



PUNTO DE VISTA

Manejo del paciente con sedación difícil en el ámbito de la Medicina Intensiva

Management of the difficult to sedate patient in the Intensive Care Setting

S. Alcántara Carmona^{a,*} y M. García Sánchez^b

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 18 de noviembre de 2019; aceptado el 19 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 10 de febrero de 2020

La sedación es un procedimiento habitual en cuidados intensivos (CI) que ayuda a asegurar la comodidad y adaptabilidad del paciente a un medio considerado frecuentemente como hostil. Se estima que un 2-30% de los enfermos con ventilación mecánica (VM) en CI desarrollarán fenómenos de sedación subóptima, entre los que se incluye la sedación difícil^{1,2}.

La sedación difícil es «toda situación en la que el paciente en VM necesita dosis de sedantes mayores de lo habitual para conseguir el grado de profundidad de sedación deseado, o bien cuando aparecen problemas derivados del descenso de la dosis de sedantes que se están administrando»³. Este cuadro suele relacionarse con una analgesia inadecuada, con fenómenos de tolerancia a sedantes, o con el *delirium* hiperactivo, donde se incluye la privación abstinencia, y constituye un reto en el manejo del paciente crítico, en quien un abordaje sistemático y por objetivos puede ser útil.

Abordaje propuesto ante un paciente con sedación difícil

Identificación del dolor y analgesia

La identificación del dolor y una buena analgesia constituyen el primer escalón⁴⁻⁶ (fig. 1).

El dolor puede detectarse mediante escalas de autovaloración (verbal numérica o visual analógica) en pacientes comunicativos, o mediante escalas conductuales en no comunicativos. En sedaciones profundas (*Richmond Agitation-Sedation Scale*, RASS, de -5), donde la validez de las escalas conductuales es cuestionada, podrán utilizarse métodos basados en la variación de la frecuencia cardíaca (*Analgesia Nociception Index*[®]), que integren distintos parámetros fisiológicos (*Nociception Level Index*[®]) o que registren la respuesta simpática ante una noxa (videopupilometría)⁵.

La base de la analgesia en CI será siempre un opioide^{5,6}. Para dolores hiperagudos que precisen de control inmediato serán de elección el remifentanilo y el fentanilo, que poseen una potencia e inicio de acción similares (de 1 a 3 min) con una corta duración. Las características farmacocinéticas del remifentanilo obligarán a su administración continuada, mientras que el fentanilo podrá usarse en dosis aisladas (50-150 µg) o en perfusión (30-100 µg/h).

La morfina, al estar dotada de una menor liposolubilidad, tiene un retraso en su efecto máximo (15-30 min), por lo que es un analgésico menos idóneo para el control inmediato del dolor. Sin embargo, su mayor vida media (hasta 6 h) el opiáceo ideal para administración intermitente.

El metabolismo a través de esterases plasmáticas del remifentanilo lo convierte en el opioide más adecuado para pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En algunos casos de sedación difícil, el uso de una analgesia multimodal que incorpore, entre otros, la dexmedetomidina, la ketamina o los gabapentinoides, ayudará a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salcantara@salud.madrid.org
(S. Alcántara Carmona).



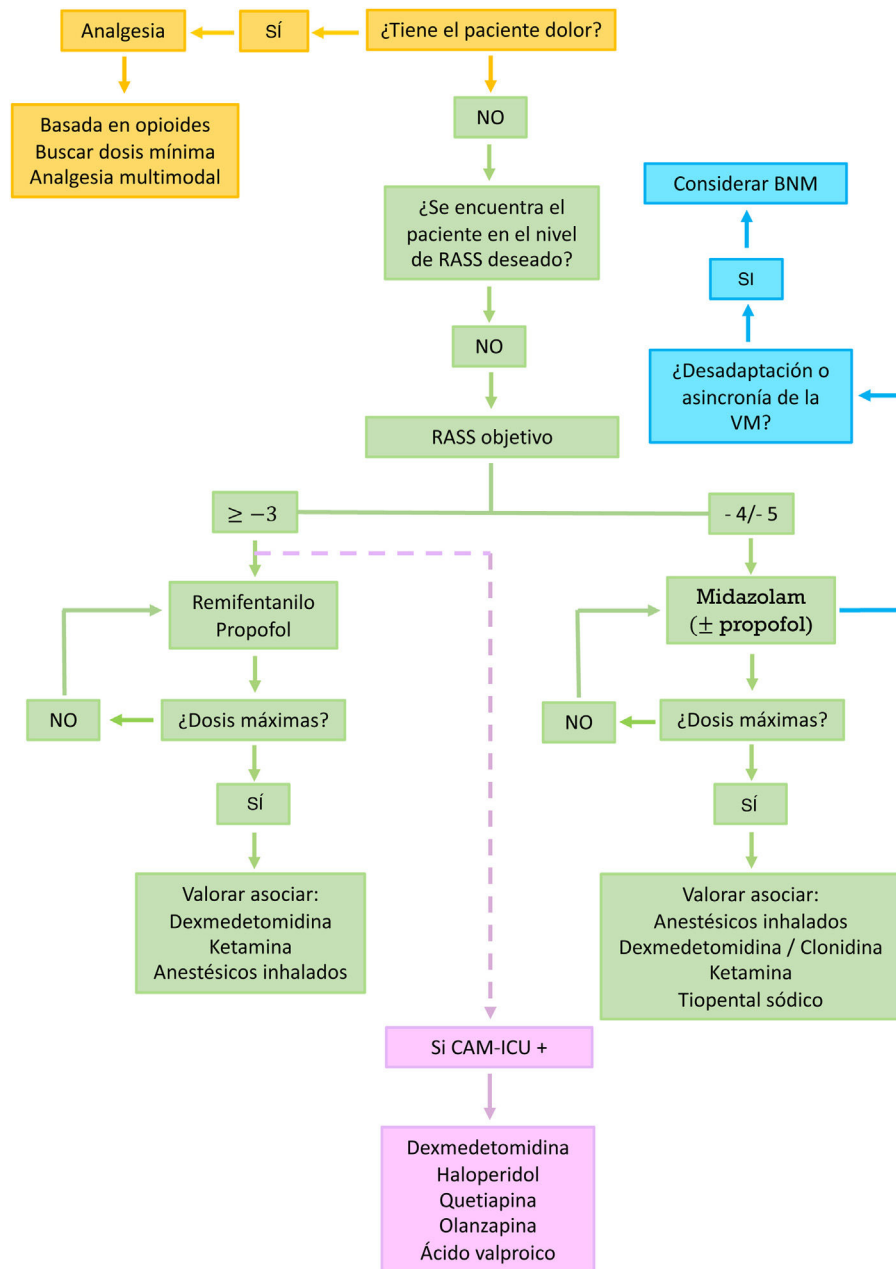


Figura 1 Algoritmo recomendado para el manejo del paciente con sedación difícil. Los fármacos mencionados no están enumerados según un orden de prioridad. Se recomienda basar la elección del fármaco teniendo en cuenta las características del paciente y los posibles efectos secundarios.

La dexmedetomidina se recomienda en la sedación secuencial (cuando queramos pasar de una sedación profunda a una sedación ligera), para el tratamiento de deprivaciones alcohólicas o farmacológicas (incluidas las benzodiacepinas), en pacientes con oxigenadores de membrana extracorpórea (ECMO) y en situaciones de *delirium* hiperactivo. La ketamina debe valorarse en aquellos pacientes con mal control del dolor, con estatus asmático, en los tratados con ECMO o en los inestables hemodinámicamente. Los anestésicos inhalados, en pacientes seleccionados, pueden ser considerados como primera opción, incluso por delante de las benzodiacepinas, para mantenimiento de un RASS ≤ -4 , también puede utilizarse en pacientes con estatus asmático o epiléptico. Los antipsicóticos típicos (haloperidol) y atípicos (quetiapina y olanzapina), aunque no han demostrado acortar la duración del *delirium*, de la VM ni la estancia en CI, pueden ser empleados para el control de síntomas como la agitación, la ansiedad o las alucinaciones. El ácido valproico puede usarse en aquellos casos de síntomas refractarios a los antipsicóticos. Para ello, podemos utilizar pautas de 1.500 mg/día repartidos en 3-4 dosis, que podrán precederse de una carga de 28 mg/kg.

CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU.

Tabla 1 Fármacos que considerar dentro de una estrategia de analgesia multimodal

Fármaco	Recomendación
Ketamina	La analgesia se consigue con dosis subanestésicas; es rara la aparición de efectos secundarios psicomiméticos Es útil para el control del dolor postoperatorio, en pacientes con inestabilidad hemodinámica, politraumatizados, grandes quemados o en los fenómenos de tolerancia/hiperalgesia asociadas a opioides Puede emplearse en combinación con fentanilo o morfina Pauta intravenosa: 0,05-0,5 mg/kg/h ± bolo de 0,125-0,25 mg/kg
Dexmedetomidina	Ampliamente valorada como coadyuvante analgésico en el postoperatorio de cirugía cardíaca y neurocirugía Recomendada en la tolerancia o hiperalgesia asociadas a opioides Puede valorarse el uso de dosis de inicio más bajas que las recomendadas para el tratamiento del <i>delirium</i> (desde 0,2 µg/kg/h)
Gabapentinoides	Útiles en el manejo del dolor de características neuropáticas y de la cefalea refractaria en pacientes con hemorragia subaracnoidea y como coadyuvante analgésico en el postoperatorio de cirugía cardíaca Inicio lento de acción. Se debe evitar la escalada brusca de dosis, ya que esta favorece la aparición de efectos secundarios. Es necesario el ajuste de dosis en la insuficiencia renal. Pauta oral: Gabapentina: 300-1.200 mg/día Pregabalina: 100-300 mg/día

optimizar el control del dolor y a disminuir la dosis total de opioides (tabla 1)^{5,6}.

Intentar evitar el desarrollo de tolerancia a sedantes

Para ello se recomienda definir un objetivo diario de sedación^{4,6}, no hacer uso de dosis de sedantes superiores a las máximas recomendadas (tabla 2)^{3,7} y, en pacientes con RASS ≤ -4, manejar las asincronías/desadaptaciones de la VM mediante bloqueo neuromuscular puntual o continuado en vez de con un aumento de la dosis de sedación⁸.

La profundidad de la sedación debe ser definida y monitorizada mediante escalas como la RASS. Se recomienda que, en ausencia de contraindicaciones, los pacientes críticos mantengan sedaciones ligeras (RASS de 0 a -2), ya que estas se asocian con menor tiempo a la extubación y menor incidencia de traqueotomías, mientras que sedaciones profundas (RASS ≤ -4) pueden aumentar la mortalidad, la incidencia de *delirium* y la duración de la VM^{4,6}.

El propofol y el remifentanilo tienen un inicio y fin de acción rápidos y no se acumulan en la insuficiencia renal o hepática, cualidades que los convierten en fármacos ideales para sedaciones ligeras. Sin embargo, en pacientes con inestabilidad hemodinámica grave o en aquellos que necesiten sedaciones profundas asociadas o no a bloqueo neuromuscular, deberemos considerar el uso de benzodiacepinas (por ejemplo, midazolam)^{4,7}. En sedaciones profundas, en las que el RASS no detectará la sobredosificación, o en situaciones de bloqueo neuromuscular, en las que es crucial evitar la infrasedación, es recomendable el ajuste de la sedación mediante una monitorización objetiva (por ejemplo, índice bispectral)⁵.

Cuando la dosis máxima de sedante no consiga el RASS objetivo, se deberá valorar la asociación de fármacos, ya que dosis superiores a las máximas recomendadas pueden conllevar efectos secundarios importantes. El «síndrome de infusión al propofol», asociado a dosis > 4,5 mg/kg/h, es un cuadro grave con una mortalidad estimada superior al 80%⁹. En el caso del midazolam, aunque no exista correlación directa entre dosis y mortalidad, se desaconseja el uso de dosis > 0,25 mg/kg/h porque prolongan la duración de la VM y aumentan la incidencia de *delirium* y la estancia en CI^{3,5}.

Aparte de las combinaciones posibles entre opioides, propofol y midazolam, pueden considerarse asociaciones con (tabla 2):

- α-2 agonistas: la dexmedetomidina ha emergido, por encima de la clonidina y a igual nivel que el propofol, como uno de los fármacos que deben considerarse en pacientes de CI tanto de perfil médico como posquirúrgico que requieran una sedación ligera. Esto se debe en parte, a que, en su comparación con el midazolam, parece asociarse a una menor prevalencia de *delirium* y a menor duración de la VM⁵. La mayor afinidad α-2 de la dexmedetomidina, que condiciona una menor incidencia de efectos adversos cardiovasculares, así como su disponibilidad intravenosa, le otorgan un mayor atractivo frente a clonidina, a pesar de que ningún estudio ha demostrado su superioridad como sedante¹⁰.
- Anestesia inhalatoria (isoflurano y sevoflurano): la excelente relación dosis-respuesta, sus propiedades neuro y cardioprotectoras y el desarrollo de dispositivos que permiten su administración en CI la convierte en una alternativa plausible. Son fármacos eficaces y seguros que, comparados con los anestésicos intravenosos,

Tabla 2 Fármacos en sedación difícil y sus dosis orientativas

Fármaco	Dosis orientativas
Remifentanilo	Evitar bolo Dosis analgésica: 0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Dosis sedante: 3-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
Propofol	Bolo: 0,5-1 mg/kg Dosis de mantenimiento: 1,5-4,5 mg/kg/h Evitar dosis > 4,5 mg/kg/h
Midazolam	Bolo: 1-5 mg Dosis de mantenimiento: 0,05-0,25 mg/kg/h Evitar dosis > 0,25 mg/kg/h
α -2 agonistas	Dexmedetomidina Evitar bolo Dosis de mantenimiento: hasta 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ Bolo de 300 μg en 1 h Dosis de mantenimiento: hasta 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
	Clonidina Fracción <i>end tidal</i> : 0,3-0,7% Fracción <i>end tidal</i> : 0,5-1%
Anestésicos inhalatorios	Isoflurano Sevoflurano
Ketamina	Dosis sedante: 0,5-2 mg/kg/h
Tiopental sódico	Bolo 2,5-5 mg/kg Dosis de mantenimiento: 1-4 mg/kg/h

Se recomienda hacer uso de la dosis mínima de fármaco necesaria para alcanzar el objetivo establecido de profundidad de sedación.

han demostrado un menor tiempo al despertar y a la extubación¹¹.

- Ketamina: a dosis subanestésicas es un buen adyuvante analgésico, pero pocos estudios evalúan su papel en la sedación prolongada del crítico, aunque parece que sus efectos secundarios, incluido el *delirium*, son equiparables a los del resto de los sedantes¹².
- Tiopental sódico: puede utilizarse como último recurso en casos de sedación difícil con RASS objetivo ≤ -4 . Su tendencia a acumular y su efecto cardiodepresor obligan a una cuidadosa titulación de su dosis con métodos objetivos (electroencefalografía o índice bispectral).

Rutina en el paciente en cuidados intensivos

La identificación, prevención y tratamiento del *delirium* deben formar parte de la rutina del paciente en CI⁴⁻⁶.

Para la prevención y tratamiento del *delirium*, el uso de medidas no farmacológicas destinadas a mejorar la capacidad cognitiva, el sueño, la visión, la audición o la movilidad del paciente pueden resultar útiles a pesar de que su aplicación en CI sigue siendo baja^{2,5,6}. Por el contrario, el uso de contenciones mecánicas, que en España se sitúa en torno al 15%, no ha demostrado disminuir el riesgo de caídas o de autorretirada de dispositivos, y se asocia con una mayor prevalencia de agitación y *delirium*, motivo por el cual actualmente se recomienda evitar su empleo^{2,5,13,14}.

En pacientes en VM con *delirium* hiperactivo, la dexmedetomidina es el fármaco de elección¹⁵. Aunque el uso de antipsicóticos (típicos: haloperidol o atípicos: quetiapina, olanzapina, risperidona) o de otros fármacos adyuvantes como el ácido valproico no está recomendado de rutina, estos pueden emplearse para el tratamiento de los síntomas

positivos (agitación, ansiedad, agresividad...)⁵. En el caso de que el *delirium* sea secundario a privación-abstinencia tanto de tóxicos como de alcohol, la asociación de un fármaco GABA-érgico junto con un α -2 agonista puede resultar la estrategia más útil.

Una adecuada conciliación entre la medicación crónica del paciente y la recibida en CI es fundamental para evitar el desarrollo de cuadros de sedación difícil relacionados con la retirada brusca de fármacos como benzodiacepinas, antipsicóticos, opioides y antidepresivos, entre otros.

En conclusión, la sedación difícil es un reto en el que el uso de un enfoque escalonado, centrado primero en la analgesia y después en una sedación dinámica guiada por objetivos, complementados ambos con un adecuado diagnóstico y tratamiento del *delirium*, puede constituir la estrategia más adecuada para el manejo de estos enfermos.

Financiación

El presente manuscrito no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto a esta publicación.

Agradecimientos

Al los Drs. Carlos Chamorro y Miguel Ángel Romera por su exhaustiva revisión del texto y sus consejos para su redacción.

Bibliografía

1. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh TS. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2009;13:R204, <http://dx.doi.org/10.1186/cc8212>.
2. García-Sánchez M, Caballero-López J, Cenicerós-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romera-Ortega MA, Pardo-Rey C, et al. Prácticas de analgesedación y *delirium* en unidades de cuidados intensivos españolas: Encuesta 2013-2014. *Med Intensiva*. 2019 May;43:225–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.12.003>.
3. Chamorro C, Romera MÁ, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. [Control strategies for difficult sedation]. *Med Intensiva*. 2008;32(Spec No.1):31–7.
4. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: The eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016;42:962–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4297-4>.
5. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825–73, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>.
6. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.07.013>.
7. Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ. Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. [Prolonged sedation in Intensive Care Units]. *Med Intensiva*. 2008;32(Spec No.1):19–30.
8. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: Management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jun 13;9(69.), <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>.
9. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36:2281–7, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318180c1eb>.
10. Srivastava U, Sarkar ME, Kumar A, Gupta A, Agarwal A, Singh TK, et al. Comparison of clonidine and dexmedetomidine for short-term sedation of intensive care unit patients. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:431–6, <http://dx.doi.org/10.4103/0972-5229.136071>.
11. Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8976, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000008976>.
12. Umunna BP, Tekwani K, Barounis D, Kettaneh N, Kulsstad E. Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients. *J Emerg Trauma Shock*. 2015;8:11–5, <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2700.145414>.
13. Acevedo-Nuevo M, Vía-Clavero G, Grupo de Trabajo Analgesia, Sedación, Contenciones y Delirio de la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias. La reducción del uso de contenciones mecánicas, una asignatura pendiente y emergente en las UCI. *Med Intensiva*. 2019;43:299–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.09.005>.
14. Burry L, Rose L, Ricou B. Physical restraint: Time to let go. *Intensive Care Med*. 2018 Aug;44:1296–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-5000-0>.
15. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1460–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.2707>.