigenación y la ventilación alveolar efectiva, lo que beneficia especialmente a pacientes con SDRA en términos de disminución de consumo de O<sub>2</sub> y de la producción de CO<sub>2</sub><sup>18</sup>.

-En pacientes con traumatismo craneoencefálico disminuyen la presión intracraneana.

-Facilita el manejo del paciente en VM.

### **Desventajas de la Sedación en Pacientes en Ventilación Mecánica:**

-Interfiere con la evaluación neurológica.

-Produce depresión respiratoria que puede interferir con la desconexión.

-Puede Producir depresión cardiovascular.

-Existe interacción con otras drogas que puede potenciar sus efectos adversos.

### **Sedación durante la desconexión a la Ventilación**

#### **Mecánica:**

Los pacientes deben estar sin sedación ni relajación cuando se va a comenzar la desconexión de la VM, aunque cuando ésta se prolonga durante varios días o el paciente se agita, se pone ansioso o hace un síndrome de

abstinencia al retirarla, puede ser aconsejable mantener un nivel de sedación mínimo, con fármacos de corta vida media (por ejemplo el propofol) y con ritmo circadiano para recuperar el ritmo sueño/vigilia<sup>20,22</sup>. Aunque algunos estudios demuestran su efectividad, aún quedan algunas dudas, respecto al tipo de sueño que se consigue con los fármacos, al hecho de que éste se ve alterado por los controles médicos, de enfermería y numerosas alarmas y su verdadera repercusión sobre el pronóstico del paciente, ya que aunque está demostrado que el sueño mejora la recuperación física y psicológica, la falta de colaboración del paciente durante los periodos de sueño puede ser contraproducente para el mismo.. En esta etapa de desconexión del paciente del ventilador, las medidas no farmacológicas para aliviar la ansiedad son las primeras que deben utilizarse, el explicar la situación al paciente es más adecuado que el intentar conseguir su sedación mediante el empleo de fármacos<sup>19,23,24,26,37</sup>. El ambiente extraño de una UCI puede por sí mismo ser causa de ansiedad y temor en el paciente; el intentar reducir los ruidos y luces, la comunicación con el paciente, el mantener un horario flexible de visitas, etc.; pueden ayudar al paciente a superar esa sensación<sup>23</sup>. En esta etapa la concentración en el tratamiento farmacológico puede tener consecuencias peligrosas, así como también hacer demasiado énfasis en la asistencia psicológica; una de las artes de los cuidados intensivos es encontrar el equilibrio entre la asistencia psíquica, técnica y farmacológica<sup>26</sup>.

## PRINCIPALES AGENTES SEDANTES:

Tabla 1.

DROGA	DOSIS ATAQUE	MANTENIMIENTO	PREPARACION	COMENTARIOS
MIDAZOLAM	15 mg-amp. 3 ml	0.15-0.3 mg/kg	0.05-0.13 mg/Kg/h 150 mg/250 ml G 5% (0.6 mg/ml) Se precisa monitoreo continuo de función respiratoria y cardiaca.	flumazenil revierte sus efectos
PROPOFOL 200 mg-amp (10 mg/ml)	1 mg/Kg	1-3 mg/Kg/h	Viales de 1 Gr. en 100 ml Puede producir hipotensión art. antes de los efectos sedantes.	Puede reducir la precarga, la y la contractilidad.No reducir dosis en Ins.Hep o renal.
MORFINA 10 mg-amp efecto	0.03-0.2 mg/Kg	0.05-0.3 mg/Kg/h	100 mg/250 ml G 5% (0.4 mg/ml)	Depresión respiratoria,  cronotrópico negativo e hipotensión.
HALOPERIDOL 5 mg-amp	5 mg IV lento _____			Sedación, espasmos musculares.
FENTANYL 0.5 mg-amp	3 ug/Kg en 3 min.	0.02-0.05 ug/Kg/min	2 mg/250 ml G 5% (8 ug/ml)	Puede provocar depresión  y vómitos, antagonizado por naloxona.La iny. V rápida puede inducir rigidez pared torácica.
ALFENTANYL 5 mg-amp	50-70 ug/Kg	0.25-0.75 ug/Kg/min.	30 mg/250 ml G 5% (120 ug/ml)	Puede provocar una brusca  respiratoria, tras la dosis de ataque.
THIOPENTAL 500 mg-amp	1-5 mg/Kg	4-8 mg/Kg/h	40 mg/100ml G 5% (2 ug/ml)	Depresión respiratoria.
CLORPROMAZINA 25 mg-amp.	50-150 mg/día.	75 mg/250 ml G 5% (0.3 mg/ml)		Puede producir hipotensión, sedación y sind. Neurol. Maligno.

## FLUMAZELINO

0.5 mg-amp de 5 ml. 0.5 mg IV en 15 seg.

Se puede repetir a los 60 seg. 0.1-0.4 mg/h  
2.5 mg/250 ml G 5% (10 ug/ml) Puede producir hipotensión y  
síndrome neuroléptico maligno.

## DEFINICIONES

**Ansiedad:** se describe como una alteración desagradable del estado de ánimo y de las emociones que no se acompaña de disfunción cognitiva. El paciente continúa pensando y comprendiendo con normalidad .

**Delirio:** se caracteriza por una alteración desagradable del estado de ánimo. A diferencia de la ansiedad el delirio se acompaña de un estado confusional agudo con alteración cognitiva .

**Agitación:** es un exceso de actividad motora originado por cualquier tipo de molestia interna, puede acompañar al dolor, al delirio, al miedo ala muerte y muchas otras .

**Anestesia:** Un estado anestésico deja al paciente inconsciente, alivia el dolor, provee de relajación muscular y elimina los reflejos indeseables como la taquicardia y la hipertensión.

**Sedación:** Inducción de un estado relajado y tranquilo en el que se está libre de ansiedad

## ELECCIÓN DEL FÁRMACO

La elección del fármaco a emplear en la sedación del paciente críticamente enfermo es habitualmente compleja, debiendo considerarse además del paciente y su patología; la farmacocinética del fármaco incluyendo su vida media

plasmática, el volumen de distribución, la formación de metabolitos activos, la farmacodinamia, o el efecto del fármaco en cada paciente individualmente, así como también los efectos secundarios y el costo<sup>24,25,59,30</sup>. En relación a los problemas inherentes a la confianza de los datos farmacocinéticos para sedar pacientes en la UCI se encuentran:

Los datos farmacocinéticos publicados se derivan habitualmente de voluntarios sanos. Los valores farmacocinéticos reales pueden variar enormemente entre cada paciente de forma individual<sup>2,24,27</sup>. El volumen de distribución del fármaco, el efecto y la eliminación se alteran generalmente por enfermedad renal, hepática, sepsis y otras circunstancias. La concentración del fármaco en el sitio activo puede no reflejarse en la concentración plasmática del fármaco. El efecto inicial del fármaco se termina generalmente por redistribución en los tejidos más que por metabolismo o eliminación en los órganos. Muchos metabolitos son biológicamente activos. Entre los fármacos empleados en la sedación, tenemos:

### **Benzodiazepinas (BZD):**

Son sedantes moderados con un potente efecto ansiolítico y amnésico, sin poder analgésico. Deprimen moderadamente la respiración y el sistema cardiovascular<sup>4,11</sup>. Su administración a largo plazo puede desarrollar tolerancia. Actualmente son los fármacos más utilizados para la sedación de los pacientes críticos .

### ***Mecanismo de acción***

Actúan al unirse y activar un receptor específico localizado en el complejo



receptor ácido gamma-aminobutírico (GABA) que incluye un receptor benzodiazepínico de alta afinidad el receptor GABA A, un canal de cloro y otros lugares de unión, lo que permite la potenciación de las BZD. Tras unirse el GABA a su receptor, se abre el canal de cloro hiperpolarizando la membrana neuronal y haciéndola menos excitable. La acción de las BZD consiste en modular este efecto al unirse al receptor GABAérgico aumentando la conductancia del cloro a través de la membrana inducida por el GABA<sup>22,25</sup>.

### ***Farmacocinética***

Absorción, inicio y duración de los efectos El midazolam tras su administración en bolus tiene un efecto de acción rápido en 5-15 minutos si es intramuscular; y duración entre 1 a 2 horas. En general puede desarrollarse tolerancia, dependencia y la aparición de síndrome de privación que es más frecuente cuando se usan en infusión prolongada benzodiazepinas de corta duración.

### ***Distribución***

Al ser moléculas muy lipofílicas se distribuyen por todos los tejidos, atravesando la barrera hematoencefálica y placentaria<sup>24,25</sup>. Se unen en alto porcentaje a proteínas plasmáticas, por lo que ante una disminución de albúmina sérica, la malnutrición o enfermedades hepáticas o renales, pueden mejorar los efectos de las BZD al aumentar la concentración del fármaco libre. La duración de sus efectos viene determinada por su redistribución a tejidos periféricos más que por su aclaramiento renal.

### ***Metabolismo y Excreción***

Se metabolizan en el hígado, y sus metabolitos, que pueden ser activos o no, se

excretan por el riñón. El midazolam sufre oxidación microsomal hepática, que se ve afectada por la edad, patología hepática o por la presencia de otras drogas.

El lorazepam sufre glucuronoconjugación y se ve menos afectada por estos factores .

### ***Tipos de BZD***

Se dividen según su vida media en grupos de acción corta y de acción larga. Aunque su duración de acción en pacientes críticamente enfermos es impredecible.

### ***Interacciones Farmacológicas***

Las BZD muestran sinergismo con los opioides.

#### Farmacodinamia

Producen depresión del SNC, de forma dosis dependiente, progresivamente presentan ansiólisis, amnesia anterógrada, sedación consciente, sedación profunda y anestesia; presentan actividad anticonvulsivante en el 80% de los pacientes en status epiléptico. Relajan la musculatura esquelética, no producen analgesia y mantienen una relativa estabilidad hemodinámica. Deprimen el impulso respiratorio en respuesta al CO<sub>2</sub><sup>25,26,30</sup> .

### ***Antagonistas***

El flumazenilo es un antagonista específico del receptor de BZD. Su duración de acción es menor de 1 hora, por lo que un efecto persistente puede requerir una infusión continua. Es caro y su administración aguda se asocia con convulsiones y edema pulmonar<sup>26</sup> .

## **Propofol**

El principal problema de la sedación en UCI ha sido la necesidad de regular el nivel de sedación de los pacientes durante su tratamiento ya que pueden presentar cambios rápidos en la escala de ansiedad que requieren una corrección en los niveles circulantes de fármacos sedantes. Por ello en la actualidad se está empleando cada vez más el propofol, las dosis usadas varían ampliamente de un paciente a otro, según su patología de base. Al ser un fármaco relativamente nuevo existen pocos estudios sobre sus efectos a largo plazo<sup>30,31,33</sup>.

## ***Farmacología***

El propofol es una molécula pequeña, su estructura es similar a la de la vitamina E, con la que comparte sus propiedades antioxidantes, es muy liposoluble, lo que facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica. Es líquido a temperatura ambiente, se disuelve en una emulsión de lípidos para su infusión. Por ello se deben controlar los lípidos infundidos al paciente por vía parenteral y el nivel de triglicéridos<sup>4,31</sup>. Provoca dolor en el sitio de administración. En bolus puede provocar disminución de la presión arterial media debido a vasodilatación y depresión miocárdica. Usado a bajas dosis el despertar es rápido por la rápida redistribución y eliminación. La vida media, administrado en un solo bolus, es de 2 a 8 minutos, siendo su aclaración superior al flujo hepático, por lo que debe existir algún otro mecanismo de metabolización (además de la redistribución a

los tejidos periféricos). No se afecta en caso de insuficiencia renal, la insuficiencia hepática aumenta su vida media<sup>33,34,36,41</sup>. Los pacientes recuperan su conciencia a una concentración del fármaco de 1,1ug/ml tras un bolus de 3mg/Kg en unos 3-6 minutos. Tiñe la orina debido a la presencia de fenoles, sin repercusión clínica.

### ***Uso Clínico***

Para la desconexión rápida de la VM en pacientes postquirúrgicos. En un estudio comparando propofol con midazolam se conseguía extubar a los pacientes en 7,6 minutos tras parar la infusión del primero, frente a los 125 minutos que se tardaba con el midazolam, algunos autores consideran que esta aparente desventaja podría favorecer al midazolam, al poder cesar su administración una hora previa a la desconexión. Se emplea en el tratamiento de pacientes con traumatismo cráneoencefálicos (TCE), en quienes desciende el flujo y la tasa metabólica cerebral de forma proporcional; en los traumatismos graves el descenso de la tasa metabólica es algo mayor. Disminuye el número de tomografías axiales computarizadas en pacientes con TCE al poder comprobar el estado neurológico del paciente 10 minutos después de cesar su infusión. Para mantener un nivel de II-IV de la escala de Ramsay normalmente se administra de 1-6 mg/Kg/hora. La dosis de inducción varía de 1-2.5 mg/Kg, debiendo administrarse una dosis menor y de forma mas lenta en pacientes hipovolémicos y ancianos. En los pacientes en VM la dosis es muy variable. Tiene la ventaja adicional de que con una velocidad de infusión baja puede mantener al paciente en un nivel de sedación II de Ramsay durante la

desconexión de la VM, disminuyendo el nivel de ansiedad y facilitando la desconexión <sup>30,31</sup>. No debe usarse en pacientes que requieren de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial. Debido a su base lipídica, no debe usarse en pacientes con pancreatitis, y es también controvertido su uso en hipertrigliceridemia .

### **Opioides:**

Pilares de la analgesia, también están indicados en el tratamiento de pacientes que presentan agitación como consecuencia de los estímulos nocivos . Actúan de forma sinérgica con la mayoría de los sedantes y favorecen la adaptación de los pacientes a la ventilación mecánica . La sedación excesiva es también uno de sus principales efectos secundarios cuando son usados como fármacos exclusivamente analgésicos, ya que la analgesia la ejercen a concentraciones menores que las necesarias para que actúe el efecto sedativo. La morfina es el fármaco mejor conocido y sobre el que se comparan el resto de los demás fármacos. La morfina se metaboliza en el hígado por glucuronoconjugación, siendo uno de sus metabolitos (morfina-6-glucurónido) cuatro veces más potente que ella, y al menos con una vida media de doble de duración, pudiendo acumularse en pacientes con falla renal<sup>33,35</sup>. Los opioides se metabolizan por el hígado y se excretan por el riñón; por provocar liberación de histamina no se aconseja en los pacientes asmáticos . La meperidina tiene un metabolito tóxico (normeperidina) que puede provocar crisis epilépticas generalizadas que no responden a naloxona, debiéndose tratar con anticomicia-les. El fentanil se

considera un opioide de acción corta, pero al igual que en el caso del midazolam, en administración continuada, sus efectos se pueden prolongar al tener una corta vida media de distribución pero una larga vida media de eliminación; se ha usado junto con el mismo como analgésico a dosis de 0.5-2.5 µg/kg/h, teniendo la ventaja de que no libera histamina, no se acumula en insuficiencia hepática o renal y no provoca hipotensión<sup>27,29</sup>. También se ha usado el alfentanil (con mayor rapidez de acción y un volumen de distribución menor que el fentanilo), pero como la mayoría de los fármacos, con su administración prolongada se ha descrito que aumenta su volumen de distribución y aumenta su vida media de eliminación. El sufentanil es más potente y de más corta duración de acción. Los fármacos que se unen a los receptores opiáceos pueden dividirse en tres grupos: agonistas puros, antagonistas; puros o agonistas-antagonistas. Existen cuatro clases de receptores opiáceos divididos en subclases<sup>33,36</sup>.

### ***Efectos Adversos***

Pueden provocar depresión respiratoria (a diferencia de las BZD y del propofol que disminuyen el volumen tidal, los opiáceos afectan principalmente la frecuencia respiratoria), también puede disminuir la motilidad gastrointestinal y provocar náusea, vómitos, prurito y tolerancia y dependencia, pudiendo conducir a la adicción .

### **Clonidina:**

Los alfa2-agonistas han comenzado a ser investigadas para su uso como

sedantes, al comprobar que la falta de respuesta a la sedación normal en los pacientes en cuidados intensivos se puede interpretar del mismo modo que los fenómenos de tolerancia y privación de los consumidores habituales de droga, en los que el tratamiento con estos fármacos está indicado (al comprobar que los niveles de catecolaminas plasmáticas en pacientes mal sedados están elevados). La clonidina, además de efecto analgésico, tiene capacidad sedante y ansiolítica (que se considera un efecto secundario cuando se usa como fármaco hipotensor). Las dosis iniciales van de 4 a 6 µg/kg; las de mantenimiento según su tolerancia, ya que su principal inconveniente es la inestabilidad hemodinámica, hipotensión y bradicardia, que a bajas dosis no suele aparecer (la dosis como hipotensor es de 0.2 mg/día pudiendo subir hasta 2.4 mg/día). Contraindicada en bradicardia, hipotensión o hipovolemia. No es recomendable su mantenimiento a largo plazo por presentar efecto rebote. La clonidina tiene un efecto agonista alfa<sub>2</sub>, pero también actúa como agonista de los receptores imidazólicos<sup>34,38</sup>. Comparado con la morfina, la clonidina no retrasa tanto el vaciado gástrico. No altera el metabolismo cerebral, aunque puede disminuir el flujo sanguíneo sin producir cambios significativos en la PIC, pudiendo disminuir de forma transitoria con dosis bajas. El fluparoxán, antagoniza los efectos de la clonidina, actuando a nivel de receptor. Su utilidad clínica está por valorarse.

### **Dexmedetomidina**

Se trata de un agonista alfa 2 adrenérgico altamente selectivo que produce

sedación dosis dependiente, ansiolisis y analgesia ( Involucra sitios de acción espinales y supraespinales) NO se asocia a depresión respiratoria.

Los agonistas alfa 2 selectivos se asocian a una reducción en los requerimientos de agentes anestésicos gracias a sus propiedades simpaticolíticas<sup>37,39,40,41</sup>.

### ***Farmacología:***

Los receptores alfa 2 adrenérgicos se encuentran localizados a nivel de Sistema Nervioso central fundamentalmente primariamente en la medula espinal y en el Puente. La estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos reduce la liberación de norepinefrina y activa a los receptores alfa 2 postsinápticos hiperpolarizando a las neuronas esta interacción mediante retroalimentación negativa entre los agonistas de receptores alfa 2 adrenérgicos y la Norepinefrina ocasiona la disminución en la liberación de el Segundo inactivando vías de transmisión entre niveles subcortico-corticales. A nivel de la Médula espinal los receptores alfa 2 adrenérgicos se localizan postsinápticamente en el cuerno dorsal y su estimulación inhibe la transmisión de la información nociceptiva<sup>39,40</sup>.

Efectos.

### ***Ansiolisis y Sedación.***

El sitio primario de acción en el Sistema nervioso central de los agonistas de receptores alfa 2 adrenérgicos se localiza a nivel del Locus ceruleus siendo este un punto pivote en la modulación del estado de despierto y de otras funciones corticales como el despertar, el dormir, la ansiedad así como en la supresión a drogas.



### ***Analgesia.***

Los mecanismos precisos a través de los cuales estos medicamentos favorecen la analgesia son desconocidos, sin embargo es bien conocido que los requerimientos de analgésicos o anestésicos es reducida de forma variable entre un 30 a 50%<sup>36,40,41,42.</sup>..

### ***Efectos cardiovasculares.***

Los efectos cardiovasculares de los agonistas alfa 2 adrenergicos son mediados tanto a nivel central como periféricos. Los receptores alfa 2B se localizan a nivel de la musculatura lisa vascular y median vasoconstricción de hecho la respuesta inicial tras la administración de bolo de Dexmedetomidina es la hipertensión transitoria. Por otro lado la activación de los receptores alfa 2 en Sistema nervioso central favorece la reducción en el flujo simpático e incremento en el tono vagal. El efecto neto de la activación de estos receptores es la reducción en los niveles de catecolaminas, con discreta a modesta reducción en la presión arterial y frecuencia cardiaca.

### ***Ventilación.***

La activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos tiene mínimos o nulos efectos sobre la ventilación.

### ***Endocrino y Renales.***

El efecto simpaticolítico de los agonistas de receptores alfa 2 adrenérgicos atenúa la respuesta al estrés y de la mayoría de los procesos neurohumorales

relacionados.

Por otro lado la administración de agonistas alfa 2 adrenérgicos favorecen la diuresis a través de la reducción eferente simpático del flujo renal. Suprime a la hormona antidiurética<sup>5,39,40</sup>.

### III. JUSTIFICACIÓN.

El confort y la seguridad se encuentran dentro de los objetivos principales en el manejo de los pacientes de terapia intensiva (UCI) por lo que otorgar una apropiada sedación y analgesia son componentes esenciales del manejo. Los analgésicos e hipnóticos sedantes son usados para disminuir la ansiedad y el estrés fisiológico y psicológico asociados con las enfermedades críticas, aliviar el dolor y facilitar las diferentes intervenciones realizadas.

Actualmente, el midazolam, y el propofol son los agentes hipnóticos sedantes más utilizados en la UCI . y analgésicos narcóticos tales como fentanil y morfina. Aunque estos agentes son seguros, están descritos diversos efectos secundarios como complicaciones, principalmente con el uso prolongado en pacientes graves quienes tienen una labilidad en sus diferentes sistemas. El uso a largo plazo de opiáceos y benzodiacepinas prolonga la estancia intrahospitalaria, retardando la extubación de aquellos pacientes en ventilación mecánica, incrementando la necesidad de traqueostomía, por lo que éstos no son los analgésicos sedantes ideales.

Desde principios de los años 70, los agonistas de los receptores  $\alpha_2$  se han utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial y en aquéllos con síntomas causados por la suspensión de drogas o alcohol. En el tratamiento de pacientes quirúrgicos y con dolor crónico los agonistas  $\alpha_2$  producen diversas respuestas, incluyendo analgesia, ansiólisis, sedación y

simpaticólisis. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de los agonistas  $\alpha_2$  como la clonidina epidural para el manejo del dolor perioperatorio y la dexmedetomidina para uso como analgésico sedante en las unidades de terapia intensiva.

La dexmedetomidina es un compuesto imidazol, que produce sus efectos clínicos después de unirse a los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. La mayoría de los datos sobre la dexmedetomidina provienen de pacientes postoperados de cirugía cardíaca, sin embargo estudios recientes han incluido a otro tipo de pacientes quirúrgicos, como aquéllos sometidos a cirugía neurológica en quienes además de la sedación refuerza el efecto analgésico permitiendo una fácil interacción y excitación del paciente para su evaluación neurológica.<sup>6,7</sup> Otro beneficio es en enfermos con insuficiencia cardíaca y en aquellos que reciben ventilación mecánica no invasiva o con presión positiva con bilevel conservan su estado de excitabilidad con reflejos de la vía aérea intactos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una mejoría de la diuresis por los receptores  $\alpha_2$ -b sobre el riñón. Los principales efectos que produce la dexmedetomidina son sedación, analgesia y simpaticólisis, permitiendo así que el paciente esté tranquilo pero fácilmente excitable e interactivo cuando se le estimula, sin efecto de rebote al retiro después de tiempos cortos de uso. Sin embargo, se necesita más experiencia para determinar el papel en infusiones de más de 24 h. Por esta razón el objetivo de estudio fue determinar la eficacia y la seguridad del fármaco en infusión, por más de 24 horas<sup>4,6</sup>.



#### **IV OBJETIVOS:**

##### **Generales.**

Existen numerosos algoritmos de algosedación en pacientes con ventilación mecánica críticamente enfermos, sin bien los objetivos de algosedación la mayoría de las veces son alcanzados sobrepasan la mayoría de las ocasiones los objetivos de profundidad y confort de esto deriva que frecuentemente se encuentren pacientes con niveles de algosedación muy profundos, muchas veces esquemas inadecuados par alas condiciones fisiopatologicas del paciente lo que frecuentemente se acompaña de mayor morbilidad y días de estancia en la UCI. Lo anterior se acompaña con la percepción del personal medico así como de los familiares de encontrarse en muchas ocasiones con un paciente que salvo a los monitores encima de su cabecera no sabemos con certeza si se encuentra vivo o muerto, favorecemos adicionalmente la aparición de algunas otras complicaciones como la Neumonía Asociada a Ventilador<sup>2,9,10</sup>.

Si bien en el manejo del paciente críticamente enfermo comprende muchos otros aspectos mas allá de la algosedación, el brindar control de ansiedad y dolor brindan una mejor expectativa de respuesta al manejo integral una vez en la UCI.

##### **Específico:**

Conocer la eficacia y seguridad en empleo de dexmedetomidina en esquema de sedación prolongada ( más de 24 horas ) en pacientes con choque séptico y

necesidad de apoyo ventilatorio mecánica. En pacientes ingresan a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México O.D.

## **V HIPOTESIS.**

### **Hipótesis de trabajo**

El empleo de dexmedetomidina en manejo de sedación en pacientes críticamente enfermos con choque séptico por más de 24 horas es efectivo y seguro.

### **Hipótesis de nulidad.**

El empleo de sedación con dexmedetomidina en pacientes críticamente enfermos con choque séptico no es superior a esquemas convencionales de sedación actual.

## **VI. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.**

Retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.



## **Vii. METODO DE LA INVESTIGACION.**

### *7. Universo de estudio.*

#### 7.1a- Unidad de investigación:

Pacientes que requieran de apoyo ventilatorio mecánico con necesidad de sedación con diagnóstico de choque séptico y Sepsis Severa ingresados en la unidad de Terapia Médica Intensiva de Enero del 2006 a Agosto del 2006 y que cumpla con los criterios de inclusión para el estudio.

#### 7.1b- Unidad de selección:

Hospital General de México O.D.

Servicio de Terapia Médica Intensiva Unidad 202

### *7.2- Tamaño de la muestra:*

Un total de 230 pacientes.

### *7.3- Criterios de selección:*

#### 7.3.1.- Criterios de inclusión:

1.- Paciente ingresado en la unidad de Terapia Médica Intensiva, Hospital General de México O.D., durante Enero del 2006 a septiembre del 2006

3.- Edad > 18 años < a 80 Años.

4.- Diagnóstico de Sepsis Severa y/o Choque Séptico según los criterios clínicos de la conferencia del consenso del American Colleague of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 2003.

A. La presencia de una respuesta inflamatoria sistémica definida por dos o más de los siguientes datos clínicos: una temperatura corporal mayor a 38°C o menor de 35°; una frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos/min; una frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones/min, una pCO<sub>2</sub> menor a 32 mmHg o la necesidad de ventilación mecánica, y una cifra de leucocitos mayor de 12,000 o menor de 4,000/μl, o más del 10% de formas inmaduras.

B. La evidencia de un foco de infección documentado o un hemocultivo positivo (o por lo menos sospecha fuerte de infección).

C. La presencia de hipotensión arterial, definida por una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una reducción superior a 40 mmHg respecto a la basal, a pesar de un adecuado aporte de líquidos, o la necesidad de utilizar fármacos vasopresores o inotrópicos.

D. Signos de disfunción orgánica o de hipoperfusión, que pueden incluir, pero que no son los únicos, oliguria, acidosis láctica o una alteración aguda del estado mental.

#### *7.3.2.- Criterios de exclusión:*

Pacientes sin sedación o ventilación mecánica.

Pacientes con diagnósticos otros diferentes a choque séptico.

Pacientes con Insuficiencia Hepática o Falla hepática Aguda.

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.

#### 7.4.- Variables:

##### 7.4.1.- Variables independientes.

1. Sexo del paciente.
2. Edad del paciente.
3. Diagnóstico de choque séptico o sepsis severa.

##### 7.4.2. Variables dependientes:

1. Signos vitales: Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, temperatura.

2. Niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas.

3. Niveles de glucosa, urea, creatinina, albúmina, TGO y TGP.

4. Sedación.

Valoración Estado de Sedación. Escala Ramsay.

Esquema de sedación

Dosis acumulada de medicamentos sedantes.

Velocidad de infusión para mantenimiento de sedación.

Tiempo de empleo de sedación ( horas).

Tiempo de necesidad de Ventilación mecánica ( Horas )

5. Empleo de vasopresores.

Dosis Infusión de agentes vasopresores.

6. Función renal.

Diuresis expresada en Mililitros/kilogramo/hora.

*7.5.- Parámetros de medición:*

1. Sexo: femenino o masculino.
2. Edad (años cumplidos).
3. Puntuación APACHE II.
4. Diagnóstico.
5. Signos vitales (Presión arterial, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura).
6. Parámetros de biometría hemática: hemoglobina, leucocitos, plaquetas. De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades.
7. Parámetros de química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, albúmina, TGO, TGP. De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades.

8. Sedación.

Escala Sedación Ramsay.

Esquema de sedación

Dosis acumulada de medicamentos sedantes.

Velocidad de infusión para mantenimiento de sedación.

Tiempo de empleo de sedación ( horas).

Tiempo de necesidad de Ventilación mecánica ( Horas )

9. Empleo de vasopresores.

Dosis Infusión de agentes vasopresores. Expresada en ml/kg/minuto.

10. Función Renal.

Diuresis expresada en Mililitros/kilogramo/hora

## **7.6 PROGRAMACION Y CONDUCCION DE LA INVESTIGACION.**

### *7.6.1.- Captura de la información:*

**Indirecto.-** A través de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio.

### *7.6.2.- Formulario de captura de datos:*

Ver anexo 1.

### *7.6.3.- Concentración de datos:*

Una vez captada la información se seguirán los siguientes datos en su concentración:

**Revisión:** corroborar si se ingresaron todos los formularios, si está completa la información y si los datos son congruentes con las variables.

**Computo:** el mismo formulario sirve para cómputo.

**Presentación:** los datos obtenidos en el estudio serán presentados en forma escrita, tabular y graficada.

### *7.6.4.- Recursos:*

#### *7.6.4.1. Recursos humanos:*

Investigador.

Asesor. Dr. Alfonso Chávez

#### *7.6.4.2.- Recursos materiales:*

Material administrativo (expedientes clínicos) para cumplir con los objetivos y los relacionados con el método, programación y conducción de la investigación.

## **8. VALIDACION DE DATOS.**

El análisis de datos se llevará a cabo a través de gráficas de barras combinadas y estadística descriptiva (Media, mediana, proporciones, porcentajes, rango y desviación estándar).

Se realizó análisis estadístico mediante prueba de  $X^2$  así como análisis de variancia tanto para variables paramétricas como no paramétricas, y posteriormente se corroboraron resultados comparando diferencias entre los grupos mediante T de student. Los valores de representación de diferencia estadística fueron para  $p < 0.05$ .

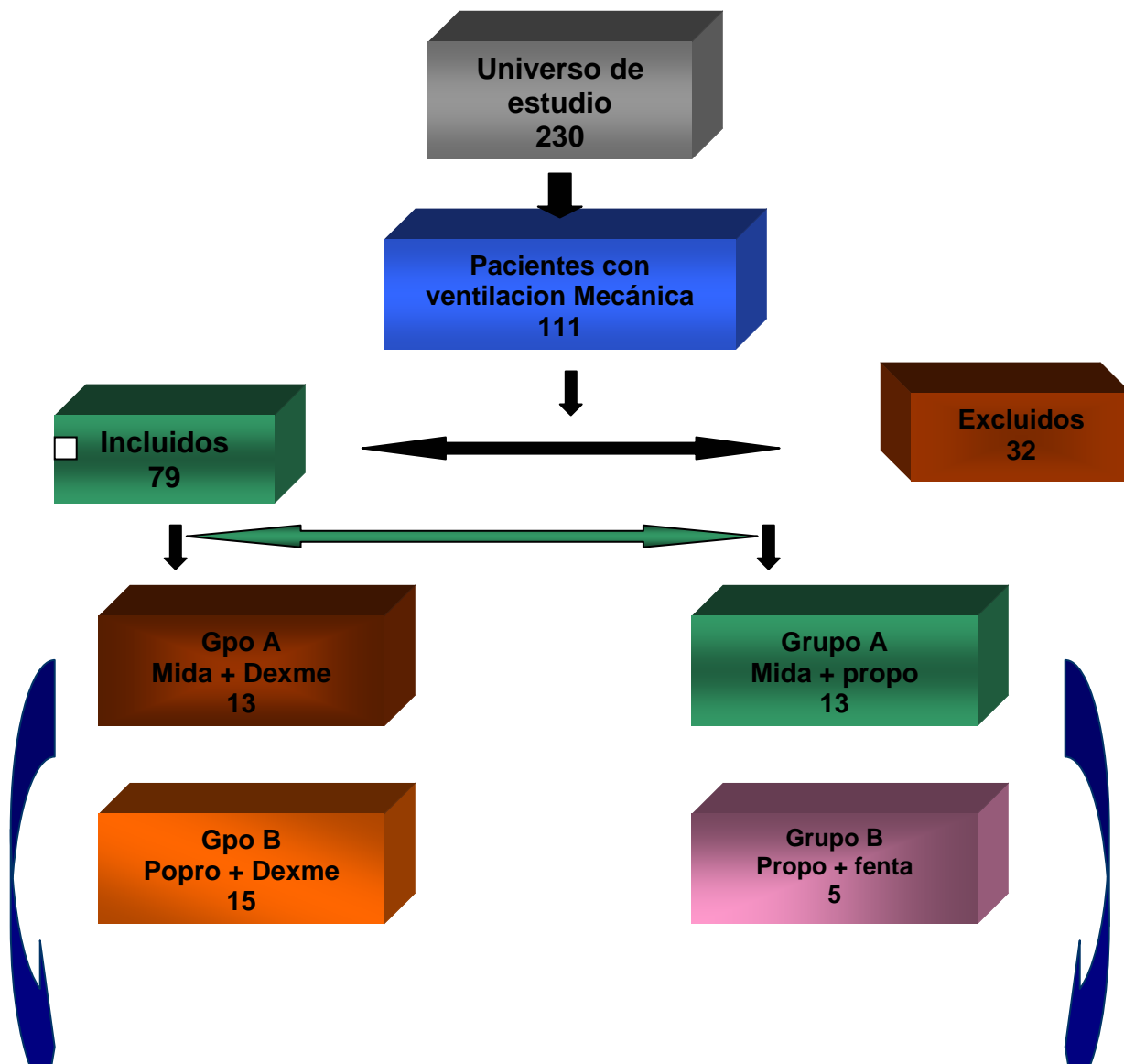
## VIII. RESULTADOS

Se analizaron un total de 230 expedientes entre el periodo comprendido de Enero a Agosto 2006. Se identificaron un total de 111 pacientes los cuales requirieron de apoyo ventilatorio mecánico que comprende el 48.27 % de los expedientes revisados de estos se excluyeron 32 expedientes los cuales fueron excluidos del estudio por las siguientes razones 1. Información incompleta en (5). 2. Diagnósticos diferentes a Choque séptico y/o Sepsis Severa 25 y 3. Esquema de sedación diferentes o empleo de ansiolíticos durante ventilación mecánica en 2 expedientes.

Se incluyeron un total de 79 pacientes de los cuales fueron divididos de acuerdo al esquema de sedación empleado. De esta forma se definió a **Grupo 1** al grupo que empleo Sedación con Dexmedetomidina + Fármaco adicional incluyo a 40 pacientes. Y **Grupo control o 2** como aquellos pacientes que NO recibieron Dexmedetomidina dentro de su manejo de sedación. Adicionalmente cada grupo se subdividió de acuerdo al esquema de sedación empleado de esta forma se obtuvieron los siguientes. *Grupo 1 (Dexmedetomidina)* **Subgrupo A** el cual recibió Midazolam + Dexmedetomidina como esquema de sedación el cual fue constituido de 13 pacientes. **Subgrupo B** empleo Propofol + Dexmedetomidina comprendido por 15 pacientes y **Subgrupo C** Pacientes que emplearon Fentanil + Dexmedetomidina con un total de 12 pacientes. Por otro lado al grupo control o 2 se subdividió de igual forma en 3 subgrupos atendiendo al esquema de sedación empleado. **Subgrupo A** esquema de sedación Midazolam + propofol con un total de 13 pacientes. **Subgrupo B** Pacientes con

propofol + fentanil con un total de 5 pacientes y **Subgrupo C** los cuales fueron sedados con fentanil + Midazolam con un total de 21 pacientes.

Por edad y sexo se obtuvieron los siguientes resultados. Grupo 1 Dexmedetomidina 40 pacientes (22 Hombres y 18 Mujeres ). Grupo 2 control 39 pacientes ( 18 Hombres y 21 Mujeres). La edad promedio para el grupo 1 fue de 50 años con una desviación estándar de 18.84 y de 51 años para el grupo 2 con una desviación Estándar de 18.82. Los días de estancia en el servicio fueron 5 días con una DE de 6.48 para el Grupo 1 y de 5.5 con una DE de 6.39 para el Grupo 2.





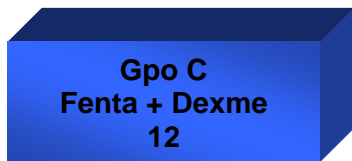
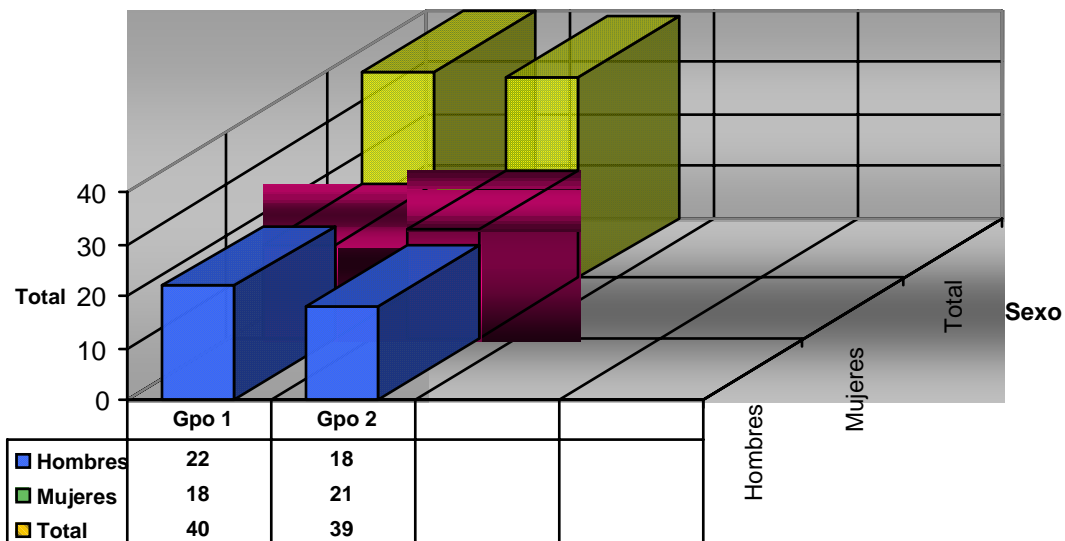


Figura 1 Diagrama de flujo en representación esquemática de la conformación de grupos de estudio.

	Hombres	Mujeres	Edad	Días UCI
<b>Grupo 1</b>	<b>22</b>	<b>18</b>	<b>50 años</b>	<b>5 días</b>
<b>Grupo 2</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>51 años</b>	<b>5.5 días</b>
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>39</b>		

Tabla 2. Descripción de sexo, edad y días de estancia en servicio de Terapia Intensiva. Los valores son presentados en mediana.

Gráfica 1 Distribución por Sexo

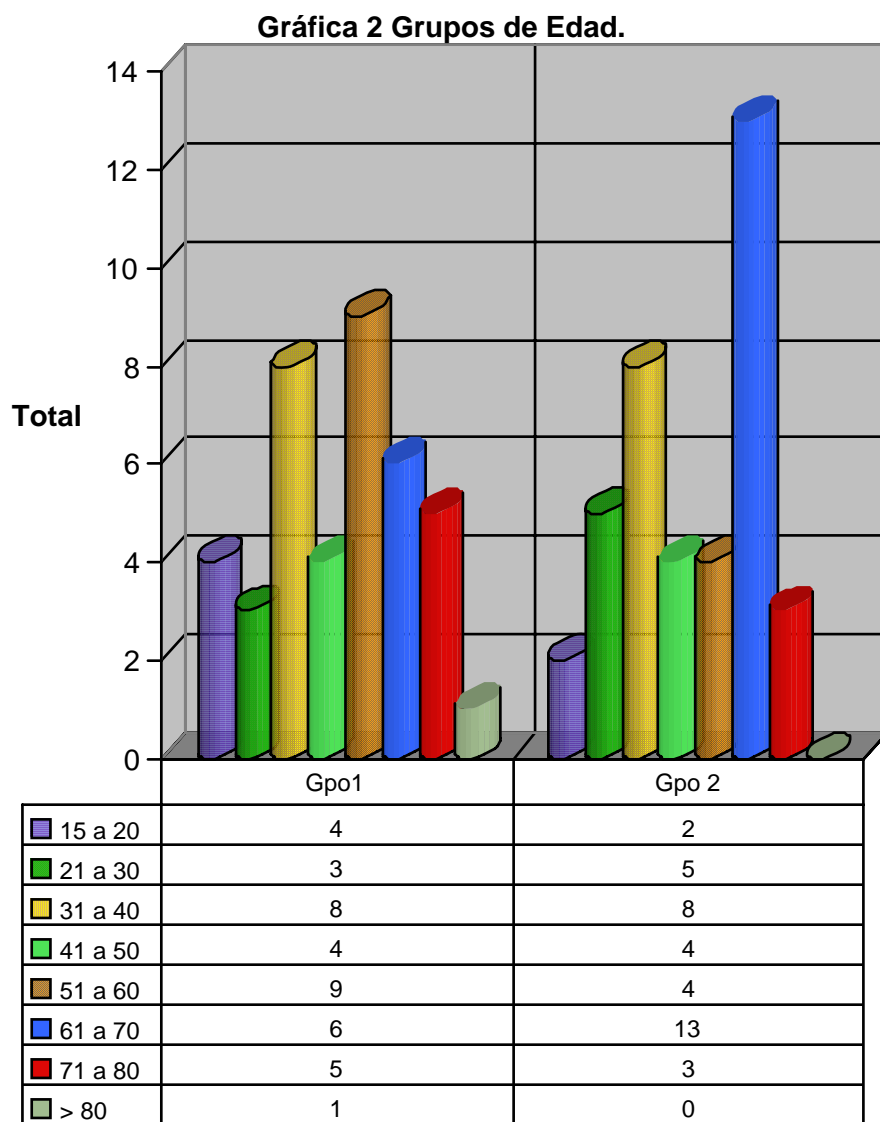


Gráfica 1 Distribución por Sexo entre grupos. Valores obtenidos mediante medianas

Edad	Grupo 1	Grupo 2
<b>15 a 20</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>21 a 30</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

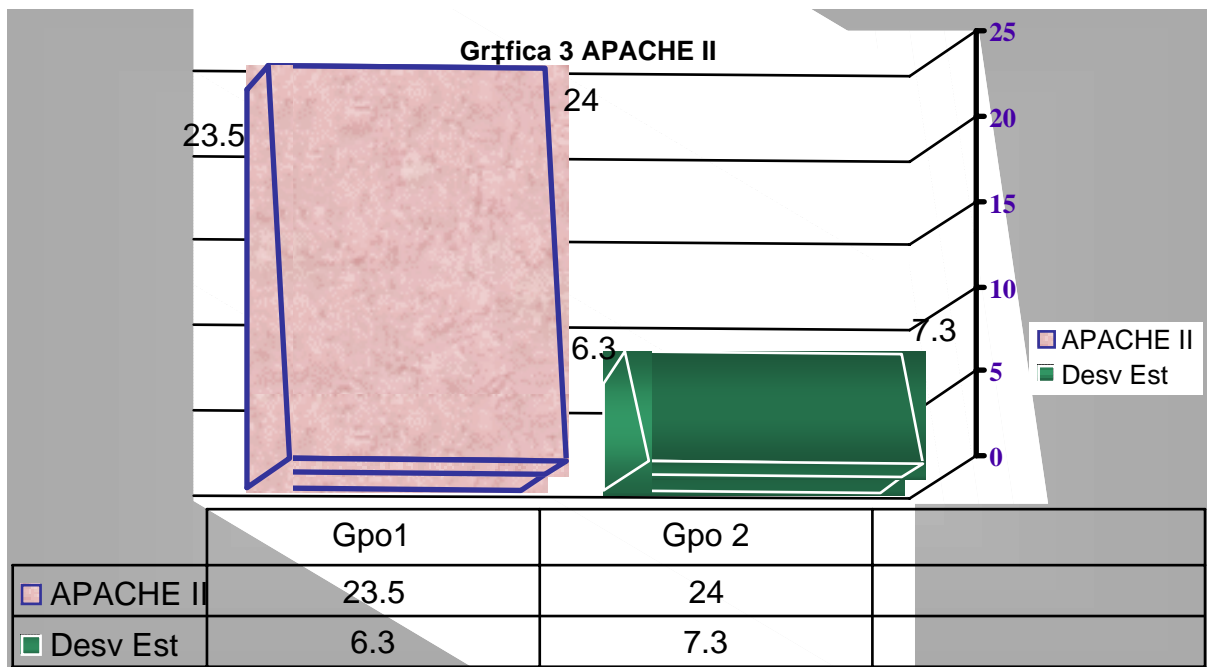
<b>31 a 40</b>	<b>8</b>	<b>8</b>
<b>41 a 50</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
<b>51 a 60</b>	<b>9</b>	<b>4</b>
<b>61 a 70</b>	<b>6</b>	<b>13</b>
<b>71 a 80</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<b>&gt; 80</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>39</b>

Tabla 3. Distribución de los pacientes estudiados por grupo de edad. Los valores son expresados en medianas.



Gráfica 2. Dristibución por grupos de edad. Valores obtenidos con medianas.

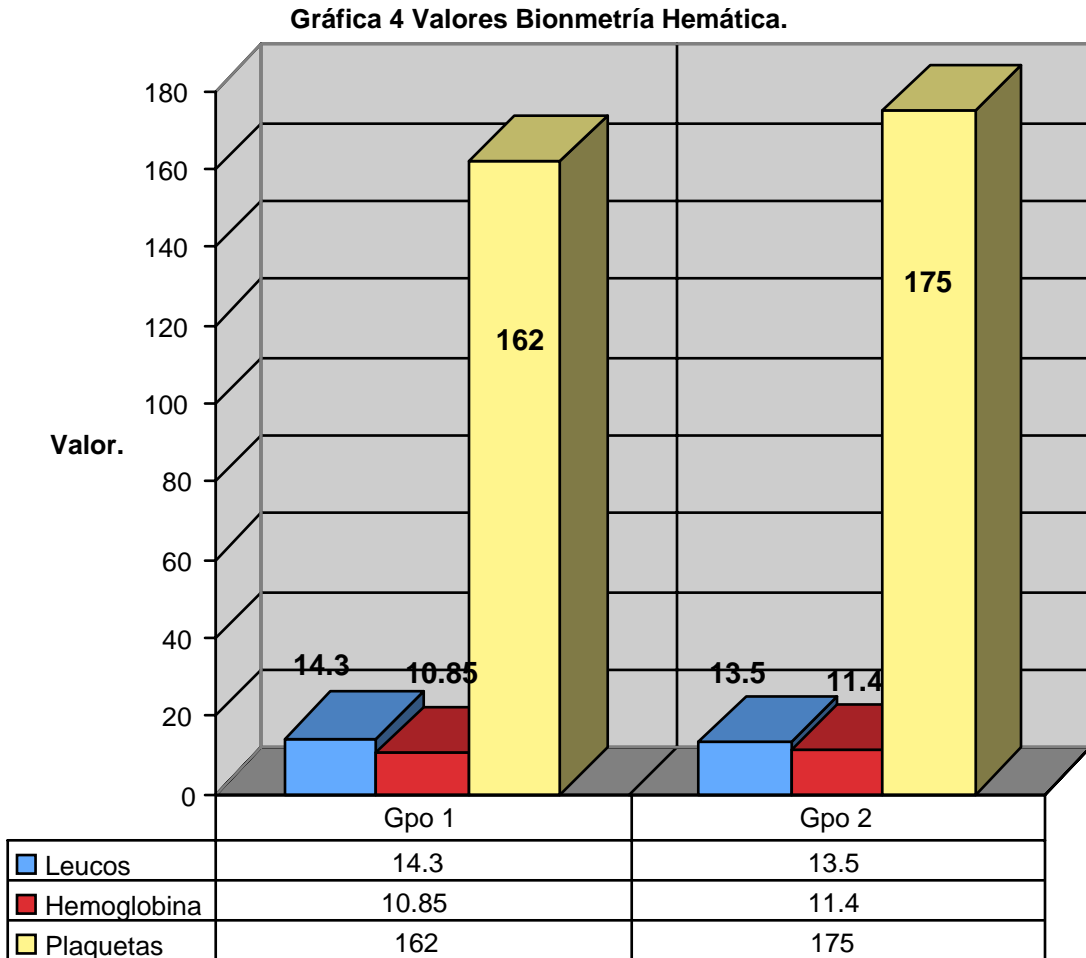
Al analizar las variables tanto de puntuaciones APACHE, como las variables bioquímicas se obtuvo que ambos grupos fueron equiparables. Con los siguientes valores. 1. Puntuación APACHE II Grupo 1 23.5 Desviación estándar 6.36 vs. 24 y una Desviación estándar de 7.32 al grupo 2. Gráfica 2



Gráfica 3. Puntuación APACHE II valores en mediana y Desviación Estándar

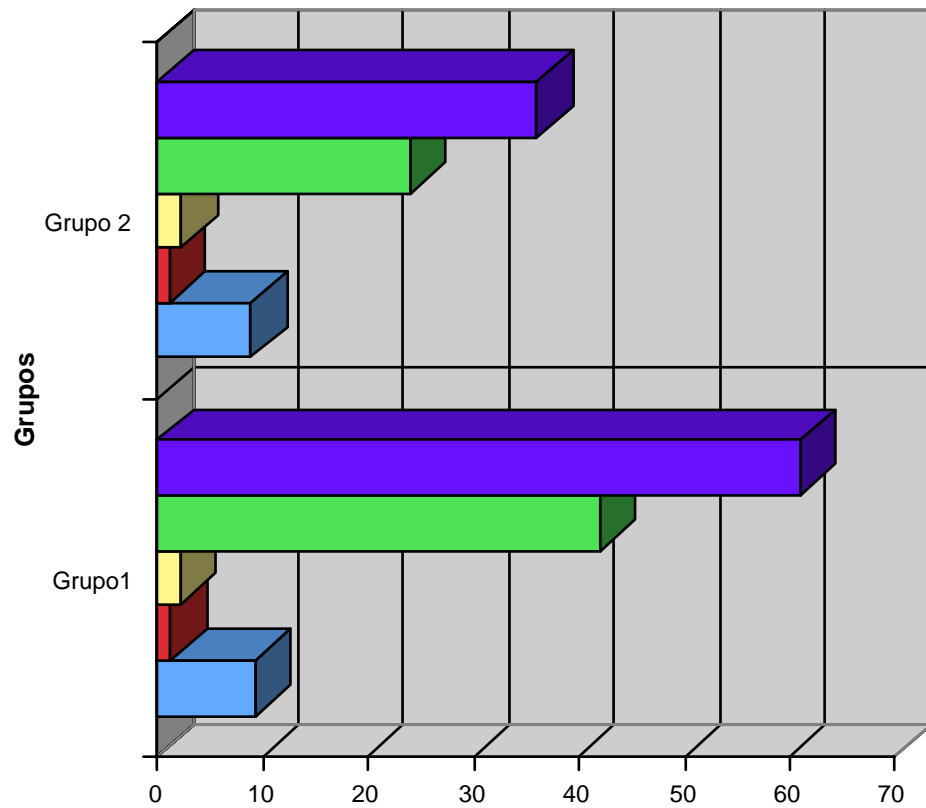
Se obtuvieron los siguientes valores de laboratorio.. Leucos 14.350 Gpo 1 vs. 13.500 Gpo 2, Hemoglobina 10.85 g/dl Grupo 1 vs. 11.4 g/dl Grupo 2. Plaquetas: 162 000 grupo 1 vs. 175 000 grupo 2. Glucosa 168.5 mg/dl grupo 1 vs. 161 mg/dl grupo 2. Creatinina 1.27 mg/dl grupo 1 vs. 1.14 mg/dl grupo 2. TGO 42 UI

grupo 1 vs. 24 Grupo 2, TGO 61 UI grupo 1 vs. 39 grupo 2. Albúmina 2.23 g/dl vs. 2.3 g/dl grupo 2.



Gráfica 4. Valores Biometría Hemática. Valores en mediana, con Leucos 1000 x mm<sup>3</sup>, Plaquetas 1000 por mm<sup>3</sup> y Hemoglobina en g/dl.

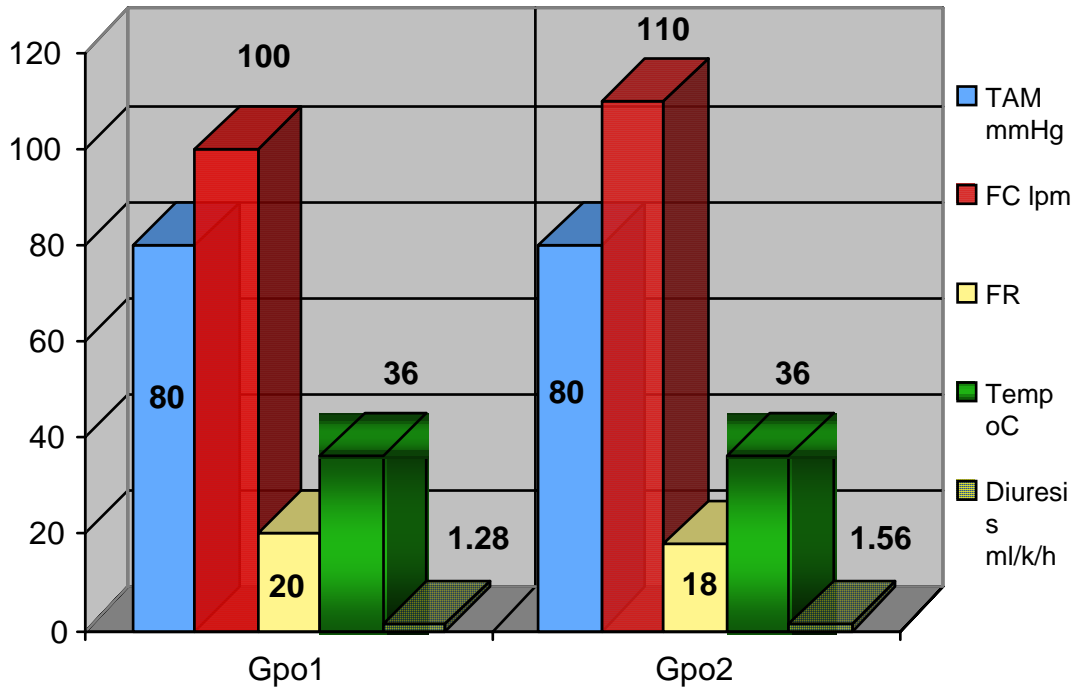
**Gráfica 5 Bioquímica**



	Grupo1	Grupo 2
TGP	61	36
TGO	42	24
Albúmina	2.23	2.3
Creatinina	1.27	1.14
Glucosa	9.3	8.92

*Gráfica 5 Principales valores de exámenes de Laboratorio por grupo. Glucosa en mmol/dl. y creatinina en mg/dl. TGO y TGP en UI y albúmina en g/dl.*

**Gráfica 6 Variables Hemodinámicas**



Gráfica 5. Variables hemodinámicas. Valotes TAM ( Tensión Arterial Media) en mmHg. FC ( Frecuencia Cardíaca ) LPM latidos por minuto. Temperatura en Grados Centrígrados. Y Diuresis en MI/kg/hora. Valores mostrados en mediana.

Variable	Gpo1	Gpo 2
TAM	80	80
FC	100	110
FR	36	36
Temp.	20	18
Diuresis	1.28	1.56

Tabla 4. Principales variables hemodinámicas obtenidas tanto en grupo de estudio Grupo 1 y grupo control 2 . Valores expresados son en medianas. TAM ( Tensión Arterial Media en mmHg). 2. FC ( Frecuencia Cardíaca en latidos por minuto). 3. FR ( Frecuencia Respiratoria en respiraciones por minuto). 4. Temp. ( Temperatura en Grados Centrígrados ) y 5. Diuresis en mililitros por hora.

De acuerdo al esquema de sedación empleado los siguientes valores fueron obtenidos. 1 Grupo 1 (Estudio). *Esquema de sedación A* ( Midazolam + Dexmedetomidina ) Con un total de 13 pacientes una dosis acumulada de 1050 mg Midazolam y 1965 mcg de Dexmedetomidina y una velocidad de infusión de 2.5 mcg/k/min para Midazolam y de 0. 42 mcg/k/hora para Dexmedetomidina. Horas de sedación de 74 horas y horas en ventilación mecánica de 80 horas. 2. *Esquema de sedación B* ( Propofol + Dexmedetomidina ) 15 pacientes con una dosis acumulada de 12140 mg Propofol y de 3645 mcg de Dexmedetomidina con una velocidad de infusión de 32.1 mcg/k/min de propofol y 0.44 mcg/k/hora de Dexmedetomidina. Horas en sedación 158 y horas en ventilación mecánica de 162 horas. Y 3. *Esquema de sedación C* ( Fentanil + Dexmedetomidina ). Dosis acumulada de 3152 mcg Fentanil y de 1478 mcg Dexmedetomidina, una velocidad de infusión de 0.615 mcg/k/hora fentanil y de 0. 45 mcg/k/hora Dexmedetomidina. Horas en sedación de 53 hrs y horas en ventilación mecánica de 70 horas. Este grupo ( Grupo de estudio) su escala de Ramsay al valorar estado de sedación fue de 4.

En contraste el grupo 2 ( Grupo control). *Esquema de sedación A* (Midazolam + Propofol ) un total de 13 pacientes con una dosis acumulada de 1235 mg Midazolam y de 12650 mg Propofol, una velocidad de infusión de 2.7 mcg/k/minuto de midazolam y de 34.8 mcg/k/min de propofol permaneciendo en sedación 80 horas y en ventilación mecánica de 136 horas. 2. *Esquema de sedación B* ( Propofol + Fentanil ) un total de 5 pacientes con dosis acumulada

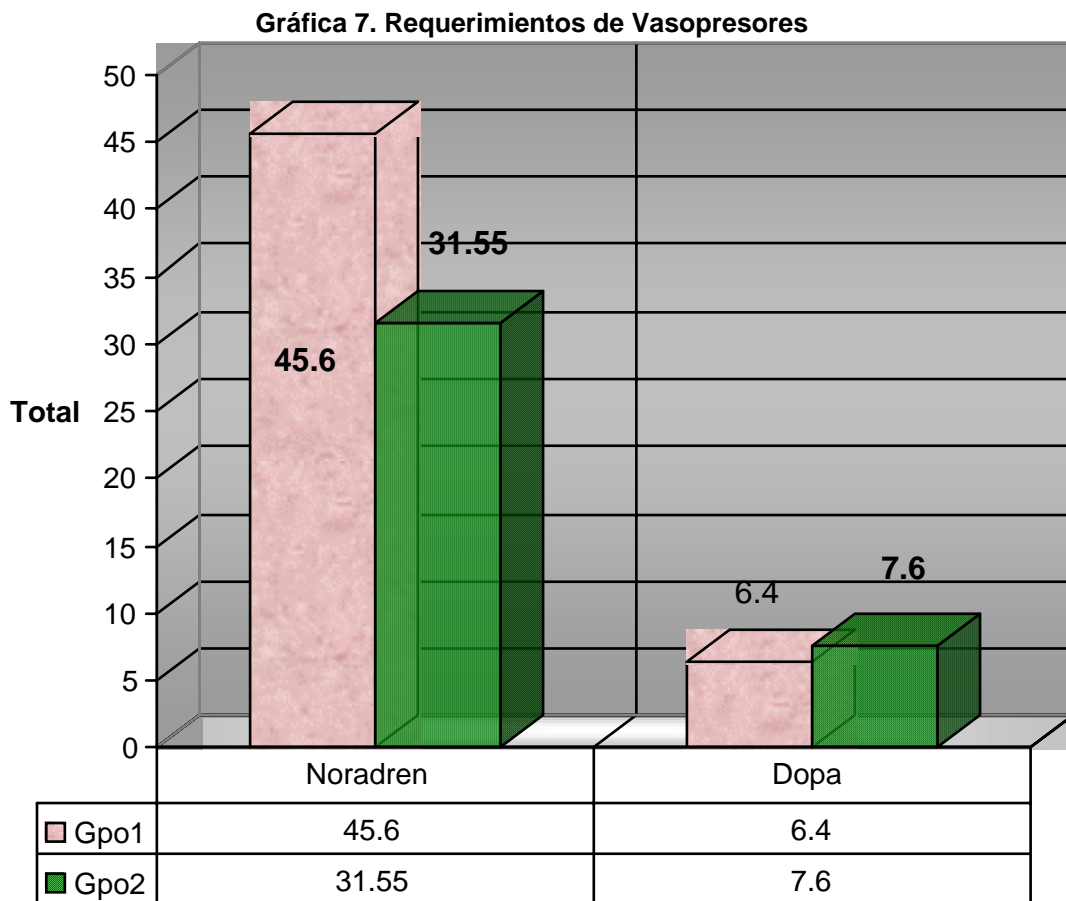
de 15301 mg Propofol y de 6089 mcg de Fentanil, con una velocidad de infusión de 36.7 mcg/k/min de Propofol y de 0.7 mcg/k/hora de fentanil con 112 horas en sedación y de 132 horas en ventilación mecánica. Y 3. *Finalmente esquema C ( Midazolam + Fentanil )* Un total de 21 pacientes con dosis acumulada de 946 mcg Midazolam así como 3200 mcg Fentanil, velocidad de infusión de 3.3 mcg/k/min Midazolam así como 1 mcg/k/hora de Fentanil requiriendo de sedación durante 43 horas y de ventilación mecánica de 45 horas. En forma global este grupo la escala de sedación fue de 6 siendo el puntaje máximo.

	Esquema A	Esquema B	Esquema C
Grupo 1	Midazolam/Dexmedetomidina	Propofol/dexmedetomidina	Fentanil/Dexmedetomidina
<b>TOTAL Pacientes</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>12</b>
<b>Dosis Acumulada</b>	<b>1050mg/1965 mcg</b>	<b>12140mg/3649mcg</b>	<b>3152mcg/1478mcg</b>
<b>Vel Infusión</b>	<b>2.5mcg.k.m/0.42 mcg.k.h</b>	<b>32.1mcg.k.m/0.44 mcg.kh</b>	<b>0.615mcgkh/0.4kh</b>
<b>Horas Sedación.</b>	<b>74</b>	<b>158</b>	<b>53</b>
<b>Horas en VM</b>	<b>80</b>	<b>162</b>	<b>70</b>
Grupo 2	Midazolam/Propofol	Propofol/Fentanil	Midazolam/Fentanil
<b>TOTAL Pacientes</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>21</b>
<b>Dosis Acumulada</b>	<b>1235mg/12650 mg</b>	<b>15301 mg/6089 mg</b>	<b>946 mg/3200 mcg</b>
<b>Vel Infusión</b>	<b>2.7mcg.k.m/34.8mcg.k.m</b>	<b>36.7mcg.k.m/0.7 mgkh</b>	<b>3.3mcg.k.m/1mcg.k.h</b>
<b>Horas Sedación</b>	<b>80</b>	<b>112</b>	<b>43</b>
<b>Horas en VM</b>	<b>136</b>	<b>132</b>	<b>45</b>

*Tabla 5. Comparativa entre los grupos de estudio y los esquemas de sedación empleados. Los valores obtenidos mediante medianas y expresados en unidades internacionales reconocidas para velocidades de sedación. (mcg.k.m) microgramos/kilo/minuto. ( mcg.k.h) microgramos/kilo/hora.*

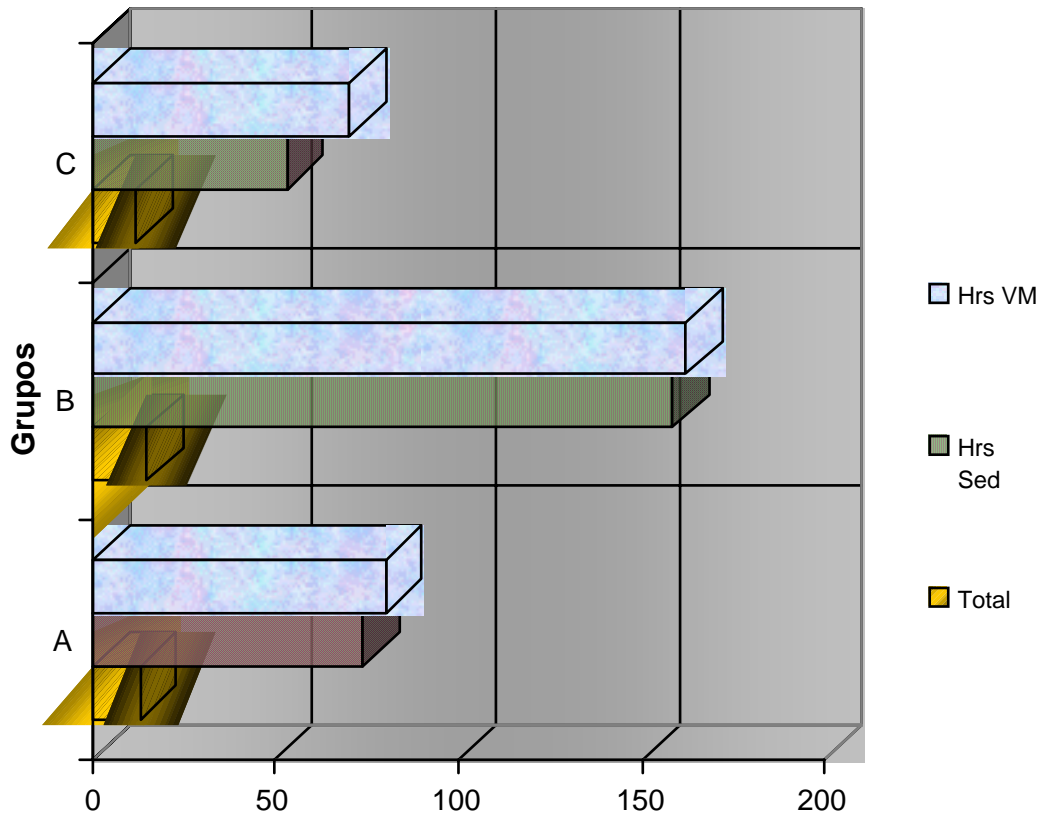


Finalmente al comparar el comportamiento hemodinámico observado en los dos grupos con los requerimientos de agentes vasopresores empleados los siguientes resultados se obtuvieron. Se obtuvo para Grupo estudio ( Gpo 1 ) una velocidad de infusión de Noradrenalina de 45.6 mcg/minuto y de Dopamina de 6.4 mcg/kilo/minuto. vs. Grupo 2 Noradrenalina 31.55 mcg/min. y de 7.6 mcg/k/min de Dopamina.



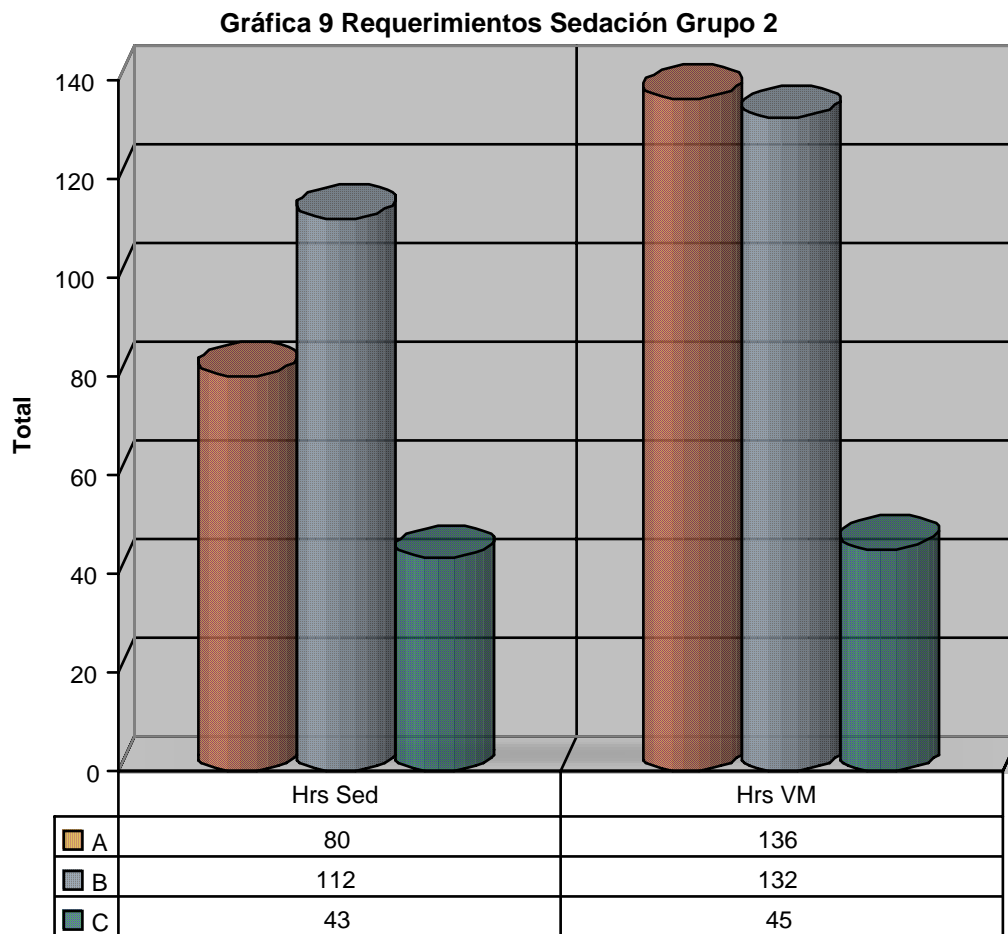
*Gráfica 7. Comparación entre requerimientos de vasopresor entre los grupos de estudio, valores obtenidos mediante medianas y dosis expresadas. Noradrenalina mcg/minuto y Dopamina en mcg/Kg./minuto.*

**Gráfica 8. Horas Sedación y VM Gpo 1**



	A	B	C
Hrs VM	80	162	70
Hrs Sed	74	158	53
Total	13	15	12

*Gráfica 8 Requerimientos de sedación Grupo Estudio. Esquema A ( Midazolam+ Dexmedetomidina) Esquema B ( propofol+ Dexmedetomidina) Esquema C ( Fentanil + Dexmedetomidina). Mostrando Horas de sedación y Horas en ventilación mecánica.*



*Gráfica 9 Requerimientos de sedación Grupo 2 Control Esquema A (Midazolam+ propofol). Esquema B ( Propofol + Fentanil) y Esquema C ( Midazolam + Fentanil ) mostrando horas de sedación y horas en ventilación mecánica.*

Los Resultados mencionados anteriormente fueron analizados de acuerdo a variables paramétricas y no paramétricas por método de  $X^2$  se observó que 1. En el grupo de estudio el empleo de dexmedetomidina con midazolam o propofol combinado con dexmedetomidina tuvieron un menor número de horas de sedación comparado con el grupo control de sedación con propofol con midazolam o propofol con midazolam. Con una  $X^2$  de 0.256 y con un valor de

$p < 0.005$  e intervalo de confianza de 0.88. Lo anterior está de acuerdo con los diversos informes en relación a horas de sedación y ventilación mecánica informados en la literatura y si bien es que es uno de los criterios actuales para la decisión en el empleo de dexmedetomidina como agente de sedación. Siendo en este rubro importante mencionar la mayor facilidad en el empleo de estos esquemas contra otros más complejos o bien relacionados a más interacciones farmacológicas. Al realizar correlación múltiple en las series con 2 grados de libertad se obtuvo un índice de 0.0126 con un valor de  $p < 0.05$ , de acuerdo a los criterios de Pearson en el grupo de estudio la dosis de sedación con midazolam más dexmedetomidina y la de propofol más dexmedetomidina fueron más bajas que al compararlo con el grupo control esquemas de sedación con midazolam más propofol con una tasa promedio de 1: 15 mcg/k/minuto para midazolam y de 1:10 mg para propofol ello nos explica el porqué de el grado más profundo de sedación valorado entre los dos grupos al requerir de más sedación o dosis de propofol el grupo de control. Lo anterior permitió el retiro de la sedación y de la ventilación mecánica. Adicionalmente se observó una discreta mejoría en la sobrevida entre el grupo que empleo dexmedetomidina vs. el grupo control aunque sin significancia estadística y lo anterior puede estar explicada por otros factores relacionados a las características de los pacientes o bien a la comorbilidad. Aunque esto no fue sujeto de análisis posterior.

Una característica importante mencionar es la situación de gravedad en nuestro grupo de estudio observado por puntajes de APACHE II altos entre 22 a 24 puntos indicando 1 la gravedad de los pacientes, 2 la asociación a aparición de

múltiples complicaciones asociadas a su misma gravead en este aspecto hay que hacer mención que ambos grupos fueron equitativamente similares sin diferencia estadística. Destacado ya que en los informes iniciales y posteriores sobre el empleo de dexmedetomidina en esquemas de sedación tradicionalmente se han empleado en pacientes en situación clínica no tan crítica.

Todos los valores fueron posteriormente corroborados mediante T de student para variables paramétricas y se obtuvo una T de 0.16 con un valor de  $p < 0.05$  para el esquema de sedación con dexmedetomidina y midazolam y propofol con dexmedetomidina con T de 0.26 con  $p < 0.05$  a diferencia del esquema con midazolam con propofol demostrando la mejor asociación del primer y segundo esquema en relación al esquema en el grupo control.

Finalmente al evaluar la seguridad del empleo de dexmedetomidina en pacientes críticamente enfermos con choque séptico se observó que las dosis de vasopresor empleado fueron altas con un valor de  $X^2$  de 2.3 y un valor de  $p < 0.05$  en ambos grupos, con diferencia entre el primero y segundo grupos, sin embargo el impacto global de el empleo de estas dosis de vasopresor fue justificado al mantener cifras de TAM similares entre ambos grupos.

## **IX. CONCLUSIONES.**

En el presente estudio se agrega a la experiencia sobre el empleo de agonistas alfa 2 adrenérgicos selectivos en esquemas de sedación en pacientes en unidades de cuidados intensivos con choque séptico los cuales .

Los medicamentos agonistas alfa2 adrenérgicos selectivos se han empleado por décadas en la Medicina Veterinaria con aplicaciones diversas pero fundamentalmente enfocados al manejo anestésico, si bien originalmente empleados entonces en la Medicina veterinaria estos fármacos por sus propiedades farmacológicas y sus mecanismos de acción han sido propuestos en los esquemas de manejo anestésico en humanos, sin embargo no fue hasta el final del siglo XX en que el empleo de estos fármacos fue plenamente reconocido y autorizado por la FDA (Food and Drug Administration), En este rublo hay que mencionar que las recomendaciones actuales sobre el empleo de estos fármacos se ve principalmente enfocado al manejo anestésico quirúrgico y otro grupo importante lo constituye el manejo de ansiolisis y sedación por períodos de tiempo menores a 24 horas. Y es que no existe hasta la fecha evidencia suficiente con estudios controlados y prospectivos, aleatorizados que hayan explorado el potencial de empleo de la Dexmedetomidina por más de 24 horas en esquemas de sedación. El panorama se complica aún más si partimos de la base de que muchos de los esquemas comunes de sedación empleados actualmente en Unidades de Cuidados Intensivos incorporan a una diversidad de grupos de pacientes con patologías muy diversas. Dentro de estos grupos de patologías por importancia en el manejo con Ventilación Mecánica se

encuentran los pacientes con Choque séptico y/o Sepsis Severa, es entonces que la selección de agentes para sedación mecánica cobra una importancia primordial ya que la mayoría de los medicamentos empleados en sedación actualmente se asocian a diversos efectos hemodinámicas secundarios deletéreos que muchas veces complican el manejo hemodinámica de los pacientes en UCI con ventilación mecánica y choque séptico. Sin embargo con las propiedades farmacológicas de los agonistas alfa 2 adrenérgicos selectivos muchos de los efectos hemodinámicos que se asocian a otros sedantes y o anestésicos no se observan.

Adicionalmente dentro de las recomendaciones actuales de sedación se encuentran el empleo de múltiples fármacos que permitan por mecanismos de acción el interaccionar al paciente con la ventilación mecánica sin causar mayor compromiso hemodinámica y que le permitan un despertar más rápido para primariamente liberarlo del apoyo ventilatorio mecánico y secundariamente que le permitan interaccionar con su entorno sin ansiedad. Es quizá en este punto en el que el empleo de la Dexmedetomidina cobro inicialmente importancia pues se asocia a un nivel de ansiolisis importante permitiendo entonces al paciente estar despierto, pero sin ansiedad.

Existe entonces informes sobre el empleo de Dexmedetomidina en esquema de sedación en Unidades de Cuidados Intensivos por períodos de tiempo superiores a las 24 horas, pero cabe aclarar que en estos informes destaca 1 en población pediátrica y otro en adultos. Ambos informes han demostrado la factibilidad del empleo de la dexmedetomidina en sedación, pero empleando

dexmedetomidina como agente sedante único y en grupos poblacionales diversos sin control en relación a atención de patologías de base o bien sobre variables hemodinámicas ambos importantes consideraciones al momento de decidir emplear este medicamento en pacientes críticamente enfermos con estado hemodinámico precario.

Del presente estudio hay que aclarar que se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo. De la información en este obtenida se encontró primariamente que los grupos de estudio fueron estadísticamente similares en relación a promedio de edad y secundariamente en características de base. Como Puntuación APACHE II no habiéndose encontrado diferencia estadísticamente significativa. Adicionalmente, las características Bioquímicas y las variables hemodinámicas de ambos grupos durante el estudio fue equiparable y sin diferencia estadísticamente significativa.

El presente estudio en relación al empleo de dexmedetomidina en esquemas de sedación en pacientes críticamente enfermos por más de 24 horas aporta evidencia sostenible sobre la eficacia y seguridad del empleo de agonistas alfa 2 adrenérgicos en esquemas de sedación.

La información obtenida para el mismo se analizaron de forma retrospectiva para lo cual se analizaron 2 grupos de estudio de los cuales mostraron fundamentalmente pocas variaciones en la constitución de los mismos, con hegemonía tanto en Edad, sexo, días de estancia en el servicio, puntuación de estado de gravedad. Así mismo las variables hemodinámicas y de laboratorio analizadas no representaron variaciones estadísticamente significativas entre



ambos grupos. Si bien no aleatorizado o controlado al apareamiento de ambos grupos mostró homogeneidad. Al análisis de los resultados mediante estudio de X pareada, y posteriormente análisis de variancia múltiple y T de student evidenciaron que el empleo de dexmedetomidina en esquemas de sedación es viable por períodos de tiempo más prolongados a las 24 horas con estabilidad hemodinámica a lo largo del período de su empleo aunque en este rubro el requerimiento de vasopresores fue mayor, probablemente las condiciones de gravedad o comorbilidad como falla orgánica múltiple sea en parte explicación, sin embargo es factible su empleo. Por otro lado los esquemas tradicionales de sedación con Midazolam más propofol aunque utilizados y recomendados se acompañan de otros efectos secundarios como el mayor tiempo de permanencia en ventilación mecánica. Esto adicional a los otros efectos secundarios derivados de ellos.

En este estudio se observó que la asociación de empleo de dexmedetomidina con midazolam o propofol se asocia a menos horas de requerimientos de sedación y por ende de ventilación mecánica alcanzando diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado estos esquemas se relacionaron de igual forma con menor requerimientos de sedación de los otros agentes de sedación es decir el empleo de dexmedetomidina de acuerdo a lo informado en literatura se asocia efectivamente a una reducción en la dosis de los otros fármacos sinérgicamente empleados.

Importante mencionar que de la información de estudios en empleo de dexmedetomidina por más de 24 horas difícilmente se han empleado

esquemas de sedación múltiple y al contrario de este se ha empleado dexmedetomidina como ansiolítico-anestésico único.

Sin embargo las necesidades de sedación y las mismas condiciones generales de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos precisa muchas veces de esquemas más complejos y generalmente con múltiples fármacos. A la fecha no existe análisis de forma controlada y prospectiva sobre el empleo de la dexmedetomidina en esquemas de sedación múltiple en Unidades de Cuidados Intensivos.

De los resultados derivados del presente estudio cabe mencionar que la dexmedetomidina se asocia a menos requerimientos de otros agentes sedantes a un mejor o menor grado o profundidad de sedación por su mecanismo de acción. 2 Que el empleo de dexmedetomidina en esquemas de sedación se asocia a menos horas en sedación y de ventilación mecánica. LO anterior en forma global se acompañaría lógicamente de disminución en complicaciones relacionadas a la ventilación mecánica como las infecciosas principalmente y a disminución en los costos de los esquemas de sedación tradicionalmente empleados. Sin embargo estos no fueron objetivos del presente estudio.

Se antoja entonces pensar de que el empleo de Dexmedetomidina de forma controlada, prospectiva y aleatorizada en pacientes críticamente enfermos con puntuaciones de APACHE II por encima de 20 puntos sea recomendable, segura y eficaz y de que esos esquemas puedan ser propuestos como esquemas en futuro a estudiar para conformar evidencia que soporte el empleo de esta en Unidades de Cuidados intensivos por mas de 24 horas.



## X. ANEXOS.

### 1. ANEXO 1

#### Hoja de recolección de datos.

Registro.				
Sexo.				
Edad.				
Días en UCI.				
Dx de Ingreso.				
APACHE II.				
Leucos.				
Hemoglobina.				
Hematocrito.				
Plaquetas				
Glucosa.				
Creatinina.				
TGO.				
TGP				
Albúmina				
TAM				
FC,				
FR.				
Temp				
Diuresis				
Sedación				
A				
B				
C				
Dosis Acumulada.				
Velocidad Infusión.				
Dosis de Vasopresor 1				
Dosis vasopresor 2				
Ramsay				
Horas en Sedación.				
Horas en VM .				

Tabla de recolección de datos. Diuresis en mililitros /k/hora. Sedación. Grupo 1 ( Sedación con Dexmedetomidina Esquema A (Midazolam + Dexmedetomidina), Esquema B ( Propofol + Dexmedetomidikna) esquema C ( Fentanil + Dexmedetomidina,) y Grpo 2 Sedación grupo control. ESquema A ( Midazolam + Propofol). Esquema B ( Propofol + Fentanil) y Esquema C ( Midazolam + Fentanil).

## ANEXO 2

### Criterios de Choque séptico y Sepsis Severa.

<b>Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes parámetros:</b>
<b>Variables generales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C)</li> <li>▪ Hipotermia (temperatura menor de 36°C)</li> <li>▪ Frecuencia cardíaca mayor a 90 min<sup>-1</sup> o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad</li> <li>▪ Taquipnea</li> <li>▪ Alteración del estado mental</li> <li>▪ Edema significativo o balance hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg por mas de 24 hrs)</li> <li>▪ Hiperglicemia (glicemia mayor a 120 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes</li> </ul>
<b>Variables inflamatorias</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucocitosis (cuenta WBC mayor de 12000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Leucopenia (cuenta WBC menor de 4000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Cuenta WBC normal con mas del 10% de formas inmaduras</li> <li>▪ Proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal</li> <li>▪ Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal</li> </ul>
<b>Variables hemodinámicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotensión arterial (TAS:&lt;90mmHg, TAM:&lt;70, o un descenso de la TAS mayor a 40 mmHg en adultos o menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad)</li> <li>▪ Saturación venosa mixta de oxígeno:&gt;70% . Nota: El valor normal de ésta en niños oscila entre 75% y 80%.</li> <li>▪ Índice cardíaco:&gt;3.5 L.min<sup>-1</sup>.M<sup>-2.3</sup>. Nota: el valor normal en niños oscila entre 3.5 y 5.5.</li> </ul>
<b>Variables de disfunción orgánica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoxemia arterial (Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>&lt;300)</li> <li>▪ Oliguria aguda (gasto urinario&lt;0.5 mL.kg<sup>-1</sup>.hr<sup>-1</sup> o 45 mmol/L al menos por 2 hrs)</li> <li>▪ Aumento de la creatinina mayor a 0.5 mg/dL</li> <li>▪ Anormalidades de coagulación (INR&gt;1.5 o aPTT&gt;60 s)</li> <li>▪ Ileo (en ausencia de obstrucción intestinal)</li> <li>▪ Trombocitopenia (cuenta plaquetaria&lt;100000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Hiperbilirubinemia (BT:&gt;4 mg/dL o 70 mmol/L)</li> </ul>
<b>Variables de perfusión tisular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acidosis láctica (&gt;1 mmol/L)</li> <li>▪ Disminución del llenado capilar o piel marmórea</li> </ul>

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis.

*Ninguno de estos signos de sepsis debería usarse en neonatos o niños. Los criterios de sepsis en la población pediátrica son hiper o hipotermia (temperatura rectal mayor de 38.5 °C o menor de 35 °C), taquicardia (ausente en pacientes hipotérmicos), y al menos una de las siguientes indicaciones de disfunción orgánica: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles séricos de lactato o pulso filiforme.*

## ANEXO 3

### Puntuación APACHE II

#### SCORE APACHE II

Parámetros:

A: APS, puntuación fisiológica aguda.

B: Puntuación por edad.

C: Puntuación por enfermedad crónica.

#### A. Puntuación fisiológica

Variables	Rango elevado			Normal		Rango bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-39,4	34,35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca (lpm)	>180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación (valor A ó B)									
A. Si FiO <sub>2</sub> ≥0,5, DA-aO <sub>2</sub>	>500	350-499	200-349		<200				
B. Si FiO <sub>2</sub> <0,5, paO <sub>2</sub> (mmHg)					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7,70	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,327,15-7,24		<7,15
Natremia (mEq/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kaliemia (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥60		50-59,0	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (mm <sup>3</sup> x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
GCS (15-puntuación del paciente)									
Si no GSA: HCO <sub>3</sub> venoso	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

#### B. Puntuación por edad

Años	Puntos
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

#### C. Puntuación por enfermedad crónica

Si Historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido:

a) Postoperados, urgentes o no quirúrgicos: 5

b) Cirugía electiva: 2.

**Definiciones:** Evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios.

**Hígado:** Cirrosis (con biopsia), HT portal comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma, o encefalopatía.

**Cardiovascular:** Clase IV de la NYHA.

**Respiratorio:** Restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2<sup>a</sup> aria, HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.

**Renal:** Hemodializados.

**Inmunocomprometidos:** Que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...).

$$\text{APACHE II TOTAL} = \text{A+B+C}$$

#### Interpretación del score

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

(Adaptado de Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-29).



## **XI BIBLIOGRAFÍA.**

1. Desbiens, N.A, Wu; Broste, S.K, et al. Pain And Satisfaction With Pain Control In Seriously Ill Hospitalized Adults: Findings From The Support Research Investigators. Crit Care Med. 24:1953-1961. 1996 .
2. Desai, P.M. Pain Management And Pulmonary Dysfunction. Crit Care Clin. 15:151-166. 1999.
3. Caroll, K.C; Atkins, P.J; Herold, G.R, et al. Pain Assesment And Management In Critically Ill Potoperative And Trauma Patients: A Multisite Study. Am J Res Crit Care. 8:105-17. 1999.
- 4 Laviñeta Romano, E; Alberdi, Odriozola, F; Arcega, Fernández I; et al. Síndrome de Deprivación Tras Sedación Prolongada En UCI. Med Intensiva. 21(7):2269 .73. 1997.
5. Chamorro, C; Romera, M.A; Martinez, M.J. Sedación y Analgesia De Pacientes Críticos En Ventilación Mecánica. Tienen Utilidad Los Alfa-2 Agonistas?. Med Intensiva. 23(2):59-61. 1999.
6. Jacobi, J; Fraser, G.L; et al. Clinical Practice Guidelines For The Sustained Use Of Sedatives And Analgesics In The Critically Ill Adult. Crit Care Med. 30:1. 119-136. 2002.
7. Fraser, G.L; Prato, S; Berthiaume, D; et al. Evaluation Of Agitation In ICU Patients: Incidence, Severity And Treatment In The Young Versus The Elderly. Crit Care Med 2000;20:75- 82.
8. Society of Critical Care Medicine; American Society of Health-System Pharmacists. Sedative, Analgesia And Neuromuscular Block-Ade Of The



Critically Ill Adults. Revised Clinical Practice Guidelines for 2002. Crit Care Med. 30:117-118. 2002.

**9..** Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Fármacos Frecuentemente Usados En Cuidados Críticos. 2002. <http://www.uninet.edu/tratado/cl302i.html>

**10.** Society of Critical Care Medicine; American Society of Health-System Pharmacists. Sedative, analgesia and neuromuscular block-ade of the critically ill adults. Revised clinical practice guidelines for 2002. Crit Care Med 2002; 30:117-118.

**11.** Jacobi J, Fraser GL, et al: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30:119-136.

**12 .** Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG: Sedation in the intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28:854–66.

**13.** Kamibayashi T, Maze M: Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. Anesthesiology. 2000; 93:1345–9.

**14.** Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML: Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and visual analog scale in adult ICU patients after cardiac surgery. Intensive Care Med 2001; 27:853–8.

**15.** Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschalkowsky K: The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. Anesth Analg 2003; 97:488–91.

**16.** Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B:

Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99:9 17.

**17.** Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M: The  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 98:428–36.

**18.** Maze M, Scarfini C, Cavaliere F: New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17:881–97.

**19.** Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93:382–94.

**20.** Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ: Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90:699–705.

**21.** Hsu WY, Cortinez LI, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, Young CC, Wright DR, McLeod DB, Somma J: Dexmedetomidine pharmacodynamics: I. Crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*.2004; 101:1066–76.

**22.**Yahya Shehabi, Urban Ruettimann. Dexmedetomidine infusion for more than 24 hours in critically ill patients sedative and cardiovascular effects. *Intensive care Med* 2004;30:2188-2196.

**23..** Sessler CN: Comfort and distress in the ICU: Scope of the problem. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22:111–113.

- 24.** Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM: Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22:211–225.
- 25.** Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al: Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119–141.
- 26.** Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al: Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32:113–119 .
- 27.** Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, et al: Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: 1360–1369.
- 28.** Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al: High-frequency oscillatory ventilation in adults: The Toronto experience. *Chest* 2004; 126:518–527
- 29.** Rhoney DH, Murry KR: National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18:139–145.
- 30.** Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345–355.
- 31.** Alfa I, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, et al: Use of sedatives in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A969
- 32.** Mascia MF, Koch M, Medicis JJ: Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade

in critical care. Crit Care Med 2000; 28:2300 –2306.

**33.** Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, et al: Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. BMJ 2002; 324:1386 –1389

**34.** Rhoney DH, Murry KR: National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. J Intensive Care Med 2003; 18:139 –145.

**35.** Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, et al: Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: An evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32:S554 –S561..

**36.** Salam A, Tilluckdharry L, Amoa ten g - Adjepong Y, et al: Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. Intensive Care Med 2004; 30:1334 –1339.

**37.** Grap MJ, Strickland D, Tormey L, et al: Collaborative practice: Development, implementation, and evaluation of a weaning protocol for patients receiving mechanical ventilation. Am J Crit Care 2003; 12:454 – 460.

**38.** Rahul S Anand MD. E Andrew Ochroch MD. Alpha 2 Adrenoreceptor agonist Therapy in Perioperative Medicine and Critical Care. Contemporary Crit Care 2005;11:1-12.

**39.** Alex Bekker MG. PhD. Mary K Sturaitis D.D. Dexmedetomidine for neurological Surgery Operative Neurosuregy 2005:52(1):1-10.

**40.** Jeffery S. Vender, MD, FCCM; Joseph W. Szokol, MD; Glenn S. Murphy, MD; Martin Nitsun, MD Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in

sepsis: An evidence-based review Crit Care Med 2004 Vol. 32, No. 11 (Suppl.): S554-S561.

**41.** H Burchardi Aims for Sedation and Analgesia. Minerva Anesthesiol 2004;70:137-143.

**42.** Bernard De Jonghe, MD; Sylvie Bastuji-Garin, MD, PhD; Pascal Fangio, Sedation algorithm in critically ill patients without acute injury Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 1:120-127.