

# Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## 1 - Estrategias de Dosificación Fijas y Variables en los Ensayos Clínicos con Antidepresivos



Arif Khan

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Medical Director, Northwest Clinical Research Center, Bellevue, EE.UU.

**Otro trabajo de su autoría:** Robinson D, Khan A. Dosing strategies for antidepressant clinical trials: a commentary (editorial). *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24(1):3, 2004

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat043/05527000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05527000a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet* se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat043/05527000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05527000.htm)

### Abstract

The focus of this review is on the assessment of trial design factors, specially dosing strategy, as it relates to antidepressant clinical outcome based on previous findings. Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval (SBA) reports for all antidepressants approved in the United States from January 1, 1985 to December 31, 1998 were reviewed. From 9 antidepressant research programs, 51 antidepressant clinical trials consisting of 92 treatment arms were included in this study. Examining dosing strategies (fixed vs. flexible), we found the magnitude of symptom reduction among placebo treated depressed patients, using the total HAM-D score, was greater in fixed dose trials (35.8%) compared to flexible dose trials (29.3%). Whereas, the magnitude of symptom reduction with antidepressants was almost identical for the fixed (42.4%) and flexible dose trials (42.6%). Most importantly, superiority of the antidepressant over placebo was higher among the flexible dose (59.6%) than the fixed dose trials (31.4%). These findings suggest that flexible dose trials are the more desirable model to assess potential efficacy of a new antidepressant. Further research is recommended to address the reason behind this phenomenon.

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat043/05527000i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05527000i.htm)

### Introducción

El *Code of Federal Regulations* (CFR) creado por el Congreso de los Estados Unidos<sup>1</sup> dictamina los aspectos científicos y éticos de la investigación médica, incluyendo el desarrollo de las drogas. Estos CFR se implementan a través de la *Food and Drug Administration* (FDA). El método actual de aprobación de un antidepresivo requiere que la eficacia terapéutica de nuevos medicamentos en investigación demuestre superioridad estadística sobre el placebo, a través de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, seguido de su replicación.

En la práctica, los ensayos clínicos con antidepresivos se encuentran plagados de altas tasas de fracasos, superiores al 50%.<sup>2</sup> A veces es difícil explicar por qué se presentan semejantes tasas de fracasos, a excepción de la alta respuesta al placebo, que podría arruinar los resultados de varios ensayos con antidepresivos.<sup>3</sup> Por el

### Resumen

El objetivo de este artículo es la evaluación de los factores del diseño de los ensayos clínicos, principalmente las estrategias de dosificación, en lo que concierne a la evolución clínica con antidepresivos, basado en publicaciones previas. Se hizo una revisión del *Summary Basis of Approval* (SBA) de la *Food and Drug Administration* (FDA), el cual publica todos los antidepresivos aprobados en los Estados Unidos desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1998. Se incluyeron en este estudio 51 ensayos clínicos con antidepresivos, tomados de 9 programas de investigación sobre antidepresivos, y que consistían en 92 grupos de tratamiento. Al examinar las estrategias de dosificación (fija *versus* variable) en comparación con pacientes depresivos tratados con placebo, se observó por medio del puntaje total de HAM-D, que era más importante la reducción de los síntomas en los ensayos con dosis fijas (35.8%) que en los ensayos con dosis variables (29.3%). De cualquier forma, la magnitud en la reducción de los síntomas con antidepresivos fue casi idéntica para los ensayos clínicos con dosis fijas (42.4%) que para aquellos con dosis variables (42.6%). Y fundamentalmente, la superioridad de los antidepresivos sobre el placebo fue mayor en los ensayos clínicos con dosis variables (59.6%) que en los ensayos con dosis fijas (31.4%). Estos hallazgos sugieren que los ensayos con dosis variables son el modelo más deseable para evaluar la eficacia potencial de un nuevo antidepresivo. Se recomiendan más estudios para determinar la causa que hay detrás de este fenómeno.

momento, se piensa que hay algunos factores importantes que podrían influir la respuesta al placebo. Además de la posibilidad de que el antidepresivo estudiado carezca de efectos terapéuticos, hay otros factores como el diseño y la conducción de los ensayos con antidepresivos que podrían afectar la evolución, especialmente la magnitud de la respuesta al placebo. En esta reseña, nuestro centro de interés es la evaluación de los factores del diseño de los ensayos, específicamente la estrategia de dosificación (tipo de dosis fija contra dosis variable) en lo que se refiere a las consecuencias de los ensayos clínicos con antidepresivos, basado en una publicación reciente.<sup>2</sup> No consideramos factores de conducción de ensayos clínicos con antidepresivos a los subtipos de desórdenes depresivos, edad o sexo de los pacientes, ubicación geográfica de los centros de ensayos clínicos, barreras lingüísticas, nivel de entrenamiento del personal de investigación, características de los pacientes relacionadas con su percepción de la enfermedad y su cumplimiento, etc.

En cuanto a la estrategia de dosificación de los ensayos clínicos con antidepresivos, se asumió que los ensayos que utilizaban una dosis de antidepresivos manejada directamente por un clínico

Recepción: 30/8/2004 - Aprobación: 3/6/2005

**Participó en la investigación:** Amy E. Brodhead, Northwest Clinical Research Center, Bellevue, EE.UU.

podrían ayudar a definir la respuesta antidepresiva y ser más propensos a producir una separación más fuerte del placebo según lo que se determinó por los síntomas y signos de la depresión. Tradicionalmente, este tipo de ensayo suele tener un diseño con dosis variables.

Alternativamente, otros autores sugirieron que semejante potencial de aumento del efecto antidepresivo observado en los ensayos con dosis flexibles no constituyen estudios imparciales. Se recomienda un método científico más riguroso, con ensayos con dosis fijas, así como grupos de pacientes depresivos asignados a diferentes dosis de antidepresivos. Esto contrasta con el rango de dosis que se observa en los ensayos con dosis flexibles, que se cree que evita la optimización de la dosis clínica para cada paciente. Más aun, los que proponen este modelo (ensayos con dosis fijas) se han abocado a que esta estrategia demostrará una relación dosis-respuesta, si es que existe alguna, para los antidepresivos. En otras palabras, se asumió que los pacientes depresivos a los que se les asignó una dosis mayor de antidepresivos son más propensos a experimentar un mayor efecto terapéutico, determinado por un mayor número de aquellos que respondieron al tratamiento así como una mayor magnitud del efecto terapéutico.

Sin embargo, ninguna de estas presunciones pudo ser verificada por los datos. Para evaluar si eran exactas y para ayudar a determinar estrategias para programas de desarrollo de antidepresivos, decidimos el acceso a los datos provistos por la FDA bajo el *Freedom of Information Act*,<sup>4</sup> para determinar el impacto de un esquema con dosis fijas o variables en el curso de un ensayo clínico con antidepresivos.

## Métodos

Revisamos los informes del *Summary Basis of Approval* (SBA) de la FDA para todos los antidepresivos aprobados en los Estados Unidos desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1998. Los datos comprobados sobre antidepresivos incluyeron: clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, clorhidrato de nefazodona, mirtazapina, clorhidrato de bupropión, clorhidrato de venlafaxina, venlafaxina ER y bromhidrato de citalopram.

Participaron 9 313 pacientes depresivos en 51 ensayos clínicos sobre antidepresivos consistentes en 92 ramas de tratamiento, 35 ramas de tratamiento con esquemas de dosis flexibles y 57 ramas de tratamiento con esquemas de dosis fijas. Treinta y seis ensayos utilizaron un diseño con dosis variables y 15 ensayos utilizaron un diseño con dosis fijas. Debido a la naturaleza de los ensayos con dosis fijas se esperaba que el número de grupos de tratamiento fuera mayor que en los ensayos con dosis variables. En los 15 ensayos con dosis fijas, siete tuvieron cuatro o más grupos de tratamiento, comparados con los dos (*versus* placebo solo) en los ensayos con dosis variables. Mediante la escala de Hamilton para determinar la depresión (*Hamilton Rating Scale for Depression* [HAM-D]), se midió la magnitud de la reducción de los síntomas desde la línea de base hasta la visita final (o la última observación realizada) para las ramas de tratamiento que recibieron esquemas de dosis variables y aquellas medicadas con dosis fijas. Debido a la heterogeneidad de estos ensayos, se emplearon los cambios porcentuales del total de los promedios de los puntajes obtenidos con la HAM-D como índice de la reducción de los síntomas utilizado para cuantificar las diferencias en la gravedad de la línea de base.

Las evaluaciones se basaron teniendo en cuenta qué rama del ensayo clínico se consideraba o no positiva utilizando un valor nominal de  $p < 0.05$ , según lo determinado por el personal de la FDA. Los valores de  $p$  para cada una de las ramas de los estudios de ramas con múltiples dosis no fueron corregidos por comparaciones múltiples.

Los ensayos con dosis fijas y con dosis variables se consideraron separadamente. Como el diseño de cada ensayo es similar, se llevó a cabo la prueba de chi cuadrado para analizar la frecuencia con la que una rama de tratamiento con dosis fijas de un nuevo antidepresivo era estadísticamente significativa, comparada con otra medicada con una dosis fija, ambas comparadas con placebo. Además, intentamos aseverar si la función primaria de los ensayos con dosis fijas, como establecer una relación dosis-respuesta, estaba vinculada con la magnitud de la disminución de los síntomas.

## Resultados

Los pacientes tratados con placebo presentaron una reducción de los síntomas del 29.3% según la HAM-D en los ensayos con dosis variables y de 35.8% en los ensayos con dosis fijas. En otras palabras, la magnitud de la reducción de los síntomas entre los pacientes depresivos tratados con placebo utilizando la escala total de HAM-D fue 22% mayor para los ensayos con dosis fijas comparado con los ensayos con dosis variables.

Por otro lado, la magnitud en la reducción de los síntomas con antidepresivos fue casi idéntica entre los ensayos con dosis fijas (42.4%) y variables (42.6%). Y lo que es más importante, la superioridad de los antidepresivos sobre el placebo se vio en el 59.6% de los ensayos con dosis variables y sólo en el 31.4% de los de dosis fijas. Además, la magnitud en la reducción de los síntomas no pareció estar relacionada con la dosis de antidepresivos de los ensayos con dosis fijas. En otras palabras, entre estos ensayos no pudo detectarse una relación dosis-respuesta.

Por último, el número de pacientes depresivos que completó el estudio fue levemente superior en ensayos con dosis fijas comparado con aquellos pacientes que completaron el ensayo con dosis variables. Para los pacientes asignados al grupo placebo, un 64.7% completó el ensayo con dosis fijas, comparado con el 57.8% que lo completó con dosis variables. Para aquellos asignados al grupo de antidepresivos, los pacientes en los ensayos con dosis fijas presentaron una tasa de finalización del 63.6% comparada con el 61.3% de los pacientes en los ensayos con dosis variables. El análisis estadístico no reveló diferencias significativas para las variables numéricas.

## Discusión

Estos datos sugieren que los ensayos con dosis variables son el modelo más deseable para evaluar la eficacia potencial de un nuevo antidepresivo, en comparación con los modelos que emplean dosis fijas. Esta sugerencia se basa en el hecho de que se observó que la respuesta al placebo es de menor magnitud en los ensayos con dosis variables que en los ensayos con dosis fijas. Esto puede deberse parcialmente al deseo de los pacientes de informar sobre los síntomas que perduran ya que la dosis puede ser modificada. Por otro lado, el paciente tiene una gran probabilidad de recibir un tratamiento activo en un ensayo con dosis fijas y, de esta forma, paciente e investigador podrían asumir que, precisamente, lo están recibiendo.

Resulta interesante observar que el número de pacientes medicados con placebo que completaron un ensayo con dosis fijas (64.7%) fue mayor comparado con los ensayos con dosis variables (57.8%). Sin embargo, la magnitud en la reducción de los síntomas, así como las tasas de finalización, fueron similares para los antidepresivos tanto en los ensayos con dosis fijas como variables. Esto se opone a algunos supuestos respecto de los resultados cuando se comparan estudios de dosis fijas con los de dosis variables.

Inesperadamente, no se pudo establecer una relación significativa entre las dosis de antidepresivos y la reducción de los síntomas. Esto pudo deberse a los antidepresivos evaluados en este estudio pero podría no aplicarse para todos los antidepresivos.

En conclusión, se sugiere que el esquema de dosis de un antidepresivo podría influir los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo con este tipo de fármacos. Los resultados sugieren que en comparación con ensayos con dosis fijas, los ensayos con dosis variables permiten una evolución más favorable. Se recomienda mayor investigación para determinar los puntos de debate que hacen a la replicación y los hallazgos de menor magnitud en los ensayos controlados con placebo con dosis variables, además de determinar si hay una relación dosis-respuesta.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com); dirección de correspondencia y bibliografía completa.

## 2 - La Sedación y la Analgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos



Guido Bertolini

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** Médico, Laboratory of Clinical Epidemiology, Ranica, Italia

**Otro trabajo de su autoría:** Malacarne P, Rossi C, Bertolini G. Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 54:221-224, 2004

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000a.htm)

(\*) Artículo breve escrito por el autor para *Trabajos Distinguidos edición en papel*.



El artículo amplio escrito por el autor para *SIIC En Internet*. se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000.htm)

### Abstract

*Agitation is the commonest indication to use sedative and analgesic drugs in the intensive care unit (ICU). Several diseases, including acute central nervous system diseases, acute respiratory failure, hypotension, and hypoglycemia may cause agitation. These causes should be accurately sought before symptomatic treatments are started. In many ICU patients anxiety, fear and pain are well recognized causes of agitation. In such cases the use of sedatives and analgesics is of primary importance to avoid the development of depression and other chronic syndromes. There is no single level of sedation, nor single sedative regimen suitable for all patients and for all situations and for all patients, and the use of sedative and analgesics should be finely tuned on the patient's need. Side-effects of sedative drugs can be severe, or even life-threatening as in the so-called propofol-infusion syndrome. Appropriate scoring systems, frequent clinical evaluation and daily interruption of continuous intravenous drug infusions can be of great value to find the optimal level of sedation, and to avoid risky clinical situations.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000i.htm)

### Introducción

La mayor parte de los pacientes en estado crítico requieren sedación, analgesia o ambas en algún momento de su estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La excitación es la indicación principal para la utilización de sedantes.<sup>1</sup> El tratamiento inadecuado de esta entidad se asocia con la aparición de trastornos psicológicos entre los que figuran la depresión, la ansiedad y otros síndromes crónicos.<sup>2-4</sup> Cuando sea posible se deben solucionar todas las causas relacionadas antes de comenzar con el tratamiento sintomático.

### Definición de la excitación en la UCI

Se denomina excitación la condición clínica caracterizada por movimientos violentos, emociones fuertes y tumultuosas o ambas.<sup>1</sup> Esta definición (de Funk y Wagnall, de 1982) tiene como ventaja que incluye la perturbación física y la perturbación emocional. En este contexto, el paciente inmovilizado con dolor intenso o el paciente comatoso que lucha con el respirador pueden presentar excitación aunque representen extremos opuestos del mismo espectro.

Desde el punto de vista clínico, la excitación se caracteriza por un estado de alerta moderado o extremo, tensión aumentada e irritabilidad que pueden llevar a confusión, desorientación, hiperactividad y a la hostilidad franca.<sup>1</sup> En estos pacientes pueden suceder complicaciones peligrosas. Entre éstas se incluyen: la extubación, la remoción de catéteres venosos o arteriales,<sup>5</sup> el aumento sistémico o, a nivel del miocardio, del consumo de oxígeno y fallas en la cooperación con el personal de la UCI. En general los signos vitales son anormales: la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca pueden alcanzar valores elevados que ponen en riesgo al paciente. La hipercoagulabilidad, la inmunosupresión y el catabolismo persistente son otras complicaciones.

El paciente con excitación y frecuencia respiratoria alta puede no ser capaz de sincronizar su respiración con el respirador aunque se agote. Esto lleva al aumento de la presión en la vía aérea, ventilación inadecuada, disminución de la PaO<sub>2</sub> y de la PaCO<sub>2</sub> o al incremento

### Resumen

La excitación es la principal indicación para el uso de analgésicos y sedantes en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Diversas enfermedades, entre las que se incluyen las enfermedades agudas del sistema nervioso central, la insuficiencia respiratoria aguda, la hipotensión y la hipoglucemia, pueden causar excitación. Estas deben ser investigadas antes de comenzar el tratamiento sintomático. En muchos pacientes en UCI la ansiedad, el temor y el dolor son causas reconocidas de excitación. En estos casos el uso de sedantes y analgésicos es muy importante para evitar la depresión y otros síndromes crónicos. No existe un nivel de sedación único ni tampoco un régimen de sedación que se adapte a todos los pacientes o a todas las situaciones. El uso de sedantes y analgésicos debe estar en sintonía con las necesidades del individuo. Los efectos colaterales de los sedantes pueden ser graves y comprometer la vida del paciente, como en el caso del síndrome por infusión de propofol. Los sistemas que otorgan puntaje, la evaluación clínica frecuente y la interrupción diaria de las infusiones de drogas por vía intravenosa pueden ser valiosos para encontrar el nivel de sedación óptimo y para evitar situaciones clínicas riesgosas.

de esta última. Paradójicamente todos estos fenómenos pueden intensificar la excitación.

### Causas de excitación en la UCI

El origen de la excitación en la UCI es multifactorial y las causas específicas se clasifican en intrínsecas y extrínsecas. Las primeras se relacionan con las enfermedades agudas, la medicación, la suspensión de la droga, la ansiedad, el temor, el delirio y el dolor. Las extrínsecas se relacionan con el ambiente de la UCI. El análisis detallado de la historia del paciente y el examen físico, la revisión de los datos de laboratorio y otros relacionados con el diagnóstico, el reconocimiento de la efectividad de los distintos tratamientos, la colaboración entre los miembros de la familia y el equipo de salud y la experiencia son requisitos para manejar la excitación en forma apropiada.

### Causas intrínsecas

Las enfermedades agudas del sistema nervioso central como el traumatismo de cráneo grave, la hemorragia subaracnoidea, el accidente cerebrovascular, la meningitis y las convulsiones frecuentemente provocan excitación. El aumento subsecuente en la tasa metabólica del cerebro incrementa el flujo sanguíneo cerebral y el volumen, que a su vez pueden elevar la presión endocraneana a niveles que comprometen la vida del paciente. En esta situación, la sedación óptima aporta beneficios debido a que puede normalizar la presión endocraneana, incluso sin otro tratamiento.<sup>6</sup>

La insuficiencia respiratoria aguda con disnea e hipoxia, como también la hipotensión y la hipoglucemia<sup>7,8</sup> son otras causas de excitación. Diversas drogas pueden causar excitación debido a un efecto directo (lorazepam, las drogas anticolinérgicas) o como consecuencia de la interacción medicamentosa, particularmente en los ancianos.<sup>1</sup>

También la suspensión del tratamiento con benzodiazepinas puede ser responsable de esta condición. En estos casos, los síntomas incluyen: disforia, irritabilidad, sudoración, temblores y anorexia. La utilización de benzodiazepinas en dosis altas durante periodos prolongados puede desencadenar síntomas más graves luego de su interrupción. Por lo que es prudente disminuir la dosis en forma gradual cuando se debe retirar la medicación.

Recepción: 1/10/2004 - Aprobación: 18/5/2005

**Participaron en la investigación:** Simone Piva, MD; Nicola Latronico, MD, Institute of Anesthesiology-Intensive Care. University of Brescia, Spedali Civili, Brescia, Italia.

La ansiedad, el temor y el dolor pueden provocar excitación. El dolor es frecuente en los individuos internados en UCI, puede causar miedo y ansiedad e incrementar la excitación. Las fallas para reconocer el dolor producen excitación en forma habitual y esto puede llevar a la administración excesiva de sedantes. De acuerdo con lo enunciado, se recomienda el tratamiento agresivo del dolor en la UCI.<sup>7</sup>

El dolor posquirúrgico aparenta ser un síntoma que se puede tratar sin dificultad. La población en riesgo puede ser identificada fácilmente y el dolor agudo puede ser tratado mediante la administración de opiáceos. Por otro lado, el alivio insuficiente del dolor se ha asociado con el aumento de la morbilidad, el tiempo de estadía, los costos y con recuerdos desagradables para el paciente. A pesar de estas premisas, una investigación realizada por el *Grupo Italiano Valutazione Interventi in Terapia Intensiva* (GIVITI) reveló que aproximadamente el 50% de los pacientes en estado crítico luego de la cirugía no reciben la analgesia adecuada. En esta cohorte grande el coma se asoció con una menor probabilidad de recibir opiáceos. Los pacientes comatosos no "sienten" dolor ni recuerdan las experiencias dolorosas, pero sin duda requieren la administración de analgésicos.<sup>9</sup>

#### Causas extrínsecas

Es evidente que el estado crítico y la dependencia de otras personas pueden causar ansiedad. Además, el ambiente de la UCI puede ser una fuente de excitación. Los ruidos de los monitores y de otros dispositivos, las actividades de rutina de las enfermeras, el frío y el calor, el hambre y la sed, la inmovilización prolongada, la privación del sueño, la sensación de aislamiento, la incapacidad para poder comunicarse y la falta de información figuran entre las causas de excitación en la UCI.<sup>10</sup> Las estrategias de sedación deben reconocer y apuntar hacia este problema de manera efectiva.

#### La lección que aporta un caso clínico

Un médico de 65 años recientemente retirado fue internado en el departamento de cardiología debido a que presentaba infarto agudo de miocardio. En este paciente se realizó angioplastia transluminal percutánea, con la colocación intracoronaria de *stent* y la administración posterior de dosis bajas de fibrinolíticos por vía intravenosa. A las 3 horas del procedimiento, mientras permanecía en la unidad coronaria, el paciente presentó excitación leve y desorientación en el tiempo, los valores de presión arterial en ese momento eran altos (185/107 mm Hg) con dolor moderado en el brazo derecho. Se identificó la hipertensión como causa relevante de excitación y se instituyó el tratamiento antihipertensivo. La presión arterial alcanzó valores de 145/90 mm Hg pero el cuadro clínico no cambió. En ese instante, la enfermera descubrió que el paciente estaba recibiendo una infusión de 30 mmol/l de KCl en dextrosa al 5%. Al interrumpir la infusión el dolor en el brazo derecho desapareció rápidamente, pero a pesar de esto no hubo modificaciones en la hipertensión ni en la excitación. Luego de tres horas, el paciente estaba tranquilo y se espaciaron los controles. Durante la noche se constató que estaba inconsciente, con pupilas desiguales (diámetro pupilar izquierdo mayor que el derecho). Se realizó TC cerebral de urgencia que reveló la presencia de hemorragia intraparenquimatosa extensa en el hemisferio izquierdo. Luego de 2 años de seguimiento el paciente continúa con afasia grave.

La lección que aprendimos con este caso es doble. En primer lugar, es necesario identificar las causas posibles de excitación y tratarlas en forma agresiva antes de considerar el tratamiento con sedantes y analgésicos. Algunas veces el origen de esta condición es trivial. Por ejemplo, las soluciones que contienen cantidades grandes de potasio o las hiperosmolares pueden provocar dolor y flebitis al ser administradas por vía intravenosa. La retención urinaria es una causa importante de excitación, que debe ser considerada incluso en los pacientes con sonda vesical (la sonda puede estar ocluida). En segundo lugar, ante problemas complejos es raro que la solución sea simple.

#### El problema del delirio en la UCI

El delirio es una indicación frecuente para el tratamiento con sedantes (haloperidol). A pesar de que esta condición no es controlada en el entorno de la UCI, el delirio es muy común y se

observa en más del 80% de los pacientes con ventilación mecánica. El delirio permite predecir el aumento en la mortalidad a los 6 meses y de la duración de la estadía en el hospital.<sup>11</sup> El diagnóstico del delirio requiere que éste haya comenzado en forma aguda y un curso fluctuante de funcionamiento cognitivo deteriorado asociados con falta de atención. El pensamiento desorganizado o la alteración en el nivel de conciencia son necesarios para establecer el diagnóstico. Ely y col. han propuesto un puntaje sencillo y confiable para diagnosticar el delirio.<sup>12</sup>

#### Cuál es el nivel de sedación adecuado a las necesidades del paciente

No existe un nivel de sedación ni un régimen de sedación único que se adapte a todos los pacientes y situaciones. En los últimos años el nivel ideal de sedación cambió y de la desconexión total del paciente de su entorno se pasó a poder mantenerlo calmado, conservar el ciclo sueño y vigilia y poder despertarlo sin dificultad. Sin embargo, en algunos casos la sedación profunda es necesaria para facilitar la ventilación o en la hipertensión endocraneana refractaria. En general, la infusión continua a baja velocidad, suplementada con administración en bolo cuando sea necesario, es la estrategia recomendada ya que se vio que reduce la duración de la ventilación. La evaluación frecuente de la sedación y la excitación a través de puntajes validados son por lo tanto el tratamiento recomendado.

#### Escalas de sedación

La escala de Ramsay, introducida en 1974 se ha generalizado. Es fácil de aplicar pero no permite discriminar entre los distintos niveles de sedación y carece de descriptores específicos para lograrlo y no ha sido validada para su uso en UCI.<sup>13</sup>

La Escala de Excitación-Sedación fue desarrollada para evaluar el nivel de conciencia y excitación en pacientes adultos internados en UCI. Consta de un ítem con opciones de respuesta que varían de 1 a 7 y fue validada para su empleo en adultos en estado crítico.<sup>15</sup>

La Escala de Evaluación de la Actividad Motora: su estructura es similar a la de la Escala de Excitación-Sedación y se demostró que es válida y confiable para los pacientes adultos con asistencia respiratoria mecánica internados en la UCI de cirugía.<sup>7</sup>

Independientemente de la escala, la sensibilidad, es decir en qué grado un instrumento es capaz de detectar cambios en el fenómeno estudiado, debe ser una característica de primera importancia en el proceso de validación. Sin embargo, una revisión sistemática reciente no pudo encontrar ningún puntaje de sedación en el que la sensibilidad haya sido evaluada.<sup>15</sup> Además, la mayor parte de las herramientas existentes se centran exclusiva o predominantemente en el estado de conciencia, mientras que la prescripción de sedantes requiere que todas las razones por las cuales se implementa el tratamiento sean evaluadas y controladas. Por este motivo, recientemente se introdujo el *Adaptation to the Intensive Care Environment* (ATICE), un sistema que pondera la adaptación del paciente al ambiente de la UCI.<sup>15</sup> El marco conceptual que se tuvo en cuenta para el desarrollo de este sistema es que una herramienta que contiene un único ítem no era suficiente para abordar todos los aspectos de la adaptación al ambiente de la UCI, la cual podría describirse mejor combinando la evaluación del estado de conciencia y la tolerancia. Por lo tanto, el ATICE contiene 5 ítem: Lucidez (0-5) y Comprensión (0-5), combinados en el dominio Conciencia (0-10), y Tranquilidad (0-3), Sincronización con el respirador (0-4) y Relajación facial (0-3), combinados en el dominio Tolerancia (0-10). El puntaje total del ATICE oscila entre 0 (la adaptación al ambiente de la UCI es extremadamente baja debido a la alteración del estado de conciencia y a la escasa tolerancia) y 20 (muy buena adaptación, combinación del estado de conciencia preservado y buena tolerancia). El ATICE mide en forma eficiente la adaptación de los pacientes con ventilación mecánica y su validez, confiabilidad y sensibilidad han sido demostradas.

La evaluación objetiva que no considera los aspectos clínicos puede ser útil en los pacientes que reciben bloqueantes neuromusculares o durante la sedación profunda y puede realizarse a través del índice Biespectral o del índice del estado del paciente (*Patient State Index*).

El índice biespectral (BIS) del electroencefalograma (EEG) es una



variable derivada empíricamente que integra distintos descriptores del EEG en un puntaje único que no es afectado por la anestesia o los sedantes.<sup>16</sup> Los puntajes oscilan entre 0 y 100 y es un índice coherente y fidedigno del estado de conciencia en personas saludables, un puntaje de 95 o más indica conciencia plena. No obstante, en el escenario de la UCI los resultados del BIS pueden no ser confiables debido a variables de confusión como los artefactos musculares<sup>16</sup> o disfunción neurológica primaria o secundaria.<sup>17</sup>

El *Patient State Index* (PSI) es un número adimensional con un valor máximo de 100 (completamente despierto) y un mínimo de 0 (paciente con anestesia profunda) y se obtiene a partir del análisis del EEG de 4 canales. Este índice se creó para controlar a los pacientes durante la anestesia pero puede ser útil para evaluar el nivel de sedación en los pacientes de la UCI que reciben propofol o sufentanilo para lograr la sedación.<sup>18</sup>

### Analgésicos

La morfina es la droga más utilizada para el tratamiento del dolor. Para la administración intravenosa en bolo la dosis recomendada es de 0.01-0.15 mg/kg cada 1-2 horas y para la infusión continua es de 0.07-0.5 mg/kg/h.

El fentanilo tiene comienzo de acción rápido (cerca de un minuto) debido a su alta liposolubilidad y a que la duración de su acción es corta (de 30 minutos a una hora). Las dosis aconsejadas son de 0.35-1.5 µg/kg cada media hora si se administra en bolo y de 0.7 a 10 µg/kg/h cuando se administra en infusión continua. Ambas drogas son metabolizadas en el hígado y excretadas por el riñón.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) se utilizan para tratar el dolor posquirúrgico moderado a intenso. Además, otras complicaciones asociadas con estas drogas, como el efecto antiagregante plaquetario y la hemorragia gastrointestinal, pueden ser particularmente problemáticas en estos pacientes. Por lo tanto, la administración de AINE como únicos analgésicos no está recomendada; los opiáceos son las drogas de primera elección para el tratamiento del dolor agudo intenso.

### Sedantes

Los sedantes en la UCI se utilizan con frecuencia por períodos prolongados en pacientes con disfunción de múltiples órganos. Esta condición puede desencadenar efectos colaterales impredecibles aunque se demostró que estas drogas son seguras en la práctica de la anestesiología. El etomidato, un anestésico seguro cuando se utiliza en el quirófano, aumenta la mortalidad en los pacientes en estado crítico debido a que anula la respuesta de la corteza adrenal al estrés. Las benzodiazepinas son las drogas que más se usan para sedar a los pacientes en la UCI debido a que presentan distintas propiedades: sedantes, hipnóticas, anticonvulsivas y relajantes musculares; todas son capaces de provocar amnesia anterógrada, pero no pueden causar pérdida de la memoria retrógrada; no tienen efecto analgésico pero actúan sinérgicamente con los analgésicos opiáceos. Se metabolizan principalmente a nivel hepático y se excretan por el riñón, por lo que se deben administrar con cuidado en individuos con insuficiencia renal o hepática. Todas son liposolubles y su volumen de distribución es amplio; la duración de su acción está sujeta a la redistribución en los tejidos periféricos donde estas drogas no tienen efecto farmacológico.

El diazepam tiene un comienzo de acción de 1 a 2 minutos luego de la administración intravenosa y alcanza su efecto máximo luego de 2 a 5 minutos; su acción dura alrededor de 4 a 6 horas. Es metabolizado en el hígado y esto deriva en la producción de metabolitos activos que se excretan a nivel renal.

El lorazepam tiene comienzo de acción de 1 a 5 minutos luego de la administración intravenosa y alcanza su efecto máximo luego de 60 a 90 minutos; su acción dura alrededor de 6 a 10 horas. Es metabolizado en el hígado y se excreta a nivel renal con una vida media de 12 a 20 horas. Una de sus desventajas es que puede precipitar en solución acuosa, en especial en las que prolongan más de 12 horas<sup>1,20</sup> y la posibilidad de acidosis metabólica o insuficiencia renal cuando el período de administración es prolongado.<sup>21</sup>

El midazolam es dos a tres veces más potente que el diazepam. El comienzo del efecto tarda entre 1 y 2 minutos luego de la inyección intramuscular o intravenosa y el pico de acción se observa entre los 3 y los 5 minutos. Este dura de 0.5 a 2 horas, lo que facilita su administración en caso de infusión continua. Se aconseja su uso en caso de excitación aguda para lograr un efecto sedante de corta duración; no se utiliza para sedar al paciente por 48-72 horas, porque se prolonga el período de acción y no se puede predecir el momento en el que el sujeto puede despertar. Este efecto se debe a la acumulación de metabolitos activos y es frecuente en pacientes obesos y en los que la concentración de albúmina es baja.<sup>7</sup>

El propofol es un anestésico intravenoso que no se relaciona con otras clases de anestésicos. Presenta propiedades sedantes y anticonvulsivas si se administra en dosis bajas. Al igual que las benzodiazepinas produce amnesia, aunque es menos predecible que el midazolam. La fórmula farmacéutica original se asociaba con alto riesgo de anafilaxia, por lo que se introdujo una nueva fórmula en una emulsión lipídica (10% de aceite de soja, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfolípidos purificados de huevo). Esta droga posee una vida media de distribución de 2 a 8 minutos y el hígado la elimina con rapidez. El síndrome de infusión de propofol es un síndrome raro y a veces fatal que fue descrito originalmente en niños en estado crítico que recibieron infusión de propofol en altas dosis (mayor de 4 mg/kg/hora) por un período prolongado (mayor de 48 horas) y fue observado recientemente en adultos.<sup>22</sup> Sus características principales son: acidosis metabólica grave, insuficiencia renal, rhabdomiólisis e insuficiencia cardíaca fatal. La patogénesis de este síndrome es compleja e involucra factores iniciadores y factores desencadenantes. Los factores iniciadores son las enfermedades neurológicas y la inflamación sistémica. Entre los desencadenantes figuran el propofol en dosis altas y los tratamientos de apoyo con catecolaminas y corticoides.

### ¿Interrupción diaria o sedación continua?

La mayor parte de los sedantes se administran en infusión continua. Al compararla con la administración intermitente en bolo, la infusión continua provee un nivel constante de sedación y puede aumentar el bienestar del paciente.<sup>23</sup> Sin embargo, la administración de sedantes por infusión continua ha sido reconocida como un factor que permite predecir la estadía prolongada en asistencia respiratoria mecánica y una estadía más larga en la UCI y en el hospital.<sup>23</sup> Recientemente se demostró que la interrupción diaria de la infusión de sedantes disminuye la duración de la asistencia respiratoria mecánica, el tiempo de estadía en la UCI y la dosis de benzodiazepinas.<sup>24</sup> Además, la interrupción diaria no aumenta los resultados psicológicos adversos y podría asociarse con una reducida frecuencia de trastorno por estrés postraumático.<sup>25</sup> Por lo tanto, se recomienda la interrupción diaria de los sedantes.

### Conclusión

La sedación y la analgesia óptimas son esenciales en el tratamiento del paciente en estado crítico. No obstante, los clínicos no deben olvidar que las drogas utilizadas pueden causar importantes efectos adversos, como en el mencionado caso del etomidato. Por este motivo, las causas posibles de excitación y dolor deben ser investigadas y se debe comenzar el tratamiento etiológico antes del tratamiento sintomático. Si se decide utilizar sedantes y analgésicos este tratamiento debe ajustarse con precisión a las necesidades del paciente. Para lograr este propósito, el uso de sistemas de puntaje apropiados, la evaluación clínica frecuente y la interrupción diaria de las infusiones continuas de drogas pueden ser de gran valor.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com);  
dirección de correspondencia y bibliografía completa.