

11224
10.
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL "DR DARIO FERNANDEZ FIERRO"
ISSSTE**

**Niveles de tolerancia inducida por diferentes tipos de
sedación en el paciente en estado crítico bajo AMV en la
UCI**

TESIS DE POSGRADO

**Que para obtener el titulo de medico especialista en "Medicina
del Enfermo en Estado Crítico Adulto"**

Presenta

Dra Martha Leyva Ramírez.

027/627

México D.F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Dr. Rene Lara Badillo.
Jefe del servicio de terapia intensiva del hospital general
"Dr. Dario Fernández Fierro" del ISSSTE.
Asesor de tesis

Dr. Sigfrido Huerta Alvarado.
Jefe de epidemiología y coordinador de tesis

Dr. José Luis Fernández Fernández.
Jefe de enseñanza medica del hospital general
"Dr. Dario Fernández Fierro" del ISSSTE

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
RECIBIDO
DIC. 17 1988
JEFATURA DE LOS SERVICIO DE ENSEÑANZA

SIN

PAG INACCION

Niveles de tolerancia inducida por diferentes tipos de sedación en el paciente en estado crítico bajo AMV en la UCI

Departamento de Medicina Crítica del Hospital General "Dr. Dario Fernández Fierro" del ISSSTE.
Dra. Martha Leyva Ramírez.*
Dr. Rene Lara Badillo.**

RESUMEN

Introducción. Durante las décadas pasadas, ha cambiado el rol en cuanto a la percepción del dolor y la ansiedad en los pacientes en estado crítico y se ha comenzado a elucidar el efecto que tiene el dolor y la ansiedad como rol de la morbilidad y mortalidad, de forma dual ha crecido el conocimiento más profundo y de mejores hipnóticos (1,2,3).

Diseño: Retrospectivo, comparativo y observacional.
Metodología. Realizamos una revisión de Agosto de 1997 a Agosto de 1998 en todos los expedientes de pacientes que ingresaron a la UTI del hospital "Dr. Dario Fernández Fierro" del ISSSTE y que requirieron de asistencia mecánica ventilatoria (AMV) y sedación con diazepam, midazolam, flunitrazepam o propofol. excluimos a todos los p. que no se especificaran las dosis, el tiempo, y el motivo del inicio de la sedación. Determinamos la dosis diaria y por kilogramo de peso para analizar el incremento diario de la dosis requerida para mantener un adecuado nivel de sedación (Nivel 4/5 de la escala de Ramsay) y así valorar el nivel de tolerancia con diazepam, midazolam, propofol y flunitrazepam

Análisis estadístico. Se calculo la media, desviación standard, T de Student y análisis de varianza multivariable, dando la P como significativa con un valor igual o menor a 0.05.

Resultados. Se estudiaron un total de 41 pacientes que ingresaron a la UTI y que necesitaban AMV bajo sedación, dividiéndose en cuatro grupos, el grupo I (diazepam) con 11 pacientes, el grupo II (midazolam) con 9 pacientes, el grupo III (flunitrazepam) con 10 pacientes y el grupo 4 (propofol) con 11 pacientes.

El análisis de los datos epidemiológicos no mostró diferencia estadística significativa

Para el diazepam existió un incremento de 299 mg/día a 409 mg/día en el 3er día que fue estadísticamente significativo $p < 0.05$ que se mantuvo hasta el 5to día.

Para midazolam tuvo una dosis de 332 mg /día en del día 1 al día 5 sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa.

Para el grupo de flunitrazepam requirió 51 mg/día el día 1 y se incremento hasta 63 mg/día el día 4 y a 66 mg el 5 to. Existiendo una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.05$, desde el 4to día.

En el grupo de propofol la dosis el día 1 fue de 5.3gr/día y se incremento hasta 5.7 gr/día al día sin encontrarse diferencia estadística significativa.

Conclusiones

1.- El mayor incremento de la dosis para mantener una adecuada sedación se observa con el uso del diazepam seguido por el flunitrazepam

2.- La sedación de propofol y midazolam no muestra la necesidad de incrementar la dosis aun hasta el día 5 los que se puede traducir como una menor nivel de tolerancia para estos medicamentos.

3.- También se puede reflejar como menores efectos adversos ya que es mas fácil titular la sedación óptima y a su vez tratar de disminuir la dosis diaria.

4.- Por tener una vida media corta para propofol y midazolam se evita la sedación prolongada y el deposito de metabolitos en el tejido graso, e incremento en los días de estancia en la UCI

5.- Pacientes inestables hemodinamicamente pueden verse beneficiados con el uso de menos dosis de rescate y por lo tanto menos episodios de hipotensión y una menor dosis de drogas vasoactivas.

SUMMARY

Over the last four decades the pain and anxiety in intensive care patients has recived increasingly attention, because its efectt in morbidity and mortality has been recogniced. besides there's more knowelegde about and new hypnotic drugs.

Estudy Design: It was a retrospective, comparative and observational study.

Methods: File's review from agust 1997 to agust 1998 of all mechanically ventilated patients of the ICU of the "Dario Fernandez Fierro" hospital of the ISSSTE.

Results: we estudied 41mechanically ventilated patients of the ICU with sedations and divided them in four groups according to the sedative agent: Group I (diazepam 11 p.), Group II (Midazolam 9 p.), Group III (flunitrazepam 10 p.) and group IV (propofol 11p.)

The baseline data analisis did not show any estadisticaly significative diference

In the diazepam group there were an estadisticaly significative increase from 299 to 409 mg/day ($p < 0.05$) and this increment lasted til day 5.

For midazolam there were a dosis of 332 mg/day whit no estadisticaly significative diference

The flunitrazepam group required 51 mg/day in day 1 and an increase to 63 mg/day in day 4 and to 66 mg/day in day 5.

The propofol group required 5.3 gr/day in day 1 and an increase to 5.7 mg/day in day 5. whit no estadisticaly significative diference.

punto que solamente se mantenga tranquilo y el 21% los prefieren con una sedación profunda, el 10% no refirió alguna preferencia de sedación. (7,8)

Factores importantes que han contribuido a los cambios en las estrategias de sedación en las UCI:

- 1.- el mantener la ventilación del paciente con ventilación espontánea.
- 2.- Una sedación excesiva puede prolongar el tiempo de recuperación.
- 3.- La inmovilidad prolongada puede contribuir a trombosis profunda, daño por presión a nervios, piel y en general a atrofia muscular. (8,9,10,13)
- 4.- Finalmente la competencia inmunológica se ve comprometida y se incrementa el riesgo de infecciones(14).

La administración intravenosa de los sedantes es preferible en forma continua y los bolos deben de administrarse hasta alcanzar un adecuado nivel en plasma para posteriormente continuar la infusión

En la mayoría de los pacientes críticos la dosis de los sedantes debe mantenerse en el nivel 2 y 3 de sedación de Ramsay, donde el paciente se mantiene confortable, disminuye el riesgo de sedación prolongada y depresión respiratoria cuando se suspenda su administración.(14)

BENZODIACEPINAS.

La ansiolisis, hipnosis y la amnesia hacen que sean usadas con seguridad como método de sedación en el paciente crítico.

El uso del diazepam es común aunque la vida de eliminación es prolongada (20 a 40 hrs) esto es porque se liberan diferentes metabolitos activos como el N

desmetil diazepam (una vida media de eliminación de 96 hrs). que puede prolongar la recuperación de la conciencia, principalmente en pacientes con falla hepática y renal, además la administración por vía periférica puede causar tromboflebitis y dolor.

El midazolam por su rápida acción y vida media corta de 1 a 4 hrs., ofrece más ventajas, En el paciente crítico particularmente el paciente con falla hepática la vida media puede prolongarse aun por 4 a 12 hrs. La ventaja comparada con otros sedantes es que no suprime la esteroidogenesis adrenal aun con infusiones de más de 24 hrs.

En el paciente crítico puede administrarse de 0.5 a 1 mg, generalmente la dosis que se requiere 0.01 a 0.2 mg/kg./hr. El 93% de los pacientes a las 24 hrs a 0.1mg/kg/hr tiene un adecuado nivel de sedación, el 74% al discontinuar la sedación respondió a comandos sencillos y el 24 % tuvo un promedio de respuesta a los 405 minutos.

La sedación con benzodiazepinas puede ser antagonizada con flumazenil, con vida media es de 50 minutos por lo que se requiere también en infusión.

Mecanismo de Acción:

Depende de la dosis el resultando clínico y por la ocupación absoluta de los receptores < del 20% tiene efecto ansiolítico, 30 a 50 % sedación, > del 60% inconsciencia

A través del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro se equilibra la influencia de los neurotransmisores excitatorios. El inicio y la duración de la acción depende de la

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

liposolubilidad, el tiempo de inicio es de 30 a 60 seg., el efecto máximo es a los 2 a 3 minutos y el tiempo de duración depende de la vida media que es de corta, mediana o larga duración.

Algunas características además es que reducen el consumo de oxígeno a nivel del SNC. A nivel respiratorio producen depresión central con disminución del volumen corriente. (7,15)

PROPOFOL.

El propofol es un nuevo anestésico endovenoso del grupo alquilfenol, es insoluble en agua y esta formulado en una emulsión de lípidos, una dosis pequeña produce sedación y generalmente el paciente se recupera a los 5 o 10 minutos, gracias a su volumen de distribución y su rápido metabolismo (vida media de 1 a 3 hrs). También su ventaja es que no suprime la esteroidogénesis adrenal. Hay pocos estudios controlados de la administración del propofol a dosis subanestésicas para la sedación del paciente crítico que requiere de ventilación mecánica(3). Estos estudios han presentado que dosis entre 1 a 3 mg/kg/hr de propofol han sido efectivas en la mayoría de los pacientes críticos incluyendo a los p con traumatismo craneo encefálico. La recuperación ocurre 30 minutos después de discontinuar la sedación.(3,4)

Típicamente la sedación con propofol comparada con midazolam se encontró que existe mayor depresión cardiovascular en 23 y 24% respectivamente, aunque existen algunas otras drogas que se utilizaba como son los tranquilizantes mayores (fenotiazinas : clorpromacina. Butirofenonas : droperidol y haloperidol y otras drogas

como etomidato, ketamina y tiopental). (7)

Material y métodos

Diseño: Retrospectivo, comparativo y observacional

Metodología: Se realizó una búsqueda de Agosto de 1997 a Agosto de 1998 en todos los expedientes de pacientes que ingresaron a la UTI del hospital general "Dr. Dario Fernández Fierro" del ISSSTE, en este periodo de tiempo, se incluyeron a todos los p que cumplieron los criterios de inclusión para ser sometidos al estudio, se analizó cada uno de los expedientes en el tiempo en que fueron sometidos a la sedación y AMV, excluyendo aquellos que no cumplieran con los criterios para ser estudiados o no se especificaran las dosis o tuvieran algún criterio de exclusión.

Posteriormente se obtuvieron las variables epidemiológicas de cada grupo, se analizó y se calculó el requerimiento de la dosis hasta el 5to día (excluyéndose de este análisis a los pacientes que no cumplieran con el tiempo o que fueran suspendida la sedación antes de este día para su destete de la AMV). Se calculó la dosis por día y por kg/hrs.

Análisis estadístico: Se calculó la media, la desviación standard y se realizó T de Student y análisis de varianza multivariable, para comparar los diferentes grupos dando la P como significativa con un valor igual o menor a 0.05.

Resultados

Se estudiaron un total de 41 pacientes que ingresaron a la UTI, que necesitaban AMV y sedación, se dividieron en cuatro grupos; el grupo I (diazepam) con 11 pacientes, el grupo II (midazolam) con 9 pacientes, el grupo III (flunitrazepam) con 10 pacientes y el grupo 4 (propofol) con 11 pacientes.

El análisis de los datos epidemiológicos no mostró diferencia estadística significativa

El primer grupo (Diazepam) fue de 11 pacientes de los cuales 9 (82%) fueron de sexo femenino y 2 (18%) de sexo masculino, con una edad media de 58 +- 12 años

Distribución por sexo DZP



Para el grupo II (Midazolam)
La distribución por sexo son 6 pacientes (60%) de sexo femenino y 4 pacientes (40%) sexo masculino, la edad media fue de 73 +- 12 años.

Distribución por sexo MDZ



Para el grupo III (flunitrazepam) la distribución por sexo fue la siguiente; 8 p fueron de sexo masculinos (89%) y uno fue de sexo femenino (11%), la edad media fue de 65 +- 12 años.

Distribución por sexo FNZ

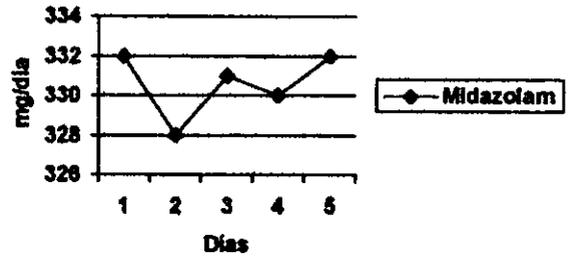


Para el grupo IV (propofol)
la distribución por sexo fue la siguiente 8 pacientes fueron de sexo masculino (73%) y 3 de sexo femenino (27%) la edad media fue de 55 +- 12 años.

Distribución por sexo PPF



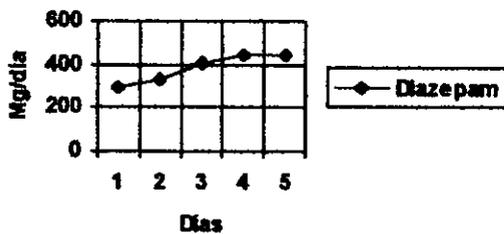
Nivel de tolerancia para MDZ



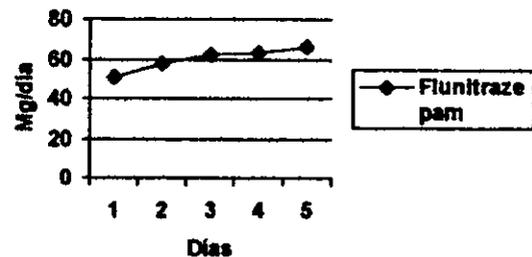
En cuanto al nivel de tolerancia para DZP podemos observar que a partir del 3er día existió un incremento estadísticamente significativo $p < 0.005$, que se mantuvo hasta el 5to día.

Para el grupo de flunitrazepam podemos observar lo siguiente Donde en el 4to y 5to día podemos encontrar una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.05$

Nivel de tolerancia para DZP



Nivel de tolerancia para FNZ



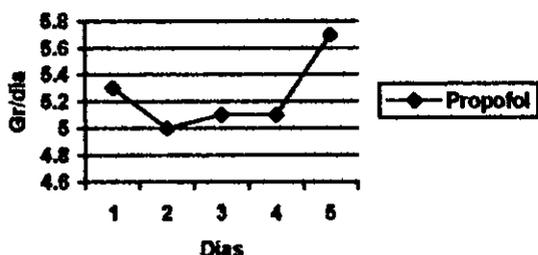
$p < 0.05$

En el nivel de tolerancia para el midazolam podemos observar que no existió diferencia estadística significativa.

Para el grupo de pacientes que recibieron propofol encontramos lo siguiente

Donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Niveles de tolerancia con ppf



Al comparar los diferentes grupos podemos observar:

En la gráfica anterior podemos observar un incremento mayor del nivel de tolerancia cuando se utiliza diazepam y en menor grado seguido de flunitrazepam donde se encontró diferencia estadística significativa, mientras que al utilizar propofol y midazolam no se encontró incremento estadísticamente significativo del nivel de sedación.

Discusión

La sedación es un método útil en el manejo del paciente en estado crítico, actualmente se han modificado mucho los esquemas, anteriormente el uso de relajantes musculares como sabemos llevaba a atrofia del los músculo de la respiración se si prolongaba por más de 24 hrs, además del reporte de miopatía de etiología aun no determinada pero

probablemente asociada con el uso de estos medicamento que ha sido reportado recientemente en la literatura. (16) Actualmente es raro relajar a un paciente aunque es ocasiones es necesario en pacientes que se encuentran con niveles de PEEP elevados, el uso de hipnóticos y analgésicos también es controvertido y actualmente existe tendencia a utilizar su asociación ya que disminuye los requerimientos diarios además de disminuir el nivel de tolerancia. Los pacientes que están en las UTI presentan además problemas agregados como es la inestabilidad hemodinámica. (17)

Nosotros podemos observar como los requerimientos con flunitrazepam y con diazepam de una forma secuencial y escalonada los hacen malos sedantes no solamente por su efectos clínico sobre el nivel de sedación sino que además con dosis repetidas de rescate se lleva a dos puntos, el primero de ellos es que la inestabilidad como mencionábamos anteriormente esta comprometida en este tipo de paciente y por pequeña que sea la dosis del hipnótico la vasodilatación que ocasiona es resultado de una utilización mayor de vasoactivos. Además que por ser medicamentos de acción prolongada tienen una acumulación mayor aun en pacientes que se suspende la sedación para progresarlos en el retiro de la AMV, también el deposito en tejido graso juega un papel fundamental en este punto, dado que la gran mayoría de estos medicamentos tiene una distribución que corresponde a niveles de 2 y 3 compartimientos, otra desventaja a mencionar es que estos dos medicamentos por ser liposolubles tienden a tener una mala estabilidad en soluciones lo que hace, que si no se tiene una adecuada dilución exista riesgo de precipitación del medicamento. No así con el uso de medicamentos con mayores propiedades hidrosolubles como lo son el midazolam

y el propofol. Que además por no requerir de incremento en la dosis se puede comenzar a disminuir la dosis total por día hasta ajustar un nivel de sedación óptimo que nos puede beneficiar en menor acumulación del medicamento a nivel de tejido graso, además de que vamos a encontrar menor cambios deletéreos asociados con la dosis al mantener una infusión continua en menor dosis o por lo menos no incrementada.

(18)

Alguno autores han sugerido que la mejor manera de administrar la sedación es a través de bolos, pero si recordamos que muchos pacientes son inestables la administración el bolos puede causar hipotensiones críticas en el paciente, además que en diversos trabajos se ha comprobado que la dosis en infusión es menor que si la administramos en bolos y a su vez menor tolerancia. (19)

Con los resultado encontrado en este trabajo coincidimos en recomendar como se ha mostrado en la literatura el uso de midazolam y propofol como medicamentos de elección en la UTI (20)

Conclusiones

1.- El mayor incremento de la dosis para mantener una adecuada sedación se observa con el uso del diazepam seguido por el flunitrazepam

2.- La sedación de propofol y midazolam no muestra la necesidad de incrementar la dosis aun hasta el día 5 los que se puede traducir como una menor nivel de tolerancia para estos medicamentos.

3.- También se puede reflejar como menores efectos adversos ya que es mas fácil titular la sedación óptima y a su vez tratar de disminuir la dosis diaria.

4.- Por tener una vida media corta para propofol y midazolam se evita la sedación prolongada y el deposito de metabolitos

en el tejido graso e incremento en los días de estancia en la UCI

5.- Pacientes inestables hemodinamicamente pueden verse beneficiados con el uso de menos dosis de rescate y por lo tanto menos episodios de hipotensión y una menor dosis de drogas vasoactivas.

Bibliografía

- 1.- A.Weinbroum P. and cols. Midazolam vs Propofol for long-term sedation in UCI : a randomized prospective comparison. *Intensive care med.* 1997;23 :1258-63.
- 2.- Bion JF and cols. Sedation y analgesia in the intensive care unit. *Hosp Update* 1988; 14: 1272- 1286.
- 3.- Geller E. and cols. Midazolam infusion and the benzodiazepine antagonist flumazenil for sedation of intensive care patients. *Resuscitation* 16 (suppl)1994; 16: 531-539.
- 4.-Silvasi DL and cols. Continuous intravenous midazolam infusión intensive care unit. *Anesth Analg* 1992; 67: 285-288.
- 5.- Michalk S. Mongocorge and cols. Midazolam infusion for basal sedation in intensive care. *Intensive care med.* 1990; 15: 37-41.
- 6.- Kanto JH and cols. Propofol, the newest induction agent of anesthesia. *Internal J clin pharmacol:* 1990; 26: 41-57.
- 7.- Aitkenhead AR, Pepperman Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet.* 1990; 65: 704- 709.
- 8.- Roekaerts PM Huygen L. Infusion of propofol Vs midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J cardiothorac vasc anesth.* 1993; 7: 142-147.
- 9.- Beller JP. Pottechr T. Prolenged sedation with propofol in UCI patients, cahnges during periodic interruptions in infusion. *Br J anesth.* 1990; 61: 583- 588.
- 10.- Roman KP, Gallagher Tj. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients *crit Care.* *Intensive care med.* 1995; 23 : 286-293.
- 11.- Matthew H, Lawson A. Acute barbiturate poisoning, review of two years experience. *Q J M.*1995; 7 217-224.
- 12.- Merriman HM . Techniques used to sedate ventilated patients a survey of methods used in 34 ICUs. *Intensive care med.* 1988; 7: 217-224.
- 13.- Barr J, Donner A Optimal intravenous dosing strategies for sedative and analgesic in the intensive care unit. *Critical care clin.* 1995; 11: 827- 847.
- 14.- Aitkenhead AR. Analgesia and sedation in intensive care. *Br J anesth.* 1989; 63: 196-206.
- 15.- Carrasco G. Molina R, Costa J. Propofol Vs midazolam in short-medium, and long-term sedation of critically ill patients. *Chest.* 1993; 103: 557-564.
- 16.- Maitre P. Funk B. and cols. Pharmacokinetics of midazolam in patients recovering from cardiac surgery. *Eurp J clinic pharmacol.* 1990; 37: 161-166.
- 17.- Harris Ceand cols. Ground RM. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Chest.* 1990; 45: 366-372.
- 18.- Halper SJ. Buckley M. Propofol and alfentanil infusions for sedation intensive therapy. *Eurol J anestesiol.* 1991; 8: 157-165.
- 19.-Brussel T. Theissen JL. Haemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate. *Anesth analg* 1989;69:35-40.
- 20.- Barr J. Egan T. Depth of sedation Vs propofol concentration y mechanically ventilated UCI patients. *Anesthesiology.* 1992;77: 313-318.