



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

***“BUPRENORFINA EN INFUSION MAS MIDAZOLAM VERSUS
BUPRENORFINA EN BOLOS MAS MIDAZOLAM PARA DISMINUIR EL
RETRASO EN EL DESPERTAR”***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DR. IGNACIO PEREZ Y PEREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

DIRECTOR DE TESIS
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

MÉXICO., D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“BUPRENORFINA EN INFUSION MAS MIDAZOLAM VERSUS
BUPRENORFINA EN BOLOS MAS MIDAZOLAM PARA DISMINUIR EL
RETRASO EN EL DESPERTAR”**



Dr. Ignacio Pérez y Pérez

Vo.Bo.
Dr. Martín Mendoza Rodríguez



Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Vo.Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret



Director de Educación e Investigación.



**“MIDAZOLAM + BUPRENORFINA EN INFUSION VERSUS MIDAZOLAM
+ BUPRENORFINA EN BOLOS PARA DISMINUIR EL RETRASO EN EL
DESPERTAR DE PACIENTES CRITICOS”**



Dr. Ignacio Pérez y Pérez

Vo.Bo.

Dr. Martín Mendoza Rodríguez

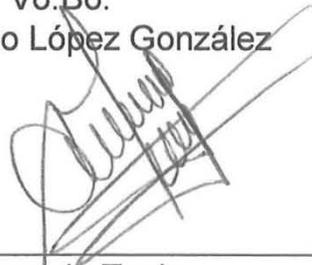


Director de Tesis

Profesor Titular del Curso de Medicina del
Enfermo en Estado Critico
Hospital General Villa

Vo.Bo.

Dr. Alfonso López González



Asesor de Tesis

Profesor Adjunto del Curso de Medicina del
Enfermo en Estado Critico
Hospital General Villa

Agradecimientos:

Agradezco a Dios por permitir superarme cada día más en mi preparación académica, para poder servir mejor a mis pacientes.

Doy gracias a mi madre Sra. Sara Pérez ya que sin su cariño y apoyo en todo momento ellos no hubiera dado este gran paso, y a la memoria de mi Padre profesor Antonio Pérez por ser un ejemplo a seguir de trabajo y esfuerzo para conquistar mis metas.

Doy gracias a mi mujer, Aline por su comprensión y apoyo, por ayudarme a ser mejor persona, mejor médico, a ver la vida de una mejor manera, hasta en los peores momentos, gracias por tenerme paciencia y cariño.

Agradezco a mis hermanos, a mis amigos y a mis compañeros, por su amistad y que cada día me apoyaron en cualquiera de los momentos que más necesite.

Agradezco a mi Hospital y a todas las personas, en especial a mis profesores, Dr. Martin Mendoza Rodríguez, Dr. Alfonso López González, Dr. René Huerta Valerio; a los médicos adscritos al servicio de Terapia Intensiva de la red de Hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal q quienes conocí y tuve oportunidad de haber aprendido muchas cosas y aplicarlas en un futuro.

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	2
Marco Teórico	4
Planteamiento del Problema	12
Justificación	13
Hipótesis	15
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
Material y Métodos	17
Criterios de inclusión	18
Criterios de Exclusión	18
Criterios de Interrupción	18
Criterios de Eliminación	18
Resultados	22
Discusión	38
Conclusiones	40
Propuesta	41
Bibliografía	42
Anexos	44

ABREVIATURAS

AMV	Apoyo mecánico ventilatorio
A/C	Asisto control
BPS	Behavioral Pain Scale (Escala de comportamiento al dolor)
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.
GCS	Escala de Coma de Glasgow.
PaO ₂ /FIO ₂	Relación de Presión arterial de oxígeno y Fracción Inspirada de Oxígeno
SIRA	Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda
TEP	Tromboembolia Pulmonar
UCI	Unidad de cuidados intensivos
HPAF	Herida por proyectil de arma de fuego
DIS	Interrupción diaria de la sedación
TTR	Terapias de Reemplazo renal
ADME	Acrónimo de absorción, distribución, metabolismo y excreción
Vd	Volumen de distribución
Cl	Clearance o aclaramiento
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la buprenorfina en infusión más midazolam versus la buprenorfina en bolos más midazolam disminuye el retardo en el despertar en pacientes críticos y mejora la calidad de sedación y analgesia.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal, prospectivo y comparativo entre dos grupos de 30 pacientes cada uno, que ingresaron a las Unidades de Terapia Intensiva de los Hospitales General La Villa y General Balbuena, en el periodo comprendido de enero a junio de 2014, a los cuales se requirió administrar sedación y ventilación mecánica.

Resultados: Los pacientes del grupo midazolam y buprenorfina en infusión (grupo 1) tuvieron una media de 53.5 días de sedación y los pacientes del grupo midazolam y buprenorfina en bolos (grupo 2) tuvieron una media de 58 días de sedación. De los pacientes del grupo 1 seis presentaron una sedación mayor a 72 hrs, mientras que de los pacientes del grupo 2 doce presentaron una sedación mayor a 72 hrs, lo cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa con una p (0.026). Los pacientes del grupo 1 requirieron ventilación mecánica en promedio de 58.33 horas, mientras que los pacientes del grupo 2 requirieron de 89 horas en promedio. Del grupo 1; 22 pacientes requirieron menos de 72 hrs de ventilación mecánica, 5 hasta 96 hrs y tres pacientes hasta 120 hrs, mientras que del grupo 2; 12 pacientes requirieron menos de 72 hrs de sedación, 8 pacientes hasta 96 hrs, 7 pacientes hasta 120 hrs, 1 paciente hasta 144 hrs y 2 pacientes más de 144 hrs de ventilación mecánica, relevancia estadística con una; $p= 0.003$, IC 95% con prueba T Student

Conclusiones: La sedación prolongada y el retraso en el despertar son problemas frecuentes en los pacientes críticos, una analgesia adecuada es fundamental para disminuir el requerimiento total de sedantes hipnóticos, con lo que se disminuye la sobredosificación y consecuente retardo en el despertar. La infusión continua de buprenorfina más midazolam al mantener concentraciones plasmáticas estables permitió alcanzar una mejor analgesia y utilizar menores dosis totales de midazolam que la buprenorfina en bolos, por lo que se disminuyó el retraso en el despertar en pacientes bajo ventilación mecánica.

Palabras clave: Sedación, analgesia, buprenorfina, Infusión continua y bolos.

SUMMARY

Objective: To determine whether buprenorphine versus midazolam infusion plus bolus buprenorphine more midazolam decreases the delay in awakening in critically ill patients and improves the quality of sedation and analgesia.

Methods: A cross-sectional, prospective, comparative clinical study, Observational, between two groups of 30 patients each, who were admitted to Intensive Care Units of General Hospitals and General La Villa Balbuena, in the period January was performed to June 2014, which was required to administer sedation and mechanical ventilation.

Results: Results: Patients in group 1 had an average of 53.5 days of sedation and patients in group 2 had an average of 58 days of sedation. Patients in group 1 six patients had a sedation higher than 72 hrs compared to the twelve patients in group 2 patients had a sedation greater than 72 hrs which had a statistically significant difference with p (0.026) Patients in group 1 required mechanical ventilation average of 58.33 hours, while patients in group 2 required for 89 hours on average. Group 1 22 patients required less than 72 hours of mechanical ventilation, 5-96 hrs and three patients up to 120 hrs, while group 2 12 patients required less than 72 hrs sedation, 8 patients up to 96 hrs, 7 patients up to 120 hrs, 1 patient up to 144 hrs and 2 patients more than 144 hrs of mechanical ventilation, with statistical significance; $p = 0.003$, 95 % with T Student test

Conclusions: Prolonged sedation and delayed awakening are common problems in critically ill patients, adequate analgesia is essential to reduce the total requirement of sedative hypnotics, which overdosage and consequent delay in the wake decreases. The infusion of buprenorphine continues to maintain stable plasma concentrations can achieve better analgesia and use lower total dose of midazolam than bolus of buprenorphine decreasing the delay in awakening in patients under mechanical ventilation.

Keywords: sedation, analgesia, buprenorphine, continuous infusion.

MARCO TEÓRICO

La mayoría de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), siente dolor, miedo y ansiedad. La administración de analgésico y sedante es fundamental para darle la comodidad necesaria, reducir el estrés y evitar el retraso en la recuperación y en el retiro de la ventilación mecánica. Un estudio mostró que menos de la mitad de los pacientes tienen un control adecuado sobre el dolor en la UCI. Las barreras fueron las siguientes: conducta del médico, uso de protocolos sin evidencia, resistencia de los profesionales a cambiar la conducta, método inadecuado de evaluación del dolor y poco entrenamiento de los profesionales en cuanto a la evaluación y al tratamiento del dolor ¹.

El alivio del dolor es esencial para la recuperación adecuada del paciente. El beneficio se hace más evidente en aquellos casos que presentan una alteración en diversos órganos, cuando el dolor causa alteraciones más intensas. La recuperación está influenciada de forma significativa por la elección de los agentes analgésicos y sedantes, la sedación deficiente o excesiva y por el control insuficiente del dolor ².

Los pacientes críticos presentan importantes alteraciones en la farmacocinética de los analgésicos, debido a hipotensión arterial, trauma, sepsis, hipoxemia, disrupción de la barrera hematoencefálica y el uso de algunos medicamentos que reducen el flujo sanguíneo hepático y la depuración de los fármacos. La lesión hepática puede causar una disminución del metabolismo de estos analgésicos. La disfunción orgánica causa la alteración de la eliminación de fármacos y metabolitos. En la insuficiencia renal, se da acumulación de analgésicos, sedantes y metabolitos activos eliminados por los riñones. En el estado de choque la eliminación del medicamento se hace más lenta. En el paciente con hipoproteïnemia, más cantidad de fármaco libre está asociado a una mayor toxicidad. La acidemia también provoca el aumento del fármaco activo y retrasa su eliminación por las vías correspondientes. La alteración de la barrera hematoencefálica facilita el paso de algunos medicamentos por edema o ruptura. ^{2,3}.

¿Qué causa el dolor?

Una gran parte de los pacientes en UCI presentan dolor por diferentes causas y procedimientos necesarios durante su estancia, y son las siguientes:

Aspiración traqueal, cambio de decúbito, las curaciones, tubo traqueal, trauma, lesión quirúrgica, quemadura, sonda nasogástrica, catéter central, línea arterial, drenajes, escaras, punción venosa o arterial, fajas para la restricción de los miembros.⁴

Evaluación del dolor y de la sedación

La evaluación del dolor y de la sedación es algo particularmente complejo en la UCI, porque muchas veces, los pacientes son incapaces o están imposibilitados de comunicarse verbalmente con el personal de salud. El paciente no se comunica por diversas razones: intubación traqueal, alteración de la conciencia, sedación o efecto de medicamentos y cuando está en ventilación mecánica debe ser evaluado en cuanto al dolor y la sedación para optimizar la dosis de los mismos. Eso reduce el tiempo de necesidad de ventiladores y de permanencia en la UCI. Existen escalas que nos ayudan a detectar el dolor⁴. El dolor provoca un estímulo simpático con taquicardia y aumento de la presión arterial, síntomas que pueden auxiliar a detectarlo. Sin embargo, esas alteraciones son poco específicas en la UCI y pueden ser causadas por vasopresores, bloqueadores adrenérgicos beta, antiarrítmicos, sedantes y condiciones patológicas⁵.

Cuando el paciente es incapaz de comunicarse, debemos utilizar otros métodos. Podemos usar la escala comportamental (*Behavioral Pain Scale – BPS*), con puntuaciones de 3 a 12, a través de la observación de la expresión facial, de movimientos del cuerpo, de tensión muscular y de sincronía con el ventilador. El BPS, de fácil aplicación, se usa para evaluar el dolor del paciente sedado o en ventilación mecánica. Si la puntuación es ≥ 6 , se considera inaceptable⁶. La expresión facial es el ítem que más aporta para la evaluación del dolor, seguida de los movimientos de los miembros y de la aceptación de la ventilación⁷. Son comportamientos de dolor: muecas, frente fruncida, rigidez, retracción, párpados cerrados y apretados, nariz fruncida, labio superior levantado, verbalización, puños cerrados^{6,7}. La aceptación de la ventilación mecánica puede ser afectada por la hipoxemia, el broncoespasmo y la secreción⁷.

Tratamiento del dolor y de la Sedación

Los métodos de analgesia pueden actuar en diferentes puntos de las vías del dolor, reduciendo la activación de los nociceptores o el paso del estímulo, activando las vías inhibitorias y alterando la percepción del dolor ⁷.

Para aliviar el dolor y la ansiedad, se administran analgésicos y sedantes. Un estudio revela los diferentes protocolos adoptados para la analgesia y la sedación en UCI. Existe una disparidad entre la necesidad de sedación y la forma como se hace. Los opioides, benzodiazepínicos y el propofol son los medicamentos básicos para traer comodidad al paciente y facilitar la ventilación mecánica. La mayoría usa opioide asociado con agonista GABA ^{1, 8}.

Ningún medicamento presenta todas las características de analgésico o sedante ideal. Para la optimización, el médico debe conocer las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que puedan afectar la seguridad y la eficacia de los analgésicos y los sedantes. Una modificación en la farmacocinética y farmacodinámica con la administración prolongada, alteración del vínculo proteico, de la volemia y la disfunción de los órganos provocan resultados que pueden variar⁹. Para el tratamiento del dolor, es esencial conocer los mecanismos de acción, de la farmacocinética, de la latencia y de la duración de la analgesia y de los efectos colaterales. Los analgésicos correctos deben ser administrados en la dosis adecuada para determinado paciente en el momento correcto. Es importante saber cuáles son las alteraciones clínicas que el paciente presenta, y los medicamentos que usa, porque puede haber una interacción con algunos analgésicos. La forma en que los pacientes han recibido la sedación en la UCI, ha evolucionado y depende del paciente y del fármaco disponible¹⁰. El nivel de sedación ideal es controvertido. En el pasado, se usaba la sedación profunda pero la recuperación estaba influenciada por la elección del agente de sedación insuficiente o excesiva y por el control inadecuado del dolor. La sedoanalgesia inadecuada no resuelve el dolor ni previene ansiedad, agitación, auto-extubación, retirada de catéteres, isquemia miocárdica e hipoxemia. La sedoanalgesia excesiva o prolongada causa escaras, compresión de nervios, delirio y ventilación mecánica prolongada^{2, 9, 10}.

Administración en bolo e infusión

La administración en bolos está asociada a la variación de la concentración plasmática con picos y valles, sedación excesiva y ansiedad^{2, 3}. La infusión mantiene la concentración más estable, pero puede prolongar el tiempo para que el paciente despierte, a causa de la acumulación del fármaco^{3, 11}.

Medicamentos y técnicas para la analgesia y la sedación

Opioides

Los analgésicos más usados son la morfina y el fentanil y la preferencia por uno de ellos varía en los diferentes países^{2, 12}. Otros opioides usados son el remifentanil, sufentanil y la codeína^{14, 18}. No existen datos que sustenten el uso de un analgésico sobre otro⁷. Lo que puede ocurrir es el desarrollo rápido de la tolerancia al opioide, con la necesidad de aumentar la dosis, lo que facilita la hiperalgesia inducida por opioide¹⁸.

La morfina puede ser usada por vía subcutánea en dosis de 5-10 mg.4-6 h o infusión por vía venosa en una dosis de 30-50 mg. día^{1 14,18}. Para procedimientos, se puede añadir un bolo de 5-10 mg de morfina¹⁴. Ese opioide forma un metabolito activo y conforma una cinética imprevisible para el paciente con disfunción orgánica, además de liberar histamina por esto su uso es limitado en pacientes críticos¹¹. En la insuficiencia hepática, se da la reducción del metabolismo de la morfina, mientras que en la insuficiencia renal se da la acumulación de metabolito (morfina-6 glucurónido)⁸⁻¹⁰. En el choque, la eliminación se da más lentamente^{2, 6}. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con alteración cognitiva, hemodinámicamente inestables, con historial de apnea y enfermedad respiratoria¹¹. El fentanil se usa por vía venosa en dosis de 300-700 mcg.h¹⁸. Su metabolito es inactivo y excretado por la orina y la bilis. El fentanil no causa alteración hemodinámica, siendo indicado para pacientes con compromiso cardiovascular. En los pacientes con insuficiencia renal, está más indicado que la morfina¹. El remifentanil tiene un inicio de acción rápido con igual recuperación rápida^{2, 3}. Su metabolismo es independiente del hígado. Puede ser usado en pacientes que necesitan evaluación neurológica frecuente⁷. La dosis usada es de 6-60 mcg.kg/h. La codeína es un opioide débil, que actúa después de su transformación en morfina. La metadona tiene una vida media larga, ocurriendo la acumulación con administración continuada. La meperidina no debe ser usada, porque se metaboliza formando normeperidina que es neurotóxica además en la disfunción hepática y renal, aumenta el

tiempo de eliminación y tiene un efecto inotrópico negativo, además de presentar una actividad anticolinérgica que puede provocar taquicardia^{9,10}.

La buprenorfina es un derivado semisintético de la tebaína, es un agonista parcial de los receptores muscarínicos μ ; si bien tiene una alta afinidad por el receptor, tiene una baja eficacia intrínseca. Tiene una estructura de seis anillos de la oripavaína con un radical ciclopropilmetilo sobre el nitrógeno de la piperidina, alcanza concentraciones plasmáticas a las 2 h; el fármaco sufre una rápida distribución inicial y una eliminación muy lenta; su volumen de distribución es alto (2-3 l/kg.), y el aclaramiento total después de la administración intravenosa se aproxima al de otros analgésicos narcóticos de acción prolongada, en infusión continua se usa una dosis de 25 a 250 mcg/h.⁹

La buprenorfina es más potente que la morfina; 0.3-0.4 mg de buprenorfina tienen una analgesia equivalente a 10 mg de morfina. Su acción analgésica presenta un inicio y calidad similares, pero una duración más prolongada.

Sedantes.

Midazolam.

Es una benzodiazepina que se utiliza por vía intravenosa para la sedación. El nombre químico es la 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1 metil- 4H- imidazo [1,5- a] [1,4] hidrocliclorato benzodiazepina. Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido aminobutírico (GABA) en las neuronas del SNC en los receptores benzodiazepina. Estos receptores están localizados cerca de los receptores del GABA dentro de la membrana neuronal. La combinación del GABA ligando/receptor mantiene un canal del cloro abierto ocasionando hiperpolarización de la membrana haciendo a la neurona resistente a la excitación.

Posee una duración de acción depresora corta sobre el sistema nervioso central con propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas, anticonvulsivantes y relajantes musculares, reduce el consumo de oxígeno y flujo sanguíneo cerebral (FSC) de una forma dosis dependiente mientras mantiene una relación FSC/CMRO₂ normal. También aumenta el umbral de excitación para las convulsiones.

Después de la administración intravenosa, la sedación aparece en 3 - 5 minutos La recuperación total es en menos de 2 horas con dosis en bolo. En infusión continua La dosis

varía según necesidades, se recomienda inicialmente 100-250 µg/Kg. seguido de infusión continua de 100-400 µg/Kg /h. La vida media de eliminación es de 1-12 horas, y el volumen de distribución grande (.95-6.6 L/kg). El midazolam es rápidamente metabolizado en el hígado a 1-hidroxiacetil midazolam y excretado por la orina por lo que sus metabolitos se pueden acumular en las insuficiencias hepática y renal severas condicionando así retraso en el despertar.

Como parte de los diversos protocolos de sedación es necesario tener en consideración las dosis y la frecuencia de administración de los analgésicos, ya que si no se alcanzan concentraciones plasmáticas adecuadas, la calidad de la analgesia será insuficiente y por el contrario si las concentraciones plasmáticas son muy elevadas, ocurrirá un retraso en el despertar. El uso de buprenorfina en bolos crea picos y valles en la biodisponibilidad del fármaco por lo que para alcanzar un control adecuado del dolor se requerirán administraciones frecuentes que a la larga conducirán a acumulación de metabolitos activos, por otra parte el uso de infusión continua de dicho fármaco mantiene niveles plasmáticos estables, con lo que la dosis total será menor.

CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS EN LOS PACIENTES CRITICOS

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) la administración correcta de medicamentos es un desafío diario, dado que los cambios fisiopatológicos propios de los pacientes en estado crítico crean situaciones donde la información farmacocinética, obtenida de pacientes menos graves o sanos, no se ajusta a su situación. Lo anterior se expresa como cambios en uno o varios parámetros farmacocinéticos, ya sea volumen de distribución (Vd), el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$), la concentración máxima (C_{máx}) o el clearance (Cl), entre otros. Esto, como consecuencia de disfunciones orgánicas, interacciones entre fármacos, respuesta de fase aguda o intervenciones terapéuticas agresivas, como por ejemplo, la reanimación con volumen o las TRR. De ahí que el proceso ADME es particularmente diferente al descrito en situaciones normales. Algunas condiciones en el paciente crítico, como procesos inflamatorios sépticos o no sépticos, favorecen la salida de fluidos desde el espacio intravascular hacia el intersticial, por mayor permeabilidad capilar creando un “tercer espacio” similar a lo que ocurre en casos de edema, ascitis o derrame pleural. Esta situación explica el mayor Vd para fármacos hidrofílicos como el midazolam los que serán más abundantes en ese espacio que en el plasma, requiriendo dosis mayores del fármaco para lograr niveles adecuados de sedación y a su vez crearán mayor probabilidad de resedación una vez que este líquido pase nuevamente al espacio intravascular. Otras situaciones que aumentan el Vd

son la administración de fluidos (coloides o cristaloides) la hipoalbuminemia. La primera aporta más volumen donde los fármacos se dispongan. En la segunda, una mayor fracción de fármaco libre podría penetrar a otros tejidos y distribuirse en ellos.¹⁴

Se describen muchos factores que alteran el metabolismo de fármacos, tanto ambientales como por interacción con otros fármacos (inhibidores o inductores enzimáticos), haciendo difícil predecir cómo será la biotransformación en el paciente crítico, El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo y eliminación de muchos fármacos, identificándose dos fases en este proceso: Fase I, caracterizada por reacciones de oxidación que involucran al sistema enzimático citocromo P-450 (CYP) y la Fase II, conocida como fase de conjugación. Las enzimas de Fase I son menos abundantes que las de Fase II, y son afectadas en mayor medida por enfermedades o estrés celular, lo que las convierte en la etapa limitante del metabolismo de fármacos¹⁵. En el paciente crítico, la cantidad o actividad de estas enzimas se modifica por hipoxia, hipoperfusión hepática, liberación de citoquinas (presentes en procesos inflamatorios), estrés asociado a la hospitalización y también por los aportes nutricionales¹⁵.

El *clearance* (Cl), o aclaramiento, es el parámetro cinético que considera la sumatoria de todos los procesos que participan en la remoción y eliminación de la fracción libre del fármaco y sus metabolitos desde el plasma, siendo el componente renal el más importante para la mayoría de los fármacos (Cl_{renal}). El deterioro agudo de la función renal se asocia a mayor morbimortalidad y es altamente frecuente en UCI, aumentando con ello el riesgo de sobredosificación, llegando incluso a rangos tóxicos. No obstante, se ha observado un aumento del Cl renal en ciertos pacientes críticos como en aquellos que presentan estados hipermetabólicos o en las etapas iniciales del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, necesitándose mayores dosis para evitar concentraciones subterapéuticas, situación que normalmente es indetectable¹⁶.

SEDACION PROLONGADA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Aunque existe disparidad en los estudios a la hora de definir el período de tiempo a partir del cual se considera sedación prolongada (oscilan desde más de 24 horas hasta más de una semana) el Grupo de Trabajo de Sedación y Analgesia de la SEMICYUC estableció, por consenso, definir la sedación prolongada como aquella cuya duración excede las 72 horas.¹⁷

Las necesidades de sedación no son las mismas para todos los pacientes, ni para el mismo paciente a lo largo del día ni durante su evolución en la UCI por lo que al establecer una estrategia de sedación diferenciamos entre dos niveles de sedación:

1. Sedación superficial: *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) de 0 a -2. El objetivo es mantener a los pacientes despiertos o con un grado de sedación que permita un fácil despertar, lo que posibilita una evaluación más fácil del dolor, un mejor contacto del paciente con el personal de salud y la familia y una cooperación en técnicas como la fisioterapia respiratoria o la evaluación neurológica.

2. Sedación profunda: RASS de -4 a -5. Los casos en los que se requiere este grado de sedación son entre otros: pacientes en ventilación mecánica en los que es importante inhibir el estímulo respiratorio; que requieren bloqueantes neuromusculares; con hipertensión endocraneal, estatus epiléptico o psicosis aguda; en los que se realiza limitación del esfuerzo terapéutico y pacientes en los que se realizan técnicas diagnósticas y/o terapéuticas agresivas que requieren sedación profunda.¹⁷

RETARDO EN EL DESPERTAR EN EL PACIENTE CRÍTICO

El retardo en el despertar se define como un ritmo lento y anormal de la recuperación de la conciencia, posterior a la administración de sedantes o anestesia general y esta afección es caracterizada por persistente somnolencia, aunque no existe un consenso general que determine el tiempo a transcurrir para considerarse ésta, ya que existen diversos factores que influyen en el despertar post sedación¹⁸.

Aunque ciertos trastornos metabólicos preexistentes como hipoglucemia, hiperglucemia severa, desequilibrios hidroelectrolíticos, especialmente la hiponatremia; hipoxia, hipercarbia, síndrome colinérgico central, hipertensión crónica, insuficiencia hepática, hipoalbuminemia, uremia e hipotiroidismo severo pueden influir en el retardo en el despertar, la causa más frecuente son las causas farmacológicas. Los efectos farmacológicos dependen de la dosis, absorción, distribución, metabolismo, excreción y vida media sensible al contexto de los fármacos. Las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas también juegan un importante rol. La emersión de la sedación depende de la captación tisular, concentración promedio utilizada y la duración de la exposición.¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la escasa información que se tiene respecto a la buprenorfina en infusión continua asociada a benzodiazepinas del tipo midazolam para protocolo de analgesia en pacientes bajo ventilación mecánica asistida en UCI y dado que en estos servicios de la Secretaría de Salud del Distrito Federal existe gran número de pacientes que como parte de su terapéutica y adecuada atención requieren de ventilación mecánica y es necesario mantener un nivel adecuado de analgesia y sedación, por lo anterior se plantea la siguiente pregunta: ***¿ La buprenorfina en infusión continua asociada a midazolam mejora la calidad de la sedación y permite una emersión más rápida de ésta en pacientes bajo ventilación mecánica versus la asociación de midazolam y buprenorfina en bolos?***

JUSTIFICACIÓN

Debido a que en las Unidades de Terapia Intensiva de la Secretaría de Salud del Distrito Federal existe un elevado número de pacientes que requieren de apoyo mecánico ventilatorio es necesario administrar sedación y analgesia para un adecuado acoplamiento a la ventilación mecánica, generalmente por un periodo mayor a las 24 hrs lo que permite acumulación de metabolitos activos de los sedantes. Es parte prioritaria y cotidiana la administración de sedación y analgesia en estos pacientes, sin embargo la mayoría de ellos presentan alteraciones a diversos órganos que modifican el volumen de distribución de los fármacos y enlentecen la eliminación de los metabolitos farmacológicamente activos, por lo que es prioritario disminuir las dosis totales de sedantes que se administran, así que nos interesa conocer si la adición de un analgésico opioide como la buprenorfina en infusión continua, asociado a benzodiacepina de corta duración (midazolam) disminuye el tiempo total de la sedación, ya que existen pocas referencias en la literatura acerca del uso de buprenorfina en infusión continua, es necesario implementar un estudio para determinar si su empleo nos permitirá reducir la dosis total de midazolam que se requiere, con lo que lograremos un periodo menor de tiempo para la eliminación del fármaco y con ello disminuir el retraso en el despertar del paciente. Sabemos que los días estancia en las unidades de terapia intensiva son muy costosos, y cada día que se prolongue su estancia el paciente se expondrá a mayores complicaciones, por lo que si se logra reducir el tiempo que éste tipo de enfermo este sedado se podrá retirar antes el apoyo mecánico ventilatorio y eventualmente se reducirá el tiempo de estancia en UCI de esta forma podremos reducir los costos de estancia pero sobre todo y primordialmente el bienestar del paciente.

Magnitud. Dado que hasta 60% de los pacientes admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos requieren de ventilación mecánica por un periodo mayor de 24 hrs y de éstos, el alto porcentaje presentan alteraciones en diversos órganos que traen como consecuencia disminución en la eliminación de fármacos que provocan un retardo en el despertar, es necesario implementar estrategias que nos permitan utilizar las dosis más bajas posibles de sedantes y opioides, para así disminuir complicaciones y días de estancia de los pacientes en UCI

Trascendencia. El retardo en el despertar condiciona un incremento en los días de ventilación mecánica, con lo que aumenta exponencialmente el riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica, lo que a su vez incrementa los costos de atención y la

morbimortalidad de los pacientes, por lo que se deberán tener en cuenta todos los factores de riesgo en el momento de escoger un protocolo de sedación.

Vulnerabilidad. Para llevar a cabo este estudio, se cuenta con todo lo necesario (tipo de pacientes, equipo humano y técnico, fármacos utilizados y la monitorización continua), por lo tanto no existe vulnerabilidad.

Factibilidad. En los hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal, a los que pertenecen los Hospitales Generales La villa y Balbuena, es parte habitual del tratamiento otorgado a los pacientes de la Terapia Intensiva utilizar diversos protocolos de sedación, orientados a darles confort y evitar en los posible las complicaciones de la ventilación mecánica, dentro de los cuales se incluye el uso de buprenorfina en bolos, y en algunos casos se llega a utilizar la buprenorfina en infusión continua por lo tanto se cuenta con dichos fármacos en el cuadro básico y en cantidad suficiente para llevar acabo el presente estudio, del mismo modo se cuenta con el material técnico así como el personal calificado para la adecuada administración de los mismos.

HIPÓTESIS

Ho

La buprenorfina en infusión más midazolam es mejor que buprenorfina en bolos más midazolam porque produce una mejor calidad de la sedación y disminuye el retraso en el despertar en pacientes críticos.

Ha

La buprenorfina en infusión más midazolam no es mejor que buprenorfina en bolos más midazolam porque no produce una mejor calidad de la sedación y no disminuye el retraso en el despertar en pacientes críticos.

OBJETIVOS

General:

Demostrar si la adición de buprenorfina y midazolam en infusión mejora la calidad de la sedación, y permite un despertar más rápido en pacientes bajo ventilación mecánica versus midazolam y buprenorfina en bolos.

Específicos:

1. Determinar si la sedación con midazolam y buprenorfina en infusión continua produce mejor analgesia
2. Determinar cuál de los dos grupos de estudio presenta un despertar más rápido
3. Determinar cuál de los dos grupos de estudio requiere de menor dosis total de midazolam y buprenorfina
4. Conocer si influye el índice de masa corporal para la emersión de la sedación
5. Determinar si la hipoalbuminemia interviene como factor para el retraso en el despertar
6. Saber cuál de los dos grupos requiere de menor tiempo de ventilación mecánica
7. Determinar si con el uso de buprenorfina en infusión continua se reduce el tiempo de estancia en UCI

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, longitudinal, prospectivo y comparativo en pacientes quienes ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de los Hospitales General La Villa y General Balbuena de la Secretaria de salud del Distrito Federal en el periodo de enero a junio de 2014 con cualquier diagnóstico, que en su momento requirieron de ventilación mecánica invasiva y sedación. .

Durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos se seleccionaron los pacientes que requirieron de sedación para un adecuado acoplamiento a la ventilación mecánica y se dividieron en dos grupos de manera aleatoria. El grupo 1 estuvo compuesto por pacientes a quienes se administró infusión de midazolam como agente hipnótico y buprenorfina en infusión continua para analgesia y al grupo 2 se le administró midazolam en infusión continua y buprenorfina en bolos por horario, valorándose la profundidad de la sedación con la escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS) y la calidad de la analgesia mediante la escala BPS. Estos fueron pacientes que tuvieron más de 48 horas con ventilación mecánica.

Se realizó un censo de los pacientes para posteriormente llenar un cuestionario y determinar las características demográficas, días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, factores de riesgo, y comorbilidades asociadas para cada uno de los casos.

Este estudio se ajustó a las Normas Éticas Institucionales y a la Ley General de Salud en materia de investigación, así como a la declaración de Helsinki en la décima octava Asamblea Mundial en 1964, ratificada y perfeccionada en el congreso de Tokio Japón, en 1975, en Venecia en 1983, en Hong Kong en 1989, en Sudáfrica 1996 y en la 52^a Asamblea General en Edimburgo. Así como a las normas y procedimientos en materia de investigación que rigen en las instituciones de salud.

Criterios de Inclusión

- Pacientes que requieran ventilación mecánica por un periodo mayor a 24 hrs con edad mayor a 18 y menor a 65 años
- Pacientes que requieran sedación y analgesia
- Género indistinto
- Expediente clínico completo
- Que hayan firmado la carta de consentimiento informado

Criterios de no Inclusión

- Pacientes con traumatismo craneoencefálico
- Pacientes con SDRA severo
- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa
- Pacientes que rechacen participar en el estudio

Criterios de Interrupción

- Pacientes hemodinámicamente inestables

Criterios de Eliminación

- Pacientes que requieran cambio de medicamento sedante
- Pacientes con relajantes neuromusculares
- Pacientes que se trasladen a otras Unidades

La captura de datos se efectuó en el programa Microsoft Office Excel, así como en el programa de estadística SPSS 22, la estadística descriptiva se desarrolló con el cálculo de las medidas de tendencia central y de frecuencias, la estadística analítica de los datos se realizó con en el cálculo de T de Student y chi cuadrada para correlacionar diferencias entre grupos.

CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (forma genérica)	ANÁLISIS/ CONTROL
Midazolam+ Buprenorfina infusión	Indep	Asociación de medicamentos para sedación y analgesia administrados continuamente	Cuantitativa ordinal	RASS BPS	Hoja de recolección de datos	Puntaje
Midazolam+ Buprenorfina en bolos	Indep	Asociación de medicamentos para sedación y analgesia administrados de modo intermitente	Cuantitativa ordinal	RASS BPS	Hoja de recolección de datos	Puntaje
Paciente crítico	Indep	Cualquier paciente con patología grave, con disfunción actual o potencial de uno o varios órganos que representa una amenaza elevada de muerte y que es potencialmente recuperable	Cuantitativa nominal	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)	Hoja de recolección de datos	0-71
Estado de conciencia	Dep	Es aquel en que se encuentran activas las funciones neurocognitivas superiores determinando la percepción y el conocimiento del mundo psíquico individual y del mundo que nos rodea.	Cualitativa ordinal	Escala de Glasgow	Hoja de recolección de datos	3-15 puntos
Duración de la sedación	Dep	Tiempo total que el paciente recibe medicamentos sedantes	Cuantitativa ordinal	Tiempo	Hoja de recolección de datos	Horas

Diagnóstico de Ingreso	Indep	Condición médica que motivo el ingreso a UCI	Cualitativa ordinal	Intoxicación por solventes Trauma de tórax HPAF en tórax Angina de Ludwing Pancreatitis Politrauma Sepsis abdominal Neumonía de la comunidad Choque hipovolémico Influenza Cetoacidosis Choque séptico HPAF en tórax y abdomen TEP IAM Intoxicación por cocaína Herida penetrante de abdomen	Hoja de recolección de datos	Porcentaje
Sedación	Indep	Paciente bajo efectos farmacológicos de benzodiacepinas	Cualitativa nominal	RASS	Hoja de recolección de datos	-5 a +4
Analgesia	Indep	Paciente bajo efectos farmacológicos AINES y/o opioides	Cualitativa nominal	Behavioral Pain Scale (BPS)	Hoja de recolección de datos	3-15
Días de ventilación mecánica	Dep	Tiempo transcurrido desde el inicio de la ventilación mecánica hasta el retiro de la misma	Cuantitativa continua	Normal: 1-7, Ventilación prolongada: >7,	Hoja de recolección de datos	Días
Días de estancia en UCI	Dep	Tiempo transcurrido desde el ingreso a UCI hasta el egreso de la misma	Cuantitativa continua	Normal: Hasta 10 días, alto: > 10	Hoja de recolección de datos	Días
Motivo de egreso	Dep	Causa por la cual se egresa al paciente de la UCI	Cualitativa nominal	Por mejoría, Por máximo beneficio, por defunción.	Hoja de recolección de datos	Porcentaje, motivo de egreso
Edad	Con	Número de años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa continua	Escala continua	Hoja de recolección de datos	Medidas de tendencia central
Sexo	Con	Conjunto de características fenotípicas y genotípicas	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Hoja de recolección de datos	Medidas de tendencia central

Peso	Con	Magnitud de la atracción gravitacional sobre la masa, medible en kilogramos y gramos.	Cuantitativa continua	Kilogramos / gramos	Hoja de recolección de datos	Medidas de tendencia central
Talla	Con	Longitud del cuerpo desde la planta de los pies hasta la crisma craneal, medible en metros y centímetros.	Cuantitativa continua	Metros / centímetros	Hoja de recolección de datos	Medidas de tendencia central
Índice de Masa Corporal:	Con	Razón del peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros y fracciones (cms)	Cuantitativa continua	Clasificación internacional	Hoja de recolección de datos	Medidas de tendencia central

RESULTADOS

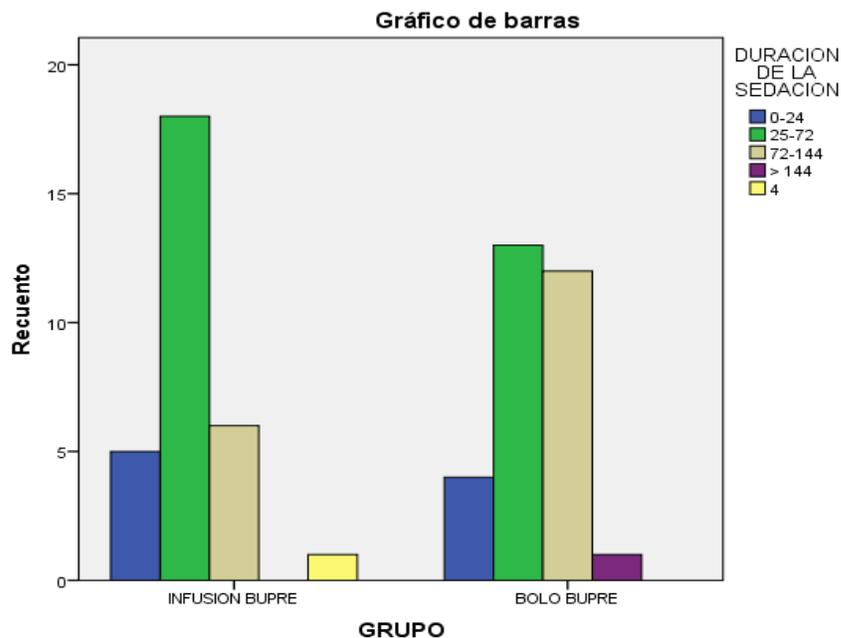
En los hospitales General de la Villa y General Balbuena de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, se incluyeron en el presente estudio un total de 60 pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, los cuáles fueron divididos en 2 grupos, asignados de manera aleatoria.

De los 60 pacientes que ingresaron al estudio los pacientes del grupo 1 recibieron buprenorfina en infusión continua, asociada a midazolam como esquema de sedación, los pacientes del grupo 2 recibieron buprenorfina en bolos igualmente asociada a midazolam como esquema de sedación.

Duración de la sedación

Los pacientes del grupo 1 tuvieron una media de 53.5 días de sedación y los pacientes del grupo 2 tuvieron una media con 58 días de sedación, de los pacientes del grupo 1 seis pacientes presentaron una sedación mayor a 72 hrs, mientras que de los pacientes del grupo 2 doce pacientes presentaron una sedación mayor a 72 hrs, lo cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa con una p (0.026) (Figura 1).

FIGURA 1. DURACION DE LA SEDACION (HRS)



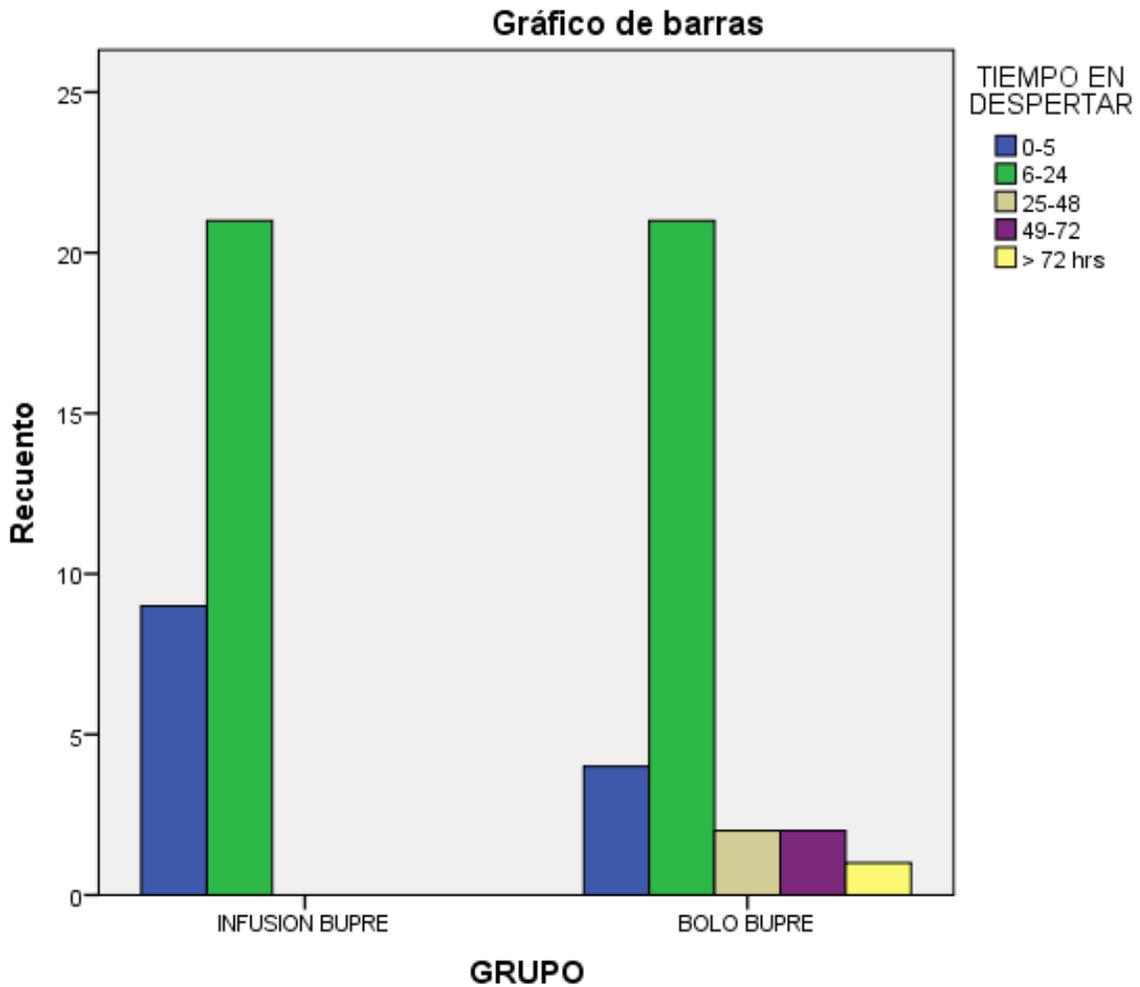
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p= 0.026$, IC 95% con prueba T Student.

TIEMPO EN DESPERTAR

La duración del tiempo en despertar en los pacientes del grupo 1 fue un mínimo de 0 hrs, un máximo de 20, una media de 8.3 hrs y una desviación estándar de 5.41, en el grupo 2 fue un mínimo de 3 hrs, un máximo de 96, una media de 18.63 hrs y una desviación estándar de 20.8 hrs con $p=0.014$. (Figura 2)

FIGURA 2. TIEMPO EN DESPERTAR



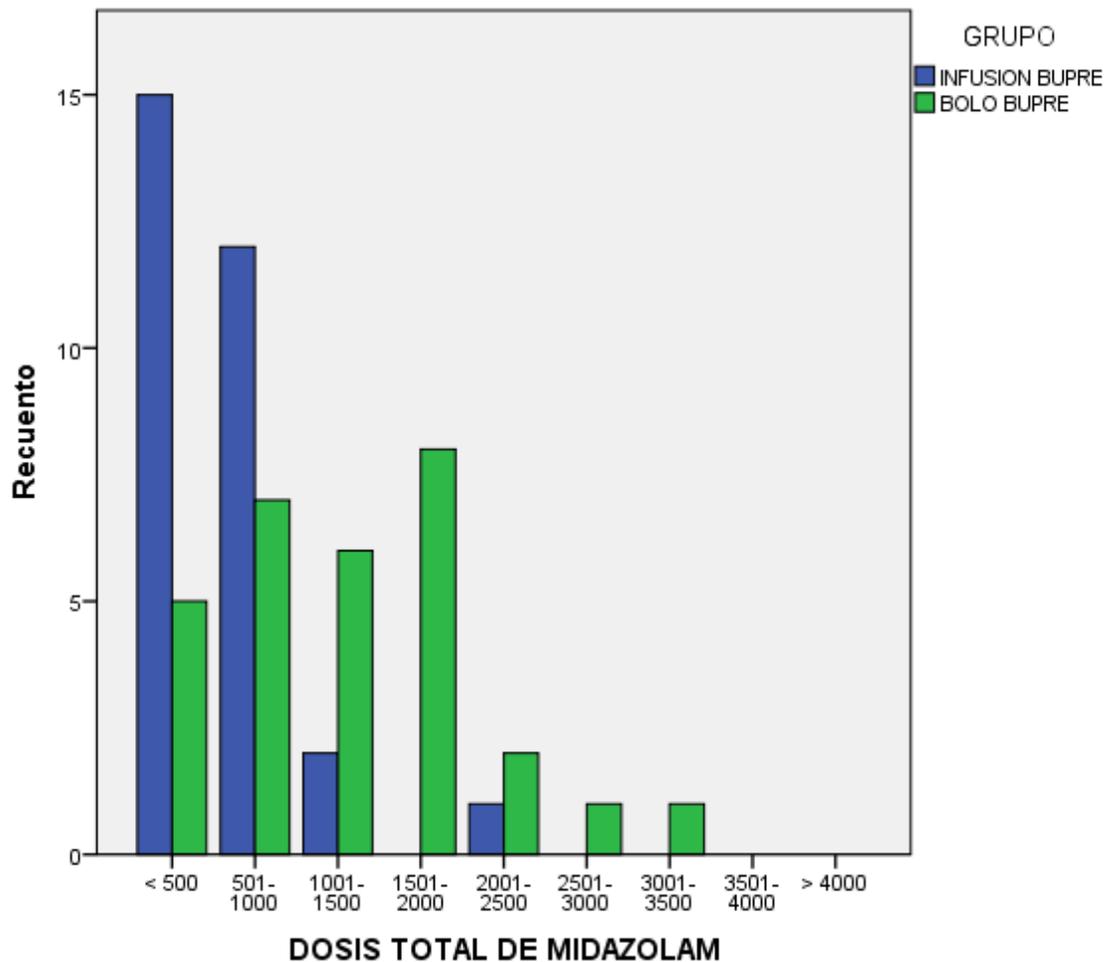
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p=0.014$, IC 95% con prueba T Student

DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM

La dosis total de midazolam se dividió de la siguiente forma, en el grupo 1 se administró una dosis mínima de 100 mg, máxima de 2390 mg y media de 582.6 mg/dL, en el grupo 2 se administró una dosis mínima de 255 mg, máxima de 3360 mg y media de 1344.40 mg dL, lo que presentó una reducción estadísticamente significativa de dosis total administrado de midazolam en el grupo 1, $p=0.048$ (Figura 3)

FIGURA 3. DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM POR GRUPOS



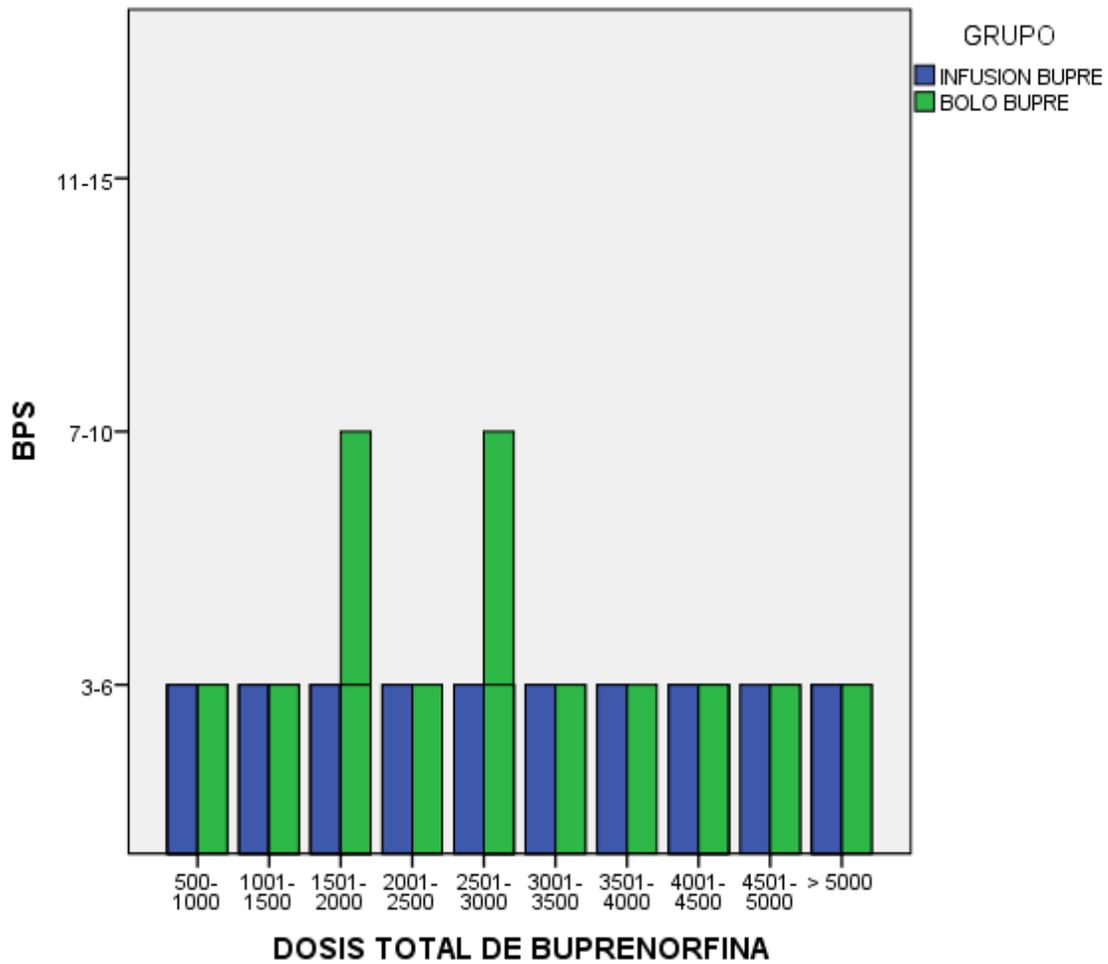
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p=0.048$, IC 95% con prueba T Student

Relación entre analgesia y dosis de buprenorfina

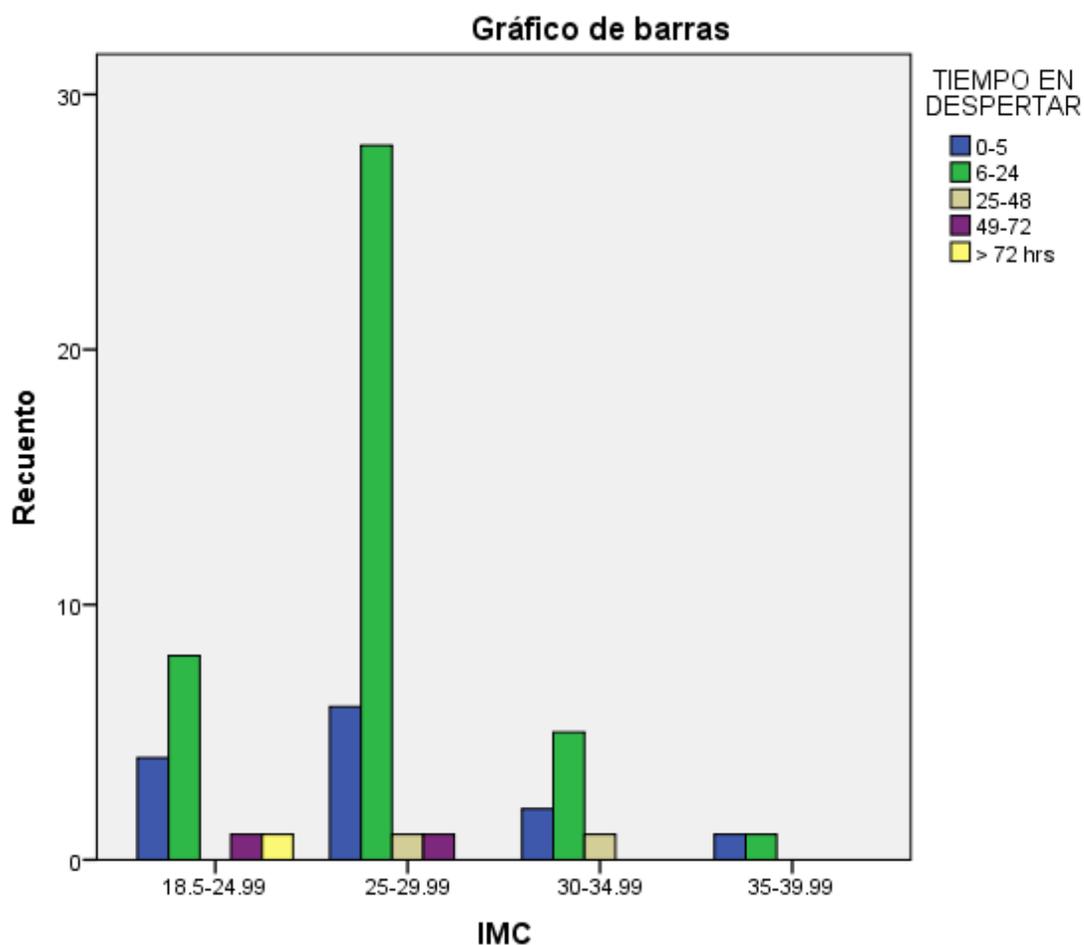
Los dos grupos de pacientes presentaron niveles de analgesia similares, sin variaciones importantes del BPS respecto a las dosis totales de buprenorfina $p= 0.758$; sin embargo 2 pacientes del grupo 2 presentaron un BPS entre 7 y 10, mientras que todos los pacientes del grupo 1 presentaron un nivel de BPS menor a 6 puntos, con una diferencia estadística de $p= 0.036$ (Figura 4)

FIGURA 4. RELACION ENTRE RASS Y DOSIS TOTAL DE BUPRENORFINA



En cuanto su relación entre el Índice de Masa Corporal y el tiempo en despertar en el grupo 1 se obtuvo un IMC mínimo de 19.61, un máximo de 37.9 y una desviación estándar de 4.09. Para el grupo 2 se obtuvo IMC mínimo de 21.25 un máximo de 33.96 y una desviación estándar de 3.06. El IMC por intervalo de horas se distribuyó de la manera como se muestra a continuación, sin que se presentara una relación estadística, con una $p= 0.236$ (Figura 5)

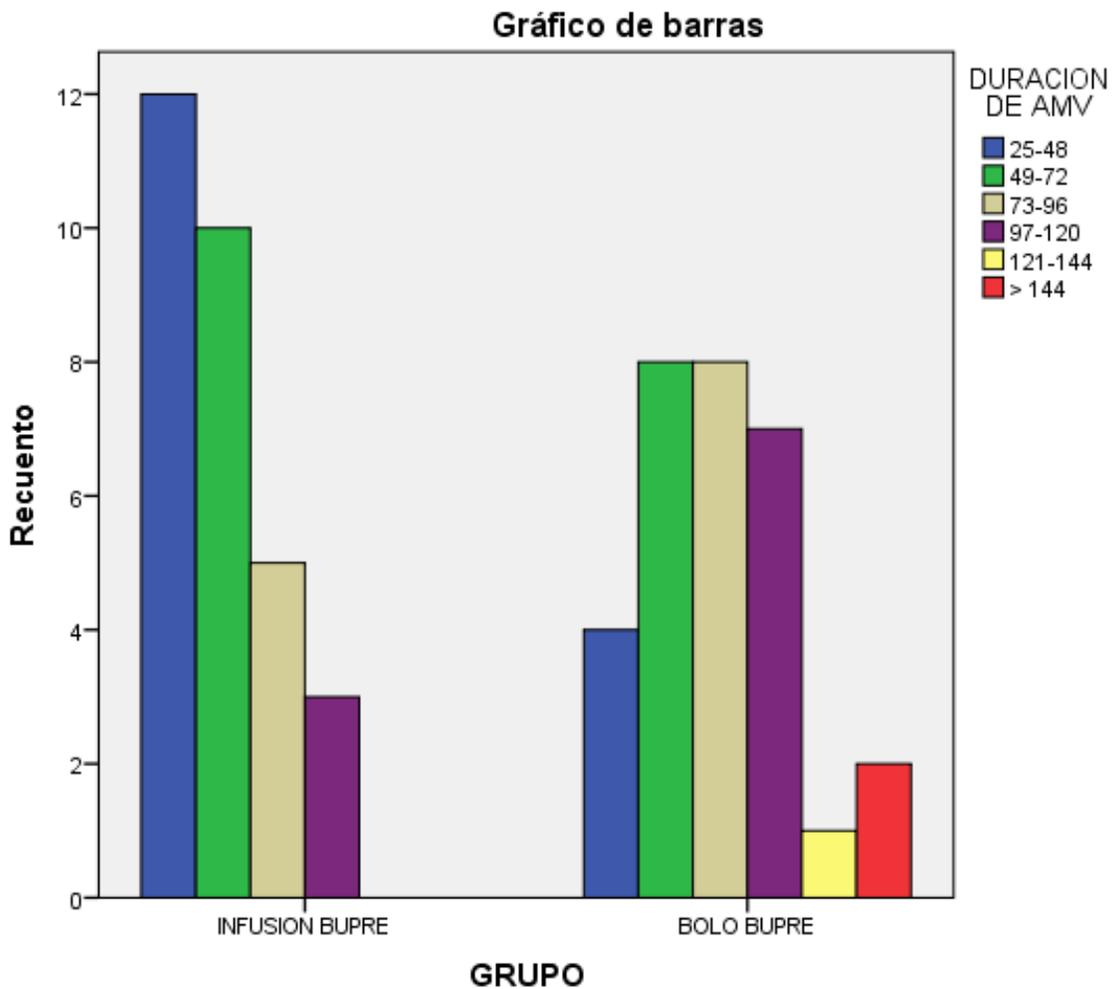
FIGURA 5. TIEMPO EN DESPERTAR EN RELACION AL IMC



DURACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Los pacientes del grupo 1 requirieron ventilación mecánica en promedio de 58.33 horas, mientras que los pacientes del grupo 2 requirieron de 89 horas en promedio la cual tuvo una diferencia significativa con una p (0.003) Del grupo 1; 22 pacientes requirieron menos de 72 hrs de ventilación mecánica, 5 hasta 96 hrs y tres pacientes hasta 120 hrs, mientras que del grupo 2; 12 pacientes requirieron menos de 72 hrs de sedación, 8 pacientes hasta 96 hrs, 7 pacientes hasta 120 hrs, 1 paciente hasta 144 hrs y 2 pacientes más de 144 hrs de ventilación mecánica, relevancia estadística con una; $p= 0.003$, IC 95% con prueba T Student (Figura 6)

FIGURA 6. DURACION DE VENTILACION MECANICA



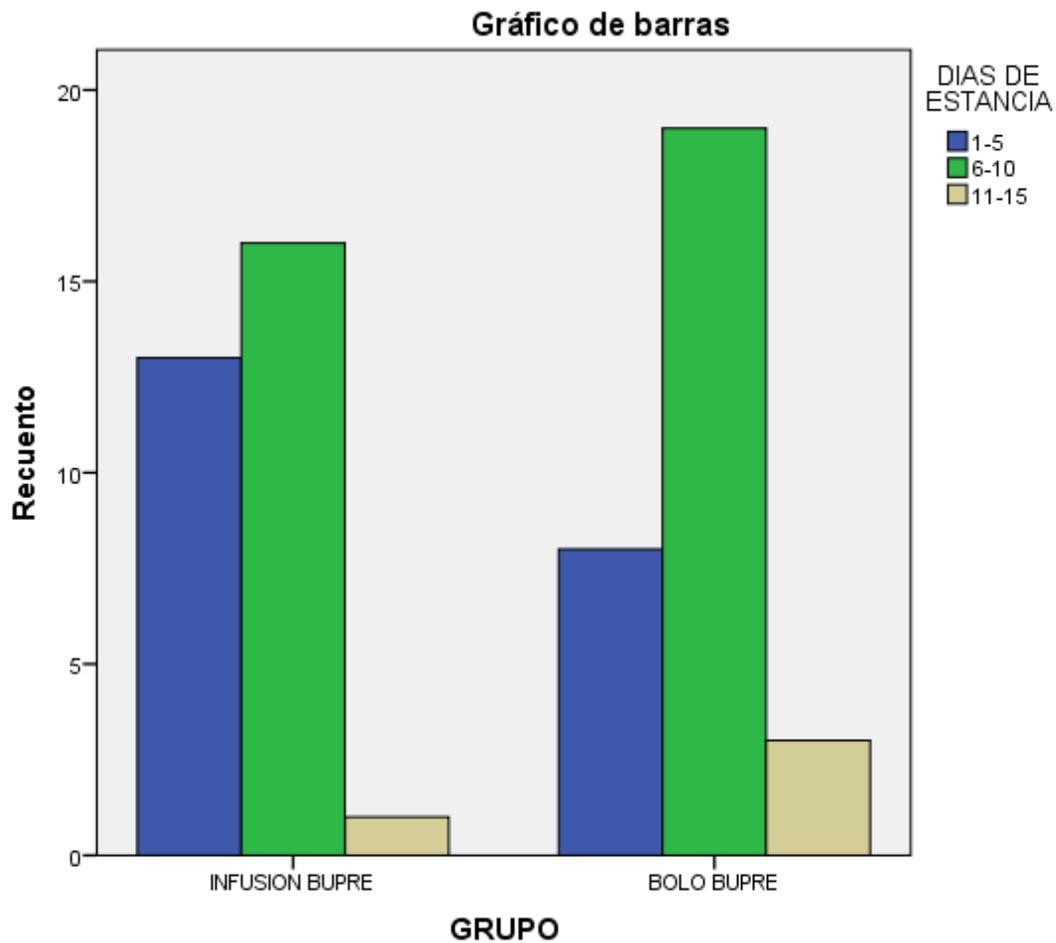
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p= 0.003$, IC 95% con prueba T Student

Tiempo de estancia en UCI

En el grupo 1 los días de estancia que se obtuvieron fueron un mínimo de 3, un máximo de 10, con una media de 5.7 días y una desviación estándar de 1.66, en el grupo 2 los días de estancia que se obtuvieron fueron un mínimo de 3, un máximo de 14 con una media de 6.93 y una desviación estándar de 2.37; $p= 0.122$. Respecto a la relación entre la dosis total de midazolam y los días de estancia se encontró que existe una relación lineal directa entre la dosis total y los días de estancia en UCI, con aumento en el tiempo de estancia para dosis mayores de 1500 mg con una $p: 0.017$, IC 95%. (Figura 7)

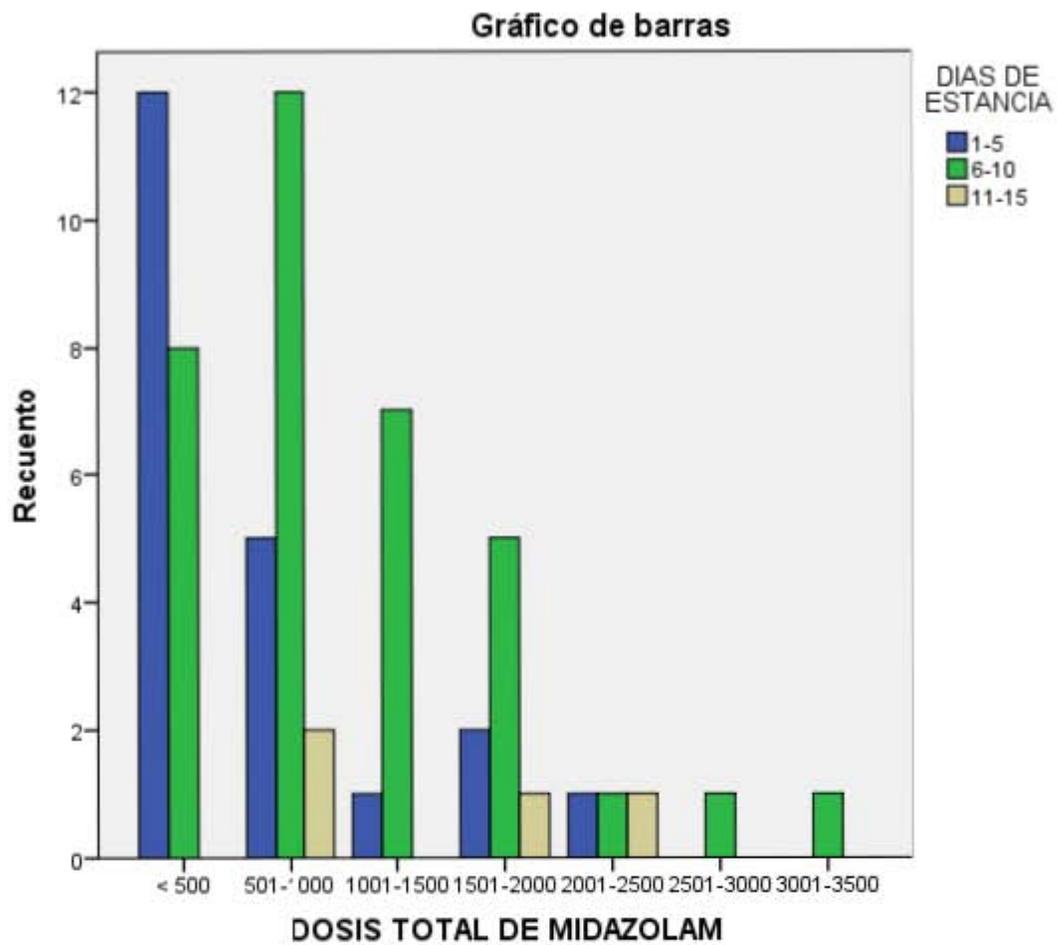
FIGURA 7. TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI



FUENTE: Hoja de recolección de datos.

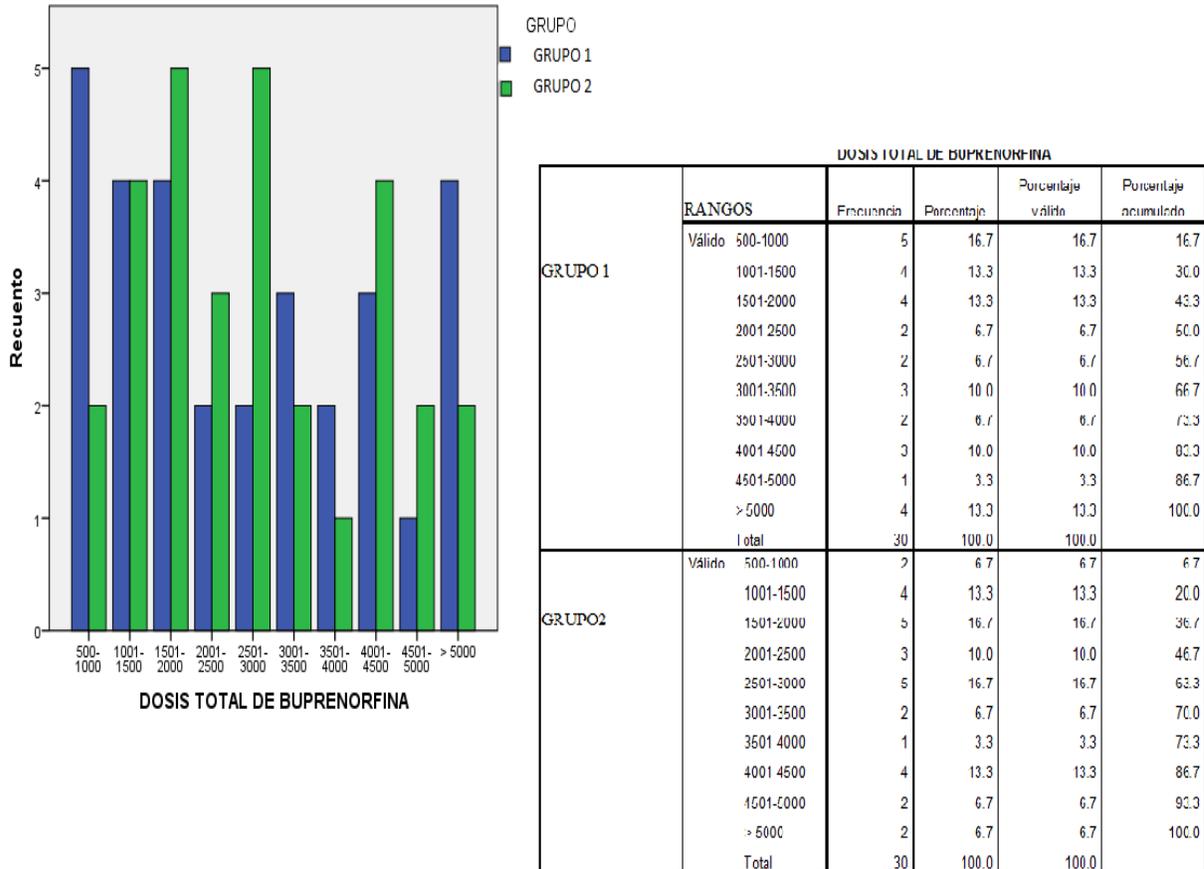
* p calculada con χ^2 ; $p= 0.122$, IC 95% con prueba T Student

FIGURA 8. DIAS DE ESTANCIA VS DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM



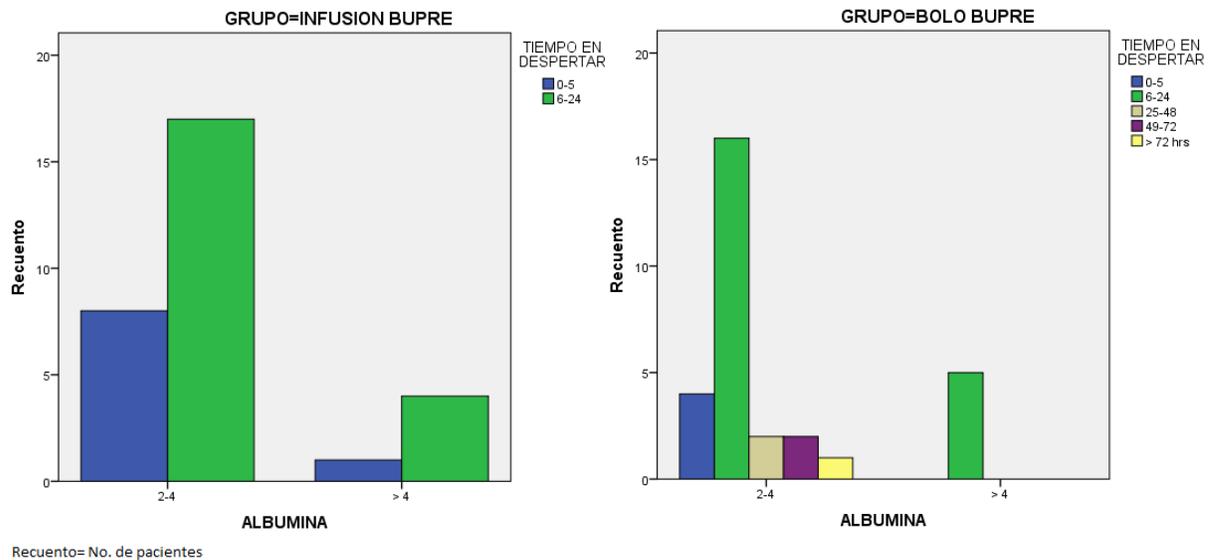
En cuanto a la dosis total de buprenorfina se encontraron los siguientes valores, para el grupo 1 se encontró una dosis mínima de 900 mcg, una máxima de 6000 mcg y una media de 2850 mcg con una variación estándar de 1710, en el grupo 2 la dosis mínima fue de 600 mcg, la máxima de 6000 mcg y la media de 2835 mcg (Figura 9)

FIGURA 9. DOSIS TOTAL DE BUPRENORFINA



Con relación a los niveles de albúmina sérica y el tiempo en despertar, se obtuvieron los siguientes resultados. Del grupo 1; 8 pacientes con albúmina menor a 4 g/dL presentaron un tiempo en despertar entre 0-5 hrs y 17 pacientes entre 6-24 hrs, de los pacientes con albúmina mayor a 4 g/dL 1 paciente presentó un despertar entre 0-5 hrs y 4 pacientes entre 6-24 hrs. De los pacientes del grupo 2 aquellos con albúmina de 2 a 4 g/dL; 4 presentaron un tiempo en despertar entre 0-5 hrs, 16 pacientes entre 6-24 hrs, 2 pacientes entre 25-48 hrs 2 pacientes entre 49-72 hrs y un paciente más de 72 hrs. De los pacientes con albúmina mayor a 4 g/dL ningún paciente presentó un despertar entre 0-5 hrs y 5 pacientes entre 6-24 hrs, como se observa en la figura 9. La relación entre nivel de albúmina y tiempo en despertar no tuvo relevancia estadística $p= 0.286$, sin embargo si existe una relación entre el nivel de albúmina y el tiempo en despertar respecto a la manera que es administrada la buprenorfina ya que en el grupo de infusión continua ningún paciente presentó un tiempo en despertar mayor a 24 hrs, con una significancia estadística $p= 0.025$ (figura 10)

FIGURA 10. NIVEL DE ALBUMINA Y TIEMPO EN DESPERTAR



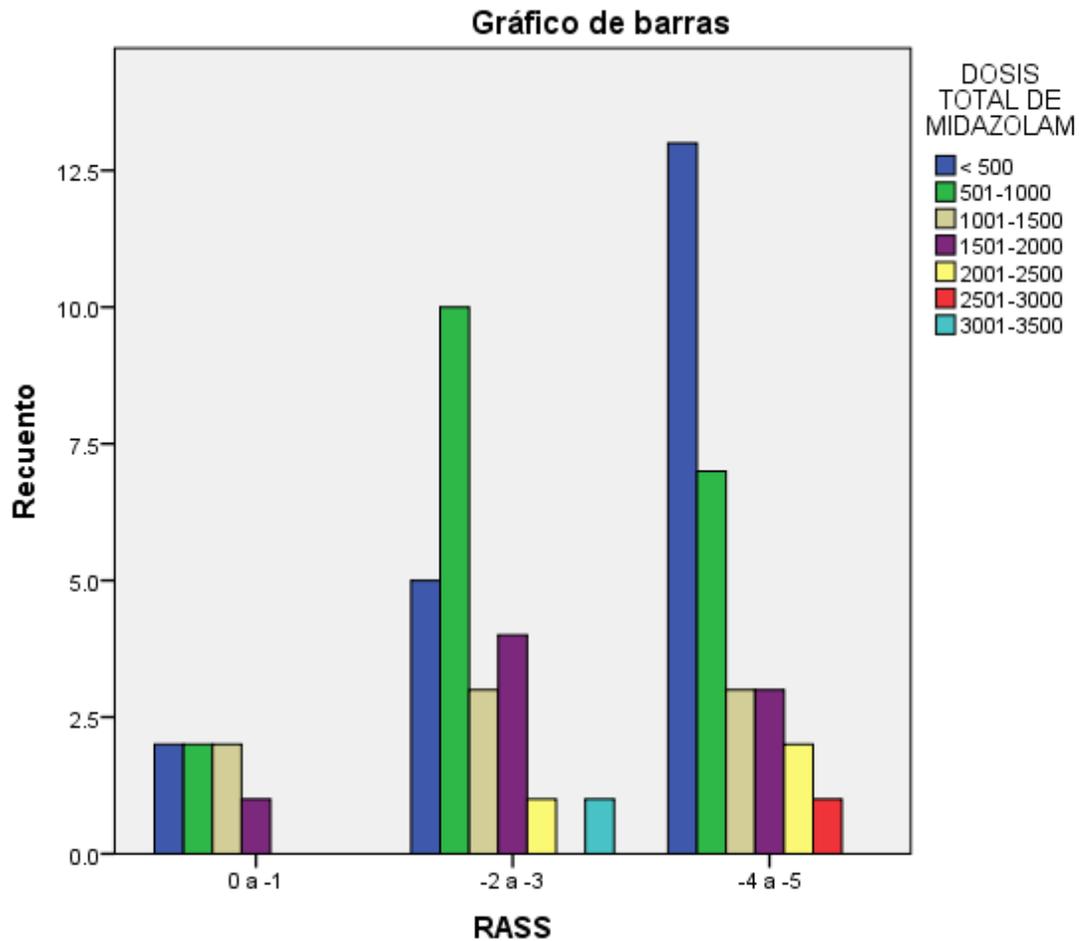
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p= 0.025$, IC 95% con prueba T Student

Nivel de sedación (escala RASS)

Respecto al nivel de sedación alcanzado en los pacientes del grupo 1 el RASS mínimo fue de -3, el RASS máximo de -5 con una media de -4 y una desviación estándar de 0.71, el grupo 2 presentó un RASS mínimo fue de -1, RASS máximo de -4 con una media de -3 y una desviación estándar de 1.10 (Figura 10). El nivel de RASS alcanzado no tuvo una relación lineal con las dosis totales de midazolam administrados $p= 0.291$ (Figura 11)

FIGURA 11. DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM Y RASS ALCANZADO



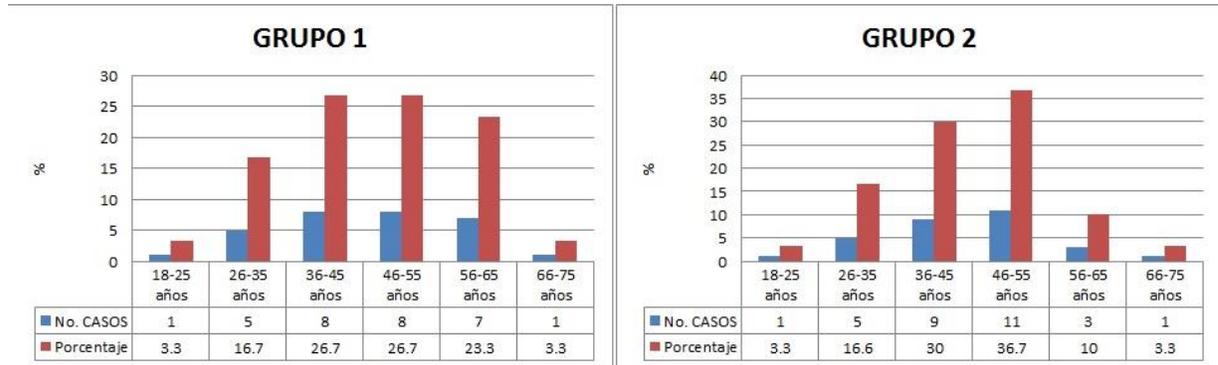
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p= 0.291$, IC 95% con prueba T Student

GRUPOS ETARIOS

La edad media del grupo 1 fue de 40.3 ± 14 años, con un mínimo de 18 años y un máximo de 65 años de edad. La edad media del grupo 2 fue de 44.4 ± 14 años, con un mínimo de 18 años y un máximo de 65 años de edad. (Figura 12)

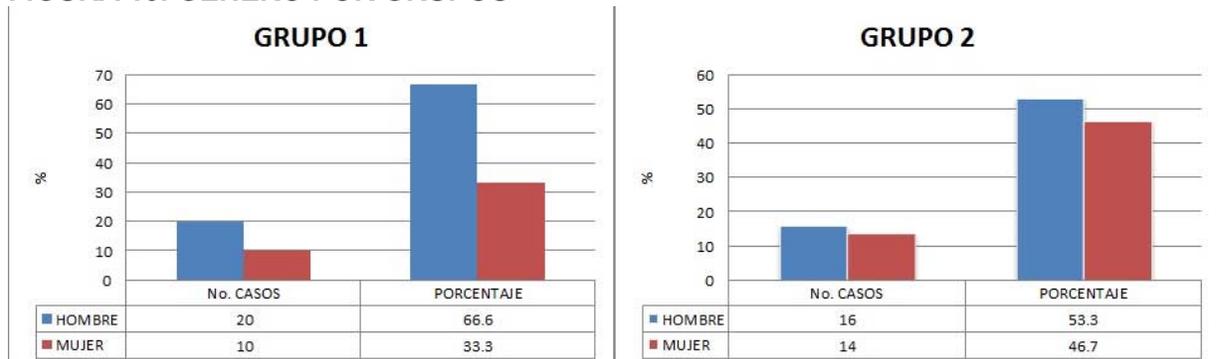
FIGURA 12. EDADES POR GRUPOS



GENERO

En cuanto al género, para el grupo 1 los pacientes de sexo femenino fueron 10 que corresponden al 33.3%, mientras del género masculino fueron 20 pacientes que corresponden al 66.6% del total de la población. Para el grupo 2 fueron 14 del sexo femenino que corresponden al 46.7%, mientras del género masculino fueron 16 pacientes que corresponden al 53.3% del total de la población (Figura 13)

FIGURA 13. GENERO POR GRUPOS



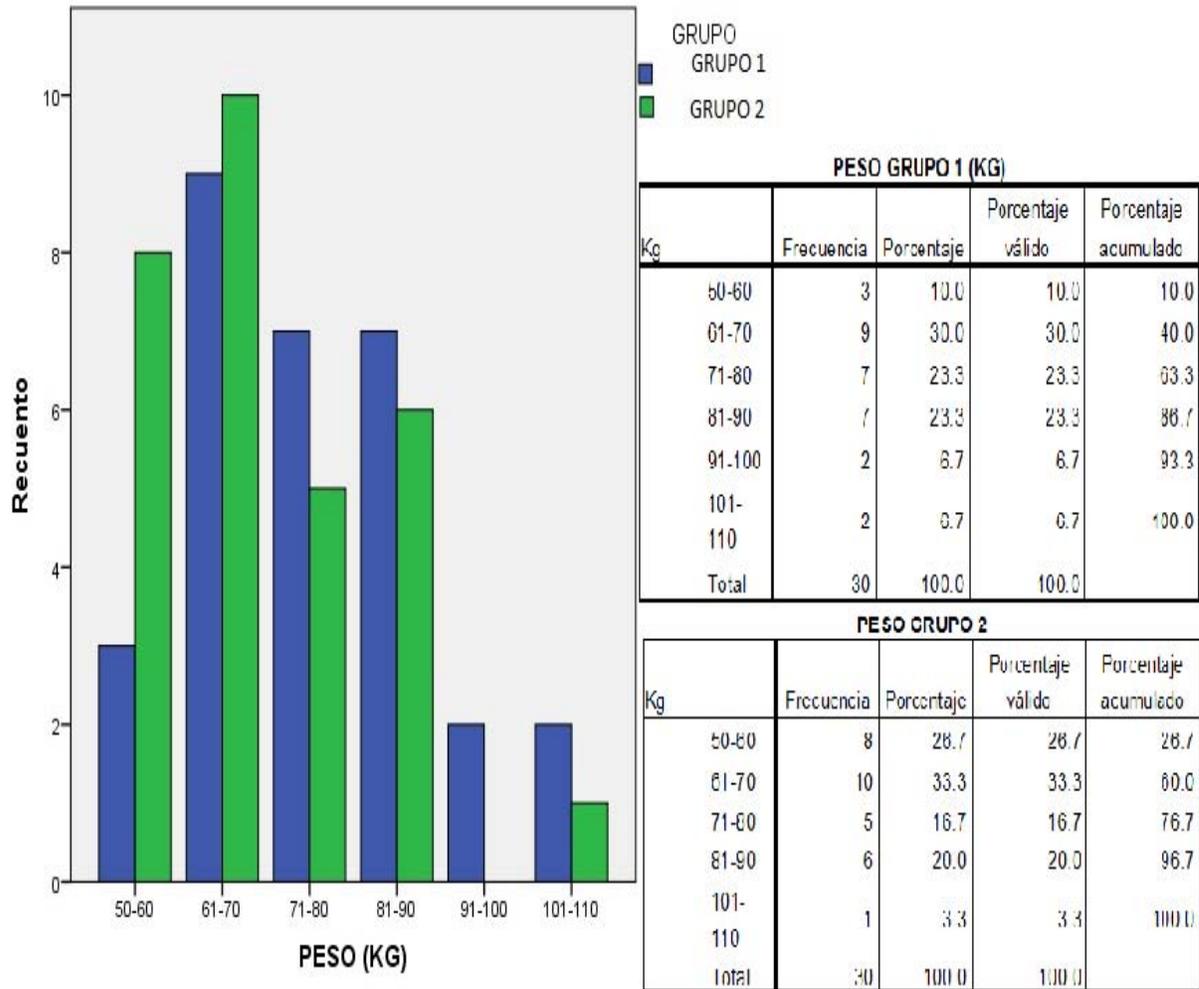
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

**p* calculada con χ^2 ; *p*= 0.125, IC 95% con prueba T Student

PESO

En cuanto al peso en el grupo 1 se presentó un mínimo de 55 kg y un máximo de 106 kg, con una media de 76.3 kg y una desviación estándar de 13.19, el grupo 2 se presentó un peso mínimo de 51 kg y un máximo de 102 kg, con una media de 70.3 kg y una desviación estándar de 12.087, sin diferencia estadísticamente significativa. (Figura 14)

FIGURA 14. PESO DE LOS PACIENTES



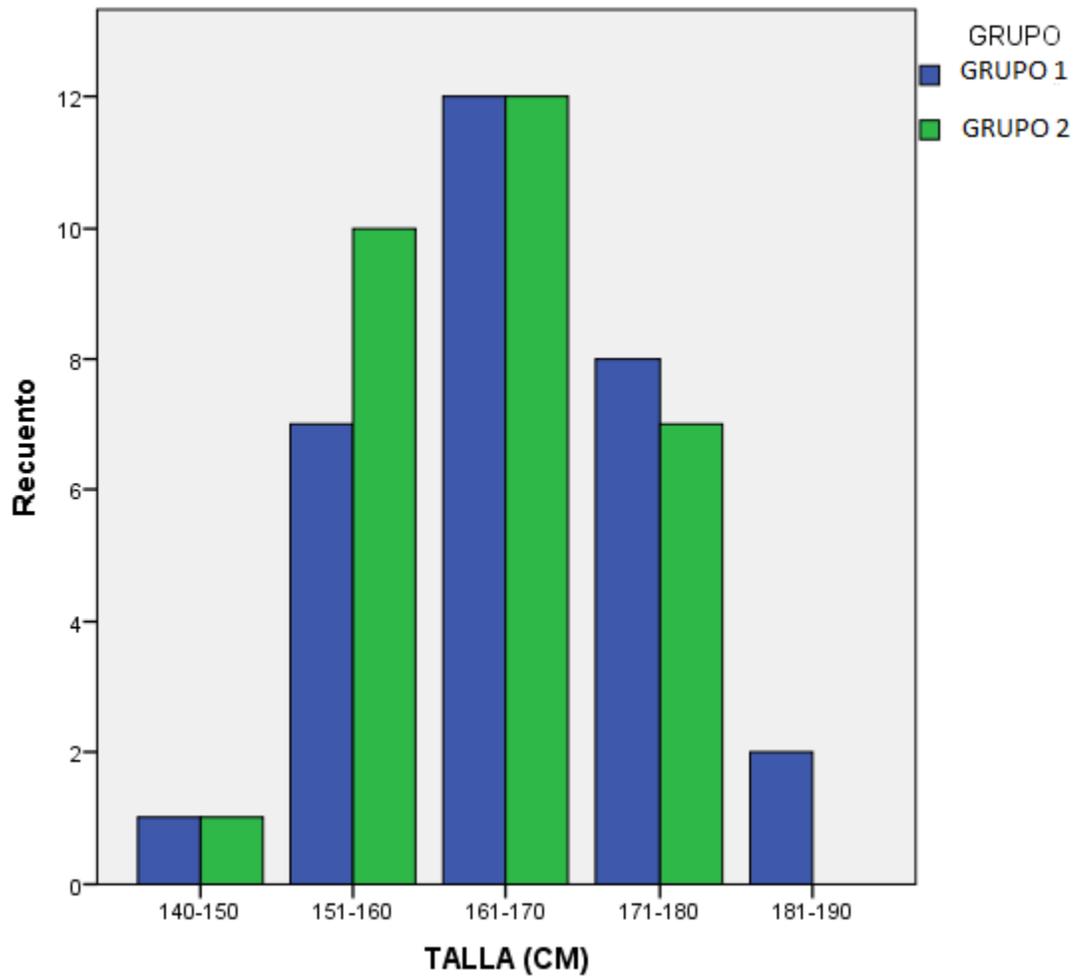
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

* p calculada con χ^2 ; $p= 0.018$, IC 95% con prueba T Student

Talla

En cuanto a la talla en el grupo 1 se presentó un mínimo de 149 cm y un máximo de 186 cm, con una media de 166 cm y una desviación estándar de 8.46. En el grupo 2 se presentó una talla mínima de 149 cm y un máximo de 180 cm, con una media de 164 cm y una desviación estándar de 8.43. No se encontró diferencia significativa entre los dos grupos, con relevancia estadística $p=0.05$ (Figura 15)

FIGURA 15. TALLA DE LOS PACIENTES



De los diagnósticos de ingreso en los pacientes que participaron en el estudio, los más frecuentes fueron la pancreatitis, el choque hipovolémicos y la sepsis abdominal, con el 10% cada uno. Se dividen por grupo como se muestra en cuadros 1 y 2

CUADRO 1. DIAGNOSTICOS DE INGRESO PACIENTES DEL GRUPO 1

DIAGNOSTICO	Frecuencia	Porcentaje
intoxicacion por solventes	1	3
Trauma de tòrax	2	6.1
HPAF en tòrax	1	3
Angina de Ludwing	2	6.1
Pancreatitis	2	6.1
Trauma multiple	3	9.1
sepsis abdominal	3	9.1
Neumonía de la comunidad	2	6.1
choque hipovolémico	2	6.1
Influenza	2	6.1
cetoacidosis	2	6.1
choque séptico	2	6.1
HPAF en tòrax y abdomen	1	3
TEP	2	6.1
IAM	1	3
Intoxicación por cocaína	1	3
Herida penetrante de abdomen	1	3
Total	30	100

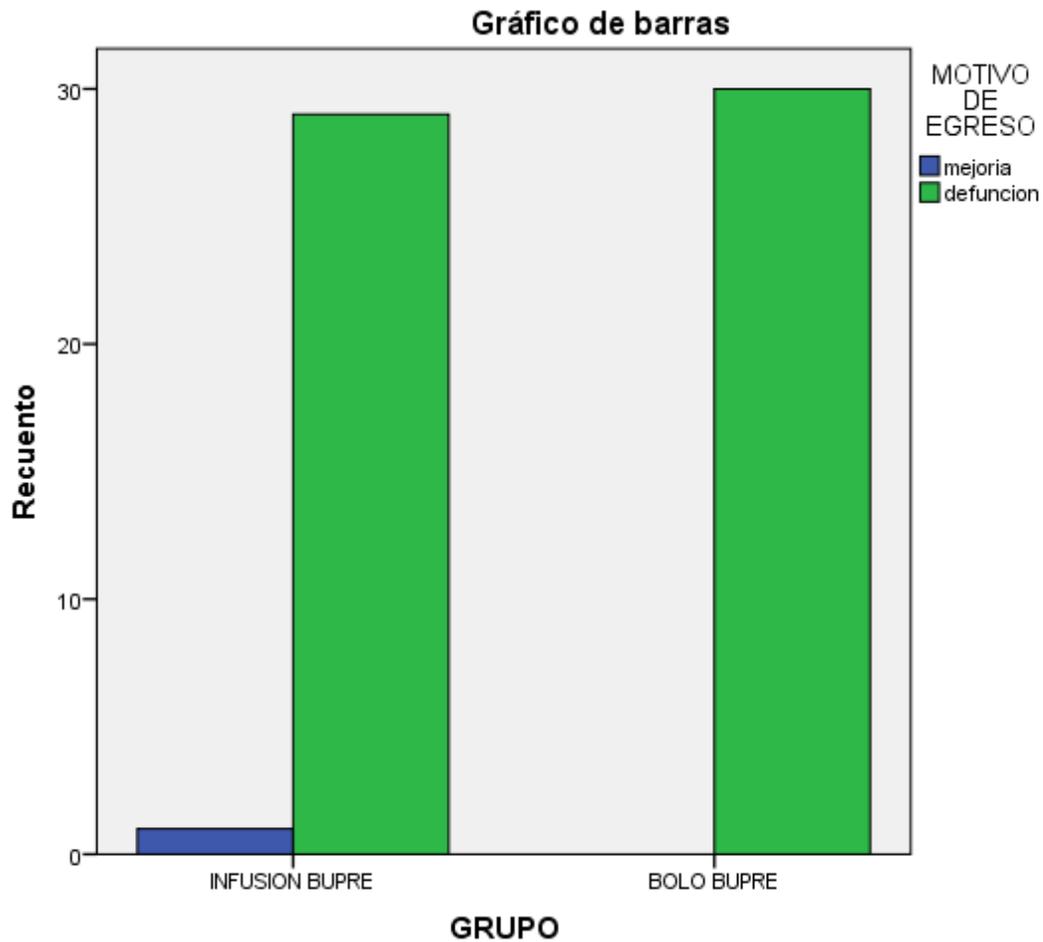
CUADRO 2. DIAGNOSTICOS DE INGRESO PACIENTES DEL GRUPO 2

DIAGNOSTICO	Frecuencia	Porcentaje
intoxicacion por solventes	1	3
Trauma de tòrax	2	6.1
HPAF en tòrax	1	3
Angina de Ludwing	1	3
Pancreatitis	4	12.1
Trauma multiple	2	6.1
sepsis abdominal	3	9.1
Neumonía de la comunidad	2	6.1
choque hipovolémico	4	12.1
cetoacidosis	1	3
choque séptico	2	6.1
HPAF en tòrax y abdomen	2	6.1
TEP	1	3
IAM	2	6.1
Herida penetrante de abdomen	2	6.1
Total	30	100

Motivo de egreso

En el grupo 1 el motivo de egreso en 29 pacientes fue por mejoría y 1 egreso por defunción, en el grupo 2 los 30 pacientes fueron dados de alta por mejoría, por lo que no hubo relevancia estadística $p=0.313$. (Figura 16)

FIGURA 16. MOTIVO DE EGRESO POR GRUPOS



DISCUSIÓN

El uso de sedantes y analgésicos en pacientes críticos en ventilación mecánica es necesario para reducir el consumo de oxígeno, facilitar la administración de la ventilación mecánica y propiciar el confort de los pacientes². Las necesidades de sedación en los pacientes con ventilación mecánica varían ampliamente entre paciente y paciente. Estos pacientes presentan frecuentemente acumulación de drogas en el organismo y por ende, un efecto prolongado de la sedación, además de otras variables importantes a considerar que se relacionan con el efecto de los medicamentos a nivel hepático, renal, interacción de medicamentos, hipoproteinemia y shock³. Los medicamentos utilizados en este contexto son extremadamente potentes, los clínicos deben tener mayor conciencia de los efectos prolongados de estos medicamentos y para ello emplear estrategias que permitan maximizar los beneficios y reducir los riesgos⁴.

La incidencia de retraso en el despertar varía de acuerdo al tipo de Unidad de que se trata, siendo mayor en las unidades neurológicas y varía también de acuerdo a la definición empleada; en el presente estudio, en las UCIS polivalentes de los hospitales generales La villa y Balbuena se toma la definición de la SEMICYUC que establece como sedación prolongada aquella de más de 72 hrs, encontrándose con que 18 de 60 pacientes, 6 del grupo 1 y 12 del grupo 2 presentaron sedación prolongada representando un 30%, lo que está acorde a la literatura mundial que la sitúa en cifras del 20 hasta el 50% de los casos⁴ y asociándose en mayor medida con sedación profunda y forma continua de administración de la sedación, traduciéndose en una prolongación del tiempo de conexión a ventilador y por ende a un aumento de días de ocupación de camas de UCI, mayores tasas de re-intubación y de falla sistémica general⁵.

Debido a la variabilidad de la práctica clínica no se cuenta con guías de consenso para la sedación y analgesia de los pacientes en la UCI. Es sabido que no existe un nivel de sedación o un fármaco único estándar para todos los pacientes⁶. En diversos estudios cuyo objetivo ha sido era evaluar la eficacia y los daños del Propofol v/s Midazolam mostró un destete más rápido de la VM con el uso de Propofol; éste medicamento tiene efectos adversos como dolor en el sitio de inyección, hipotensión arterial, bradicardia y bacteriemia. Los datos de tiempo de estadía en UCI, costos asociados y mortalidad fueron poco reportados. Las conclusiones de esta revisión apuntan hacia una duración mayor de la sedación con el uso de propofol, siendo mejor en el paciente agitado, sin diferencias estadísticamente significativas en el destete de la VM con Midazolam. Los resultados, en general, son poco claros y se necesitan estudios de sedación en pacientes de alto riesgo (por

ej. Disfunción múltiple), a largo plazo sobre estadía en UCI y mortalidad, que incluyan la respectiva evaluación de los costos asociados⁷.

El retraso en el despertar de la sedación es un problema que conlleva mayor morbimortalidad en pacientes críticos, por lo cual es muy importante el utilizar protocolos de sedación que se adapten a las condiciones particulares de este tipo de pacientes eligiendo adecuadamente el tipo de fármacos que se utilizan en la sedación, durante el tiempo que los pacientes requieren estar sedados para disminuir las dosis totales de los fármacos así como decidir si será administración continua o intermitente de la sedación; considerando circunstancias propias de los pacientes, como alteraciones en los volúmenes de distribución, compromiso de la perfusión tisular, con lo que se alteran las concentraciones de los fármacos en los tejidos, problemas para la depuración y eliminación de los fármacos, debidas a fallas hepática y renal que son frecuentes en los pacientes críticos o alteraciones en la cantidad de fármaco libre disponible en plasma como en la hipoalbuminemia, con lo que se hace impredecible el tiempo de eliminación del fármaco en un modelo tricompartmental, y por lo tanto no se pueden emplear los mismos algoritmos farmacológicos de los pacientes no críticos..

Uno de los principales factores para retraso en el despertar que se reportan en la literatura mundial es la presencia de hipoalbuminemia, ya que por su cantidad en el plasma ésta es la principal proteína a la que se fijan la mayoría de los sedantes e hipnóticos, y al encontrarse disminuidos sus valores, una mayor fracción de fármaco libre podría penetrar a otros tejidos y distribuirse en ellos, saturándolos de fármaco libre que una vez volviendo a entrar al espacio intravascular cuando nosotros hayamos interrumpido la sedación, provocarán resedación en el paciente, con el consiguiente retraso para emerger de la sedación¹⁷. En nuestro estudio no se encontró una correlación directa entre los niveles de hipoalbuminemia y el tiempo en el despertar, sin embargo si se observó una correlación directa entre la hipoalbuminemia y el modo de administración de la buprenorfina, con disminución del tiempo en despertar en aquellos pacientes que recibieron infusión continua versus bolos, probablemente porque la infusión continua presenta concentraciones plasmáticas más estables, sin los grandes picos de concentración plasmática que se presenta cuando se administran los bolos, con lo que disminuiría la saturación tisular con fármaco libre. Por lo mismo presenta una analgesia más profunda y constante, sin que observáramos aumento en el tiempo del retiro de la ventilación mecánica ni del tiempo de estancia en UCI.

CONCLUSIONES

Se determinó que la sedación con midazolam y buprenorfina en infusión continua produce mejor analgesia de acuerdo a los puntajes de BPS con una diferencia estadística de $p=0.036$.

Los pacientes del grupo 1 presentaron un despertar más rápido comparados con los pacientes del grupo 2. El grupo obtuvo un promedio de despertar de 8.3 hrs y el grupo 2 una media de 18.63 hrs con $p=0.014$.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las dosis de buprenorfina por grupo, para la buprenorfina, en el grupo 1 se encontró una dosis mínima de 900 mcg, una máxima de 6000 mcg y una media de 2850 mcg, en el grupo 2 la dosis mínima fue de 600 mcg, la máxima de 6000 mcg y la media de 2835 mcg.

Las dosis totales de midazolam administradas fueron significativamente menores en el grupo 1 en donde se administró una dosis mínima de 100 mg, máxima de 2390 mg y media de 582.6 mg/dL, mientras en el grupo 2 se administró una dosis mínima de 255 mg, máxima de 3360 mg y media de 1344.40 mg dL, $p=0.048$.

En el grupo 1 se obtuvo un IMC mínimo de 19.61, un máximo de 37.9; para el grupo 2 se obtuvo IMC mínimo de 21.25 un máximo de 33.96, sin que se presentara una relación estadística, con una $p=0.236$

La relación entre nivel de albúmina y tiempo en despertar no tuvo relevancia estadística $p=0.286$, sin embargo si existe una relación entre el nivel de albúmina y el tiempo en despertar respecto a la manera que es administrada la buprenorfina ya que en el grupo de infusión continua ningún paciente presentó un tiempo en despertar mayor a 24 hrs, con una significancia estadística $p=0.025$

Los pacientes del grupo 1 requirieron ventilación mecánica en promedio de 58.33 horas, mientras que los pacientes del grupo 2 requirieron un promedio de 89 horas en promedio la cual tuvo una diferencia significativa con una $p(0.003)$.

Existe una relación lineal directa entre la dosis total administrada de midazolam y los días de estancia en UCI, con aumento en el tiempo de estancia para dosis mayores de 1500 mg con una $p:0.017$, IC 95%

PROPUESTA

Como sabemos, el retardo en el despertar es un problema que se presenta con frecuencia en el paciente crítico, por lo que es necesario realizar y proponer medidas para prevenir la sedación muy profunda, evitar acumulación de metabolitos activos de fármacos sedantes y opioides y evitar interacciones farmacológicas deletéreas para el paciente.

Es necesario utilizar protocolos de sedación bien establecidos, con medicamentos de vida media corta, que presentes pocos o ningún metabolito activo y que a su vez sea hemodinámicamente estable, ya que muchos pacientes críticos presentan inestabilidad hemodinámica; por lo que recomendamos la utilización de este protocolo para mantener adecuado acoplamiento de la ventilación mecánica a pacientes críticos no neurológicos, manteniendo una monitorización clínica de profundidad de la sedación con la escala de RASS a fin de mantenerse en la meta de un RASS entre 0 y -2 que nos garanticen un nivel de confort adecuado para el paciente sin llegar a la sobresedación, y que se instituya la administración de buprenorfina en infusión continua como estrategia de disminución de la dosis total de midazolam y a su vez nos garantice un adecuado nivel de analgesia, el cual deberá ser monitorizado con una escala apropiada para pacientes sedados, como puede ser la escala BPS.

Dado que los pacientes neurológicos y pacientes que requieren parámetros elevados de la ventilación mecánica fueron excluidos del presente estudio, es recomendable que se realicen estudios de mayor amplitud y con un número mayor de pacientes, de patologías más diversas para tener una mayor profundidad del conocimiento adquirido. Así mismo es recomendable que se hicieran estudios comparativos acerca de costo beneficio y mortalidad entre este y otros protocolos de sedación para tener una idea integral acerca de su trascendencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ajit Vigg principles and practice of sedation in intensive care unit (ICU) *Apollo Medicine*, Vol. 8, No. 1, March 2011
2. Stephen Butler. Buprenorphine—Clinically useful but often misunderstood *Scandinavian Journal of Pain* 4 (2013) 148–152
3. Mark O'Connor, Tracey Bucknall and Elizabeth Manias. Sedation Management in Australian and New Zealand Intensive Care Units: Doctors' and Nurses' Practices and Opinions *Am J Crit Care* 2010;19:285-295
4. Rioko Kimiko Sakata, TSA. Analgesia y Sedación en Unidad de Cuidados intensivos *Rev Bras Anesthesiol* 2010; 60: 6: 360-365
5. T. Muñoz-Martínez Daily interruption of sedation: Always a quality indicator? *Med Intensiva*. 2012;36(4):288---293
6. Melissa A. Miller BSN, MD, MSa, Emily A. Bosk MSWb, Theodore J. Iwashyna MD, PhDa,, Sarah L. Krein PhD, RNC Implementation challenges in the intensive care unit: The why, who, and how of daily interruption of sedation *Journal of Critical Care* (2012) 27, 218.e1–218.e7
7. Maged A. Tanios MD, MPHa, Marjolein de Wit MD, MSb, Scott K. Epstein MD. Perceived barriers to the use of sedation protocols and daily sedation interruption: A multidisciplinary survey *Journal of Critical Care* (2009) 24, 66–73
8. Russel J. Roberts PharmDa, Marjolein de Wit MD, MS *Journal of Critical Care* (2010) 25, 660.e1–660.e7
9. M. Thuong Quels sont les outils d'évaluation de la sédation et de l'analgésie ? Sedation and analgesia assessment tools in ICU patients *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 27 (2008) 581–595
10. Cheryl with a sedation protocol or a sedation protocol with daily sedative interruption: A pilot study *Journal of Critical Care* (2011) 26, 127–132
Sarah M. Brown, Ph.D.,* Michael Holtzman, M.D., † Thomas Kim, Ph.D., ‡ Evan D. Kharasch, M.D., Ph.D
11. M.A. Huestisa, E.J. Coneb, S.O. Pirnayc, A. Umbrichtb, K.L. Prestond. Intravenous buprenorphine and norbuprenorphine pharmacokinetics in humans *Drug and Alcohol Dependence* 131 (2013) 258–262
12. E. Celis-Rodríguez, C. Birchenall, et al. Clinical practice guidelines for evidence based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients *Med Intensiva*. 2013;37(8):519---574

13. Escobar Leslie, Nella María, Et al, Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico Rev Med Chile 2012; 140: 780-788
14. Franck Lagneau, Sébastien Perbet et al Drugs pharmacokinetics in ICU patients: consequences of hypoalbuminemia upon drugs monitoring and dosing scheme Intensive Care Med (2004) 30:1247
15. Varghese, Julie M a; Roberts et al, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Current Opinion in Anaesthesiology. 23(4):472-478, August 2010
16. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. Med Intensiva 2011; 35 (7): 424-32.
17. M.B. Estébanez-Montiela, M.A. Alonso-Fernández et al y grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC Sedación prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos. Med Intensiva. 2008;32 Supl 1:19-30
18. Safiya I.S. and Lakshmi R.R. Delayed awakening after anaesthesia- A challenge for an anaesthesiologist. International Journal of Biomedical And Advance Research (2014) 05 (08) 352-354
19. Millers RD. Millers, Anaesthesia.7th Edition, United States of America, Elsevier Churchill, 2010.P 2722-2723.

ANEXOS

CUADRO 3. DURACION DE LA SEDACION ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS

DURACION DE LA SEDACION (HRS)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	24	114	53.5	26.02
GRUPO 2	30	24	144	70.2	30.72

CUADRO 4. DURACION DE LA SEDACION POR RANGO DE HORAS

		DURACION DE LA SEDACION					Total
		0-24	25-72	72-144	> 144	4	
GRUPO	INFUSION BUPRE	5	18	6	0	1	30
	BOLO BUPRE	4	13	12	1	0	30
Total		9	31	18	1	1	60

CUADRO 5. ESTADO DE CONCIENCIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO 1

GLASGOW (3-15 PUNTOS)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	12	15	13	0.86
GRUPO 2	30	11	15	13	1.09

CUADRO 6. DURACION DE LA VENTILACION MECANICA

DURACION DE LA VM (HRS)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	25	114	58.33	26.70
GRUPO 2	30	30	216	89	45.32

CUADRO 7. DURACION DE LA VENTILACION MECANICA POR RANGOS DE HORAS

HORAS	DURACION DE AMV						Total
	25-48	49-72	73-96	97-120	121-144	> 144	
GRUPO 1	12	10	5	3	0	0	30
2	4	8	8	7	1	2	30
Total	16	18	13	10	1	2	60

CUADRO 8. EDAD DE LA POBLACIÓN GRUPO 1

Edad	Frecuencia	Porcentaje
18-25 años	1	3.3
26-35 años	5	16.7
36-45 años	8	26.7
46-55 años	8	26.7
56-65 años	7	23.3
66-75 años	1	3.3
Total	30	100

FUENTE: Hoja de recolección de datos

CUADRO 9. EDAD DE LA POBLACIÓN GRUPO 2

Edad	Frecuencia	Porcentaje
18-25 años	1	3.3
26-35 años	5	16.6
36-45 años	9	30
46-55 años	11	36.7
56-65 años	3	10
66-75 años	1	3.3
Total	30	100

FUENTE: Hoja de recolección de datos

CUADRO 10. DOSIS TOTAL DE BUPRENORFINA

DOSIS TOTAL DE BUPRENORFINA (mcg)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	900	6000	2850	1710
GRUPO 2	30	600	6000	2835	1395

CUADRO 11. PESO DE LOS PACIENTES POR GRUPOS

PESO (KG)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	55	106	76.3	13.19
GRUPO 2	30	51	102	70.3	12.087

CUADRO 12. TALLA DE LOS PACIENTES POR GRUPOS

TALLA (cm)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	149	186	166	8.46
GRUPO 2	30	149	180	164	8.43

CUADRO 13. INDICE DE MASA CORPORAL DE LOS PACIENTES DEL GRUPO 1

IMC (kg/m ²)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	19.61	37.9	27.63	4.09
GRUPO 2	30	21.25	33.96	26.21	3.06

CUADRO 14. DURACION DEL TIEMPO EN DESPERTAR

TIEMPO EN DESPERTAR (HRS)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	0	20	8.30	5.41
GRUPO 2	30	3	96	18.63	20.80

CUADRO 15. TIEMPO EN DESPERTAR POR RANGOS

	TIEMPO EN DESPERTAR					Total
	0-5	6-24	25-48	49-72	> 72 hrs	
GRUPO 1	9	21	0	0	0	30
GRUPO 2	4	21	2	2	1	30
Total	13	42	2	2	1	60

CUADRO 16. TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI DE PACIENTES DEL GRUPO 1

ESTANCIA EN UCI (DIAS)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
	30	3	10	5.73	1.66
	30	3	14	6.93	2.37

CUADRO 17. TIEMPO DE ESTANCIA POR RANGOS

	DIAS DE ESTANCIA			Total
	1-5	6-10	11-15	
GRUPO INFUSION BUPRE	13	16	1	30
BOLO BUPRE	8	19	3	30
Total	21	35	4	60

CUADRO 18. DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
GRUPO 1	30	100	2390	582.60	470.561
GRUPO 2	30	255	3360	1344.40	772.837

Estadísticos descriptivos

CUADRO 19. NIVEL DE DOLOR ALCANZADO

BPS (3-12 puntos)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	3	6	4	1.00
GRUPO 2	30	3	7	5	1.27

CUADRO 20. ESCALA APACHE II

APACHE II (0-71 PUNTOS)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
GRUPO 1	30	6	34	17	6.6
GRUPO 2	30	9	29	17	4.09

CUADRO 21. NIVEL DE SEDACION ALCANZADO

RASS (+4 A -5)	N=	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
	30	-3	-5	-4	0.71
	30	-1	-4	-3	1.10

CUADRO 22. MOTIVOS DE EGRESO POR GRUPOS

	MOTIVO DE EGRESO	N= 30	PORCENTAJE %
GRUPO 1	MEJORIA	29	96.66
	DEFUNCION	1	3.33
GRUPO 2	MEJORIA	30	100
	DEFUNCION	1	0

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

MIDAZOLAM + BUPRENORFINA EN INFUSION VERSUS MIDAZOLAM + BUPRENORFINA EN BOLOS PARA DISMINUIR EL RETRASO EN EL DESPERTAR EN PACIENTES CRITICOS

NOMBRE DEL PACIENTE _____

BOLOS _____

INFUSION _____

EXPEDIENTE _____

FOLIO _____

EDAD _____

DOSIS TOTAL DE BUPRENORFINA _____

SEXO _____

ALBUMINA _____

PESO _____

BILIRRUBINAS _____

TALLA _____

CREATININA _____

INDICE DE MASA CORPORAL _____

PaO2 _____

DIAGNOSTICO DE INGRESO _____

SPO2% _____

APACHE II _____

FiO2 _____

RASS _____

PO2/FIO2 _____

BPS _____

MOTIVO DE EGRESO _____

GLASGOW _____

ENFERMEDADES ASOCIADAS _____

TABAQUISMO _____

ALCOHOLISMO _____

TOXICOMANIAS _____

DIABETES _____

HIPERTENSION _____

DIAS DE ESTANCIA _____

CIRUGIAS PREVIAS _____

DURACION DE LA SEDACION _____

DOSIS TOTAL DE MIDAZOLAM _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A quien corresponda.

Yo paciente _____

Yo _____ familiar del paciente

_____,
PARENTESCO: _____. Declaro libre y voluntariamente
que acepto participar en el estudio:

“MIDAZOLAM + BUPRENORFINA EN INFUSION VERSUS MIDAZOLAM + BUPRENORFINA EN BOLOS PARA DISMINUIR EL RETRASO EN EL DESPERTAR DE PACIENTES CRITICOS”

Cuyos objetivos son:

Determinar si la sedación con midazolam y buprenorfina en infusión continua produce mejor analgesia

Determinar cuál de los dos grupos de estudio requiere de menor dosis total de midazolam

Determinar cuál de los dos grupos de estudio presenta un despertar más rápido

Investigar si influye el índice de marca corporal para la emersión de la sedación

Determinar si la hipoalbuminemia interviene como factor para el retraso en el despertar

Determinar cuál de los dos grupos requiere de menor tiempo de ventilación mecánica

Determinar si con el uso de buprenorfina en infusión continua se reduce el tiempo de estancia del paciente en UCI

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio que son los siguientes:

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a

proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre _____ Firma _____

En caso necesario del padre, tutor o representante legal

Dirección _____

Nombre y firma del testigo _____

Dirección _____

Nombre y firma del testigo _____

Dirección _____

Nombre y firma del Investigador _____

Fecha y lugar _____