



L'Acadèmia



I Jornada FarmUCI

TALLER MANEJO DE LA SEDOANALGESIA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Carla Bastida Fernández (Servicio de Farmacia HCB)

Indalecio Morán Chorro (Servicio de Medicina Intensiva HSCSP)

Andrea Molina Nadal (Servicio de Farmacia HSCSP)

SCFC – I Jornada FarmUCI



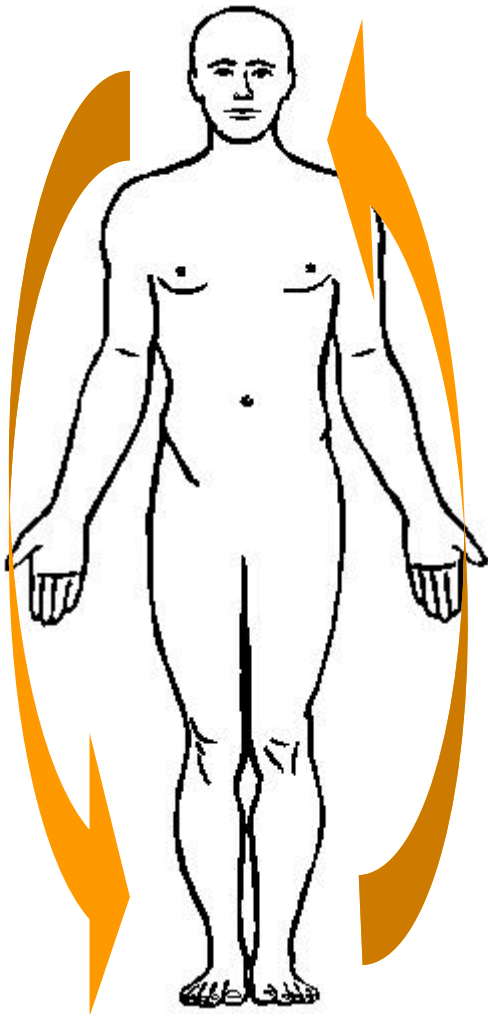
TCE

Hace unos días en la UCI...

- No AMC; No otros antecedentes conocidos
- **Contusión facial por agresión + caída e impacto en suelo**
- A su llegada a **Urgencias**, BEG, hemodinámicamente estable, consciente y orientado, agitación psico-motora importante, necesita bolus de sedación. **Glasgow 15**
- Valoración Neurocirugía (TAC craneal): contusiones hemorrágicas en temporales, en ambos hemisferios cerebelosos y a nivel frontal. Posteriormente nuevo TAC craneal muestra progresión de los sangrados, con edema perilesional.
- Fluctuaciones del nivel de conciencia → **TRASLADO A UCI**

Visión global del paciente crítico

Profilaxis: gástrica, tromboembólica,...



Sedoanalgesia, control PIC, antiepilépticos



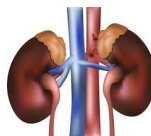
Hemodinamia, ACxFA, HTA, hTA,...



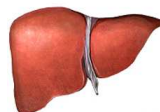
VM, equilibrio ácido-base...



Nutrición, peristaltismo, control glicémico



Función renal, técnicas depuración,...



Función hepática, metabolismo,...



Infecciones

TCE

Hace unos días en la UCI...

- Respiración espontánea al **aire** con SpO₂ 98% .
- **GCS 11** sin sedantes, nivel de conciencia fluctuante, pupilas isocóricas intermedias.
- Tendencia a la **hipertensión** arterial, FC correcta.
- **TAC control**: aumento del edema cerebral con efecto de masa y evolución de las contusiones hemorrágicas
- **Catéter PIC**

LABETALOL

INTUBACIÓN OROTRAQUEAL

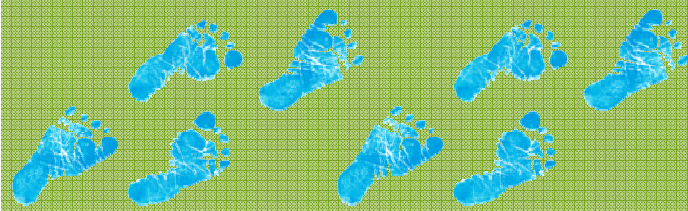
VM, controlada por volumen
Vt 460, PEEP 5, FR 18, FiO₂ 0,35

SEDOANALGESIA

NORADRENALINA

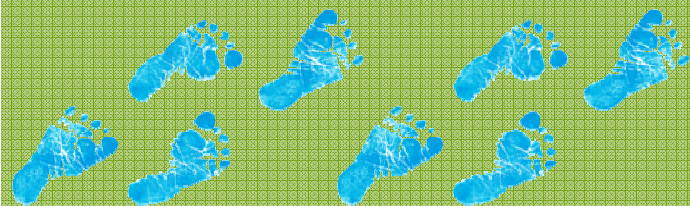
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

LEVETIRACETAM



Resumen de la evolución

- **Mal control de la PIC** (13-15-20 mmHg) → **craneotomía** + lobectomía parcial.
- Posteriormente, por **persistencia de PIC elevada**, colocación de **drenaje ventricular** con sensor PIC
- **Dificultades en el “weaning” de la sedación**
- Inicialmente **noradrenalina** para **control TA**
- Posteriormente **tendencia a la HTA**: **labetatol/antihipertensivos orales**



Resumen de la evolución

- **Diuresis correcta** sin soporte farmacológico, **función renal estable**. **Acetazolamida** para corregir alcalosis metabólica.
- **Ajuste de los parámetros ventilatorios** + control del equilibrio acido-base
- Abdomen blando, peristaltismo conservado, prueba de retención para iniciar **nutrición enteral**.
- Afebril, discreta leucocitosis. Día +7 UC + **E. Coli multisensible**. Día + 10 muestra respiratoria + **P. aeruginosa multisensible**.
- Hemostasia correcta; valoración de **terapia profiláctica antitrombótica**

Manejo farmacológico

FÁRMACO	VELOCIDAD DE INFUSIÓN (ml/h)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
MORFINA 1 mg/ml	1	2	2	1,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
MIDAZOLAM 1 mg/ml	5-8	10-15	8-6-3	>>					
MIDAZOLAM 5 mg/ml						2	3	>>	
PROPOFOL 1%		8	12	4	>>	15-20	15	>>	
CLONIDINA 6 mcg/ml									20-10
DÍA	0	1	2	3	4	5	6	7	8

Día +11

Evolución y manejo farmacológico

- GCS 9T; RASS-2.
- Analgesia con **MORFINA** 1,5mg/h, intención de reemplazar por **paracetamol + metamizol**
- Drenaje ventricular abierto, mantener 24 horas más
- PIC controlada (6-7mmHg).
- Profilaxis con **LEVETIRACETAM**, valorar duración prevista

- Valoración de traqueostomía, de momento no se hará
- VM, mal acoplamiento y alcalosis respiratoria
- Hemodinamia: TA y FC correctas.
- Infecciones: afebril, leucocitos en descenso. Cefepime + clindamicina.
- Hb estable (94 g/l), plaquetas 343000.
- Dieta enteral bien tolerada.



¿Cómo se instaaura la sedoanalgesia?



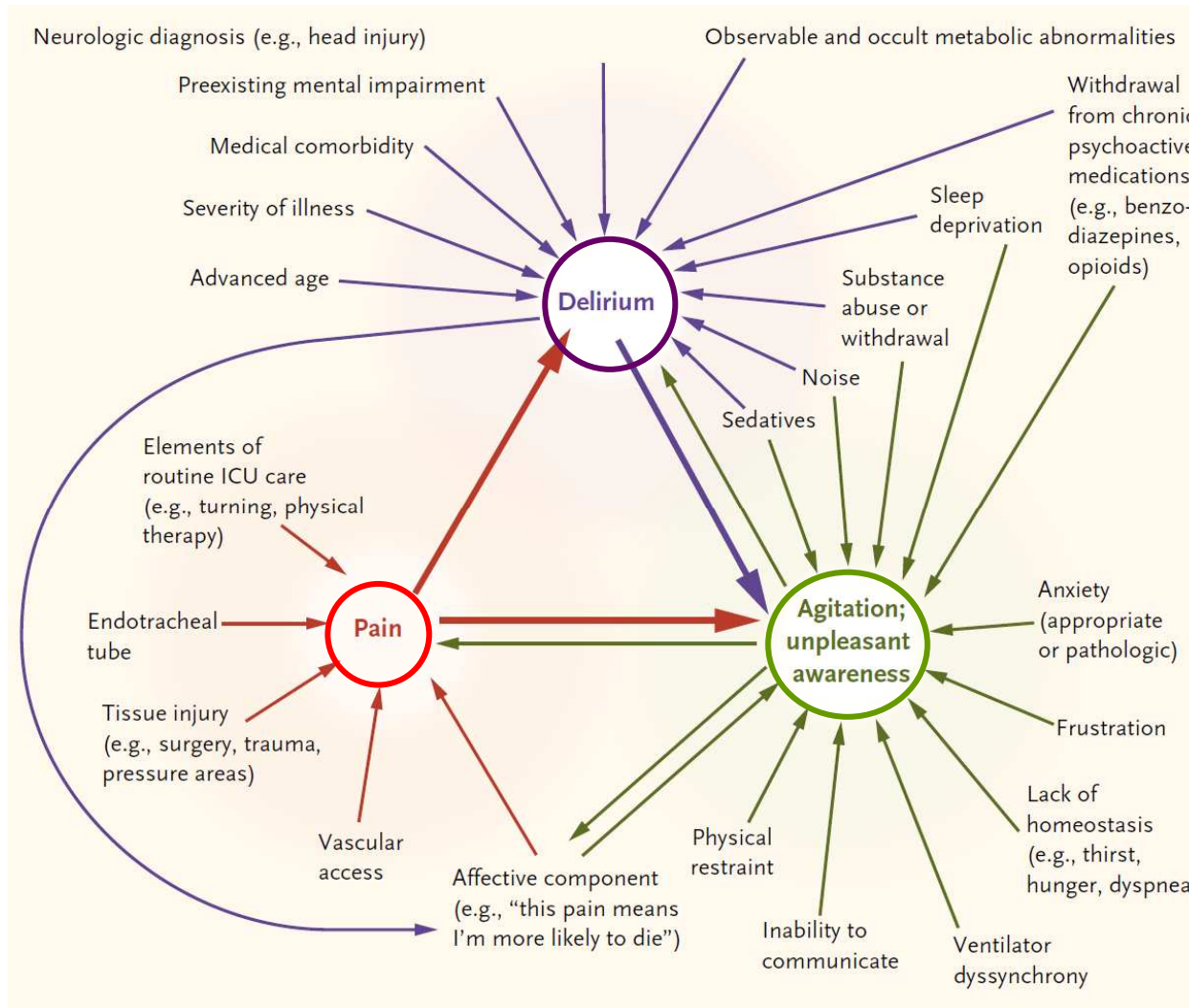
SCFC – I Jornada FarmUCI

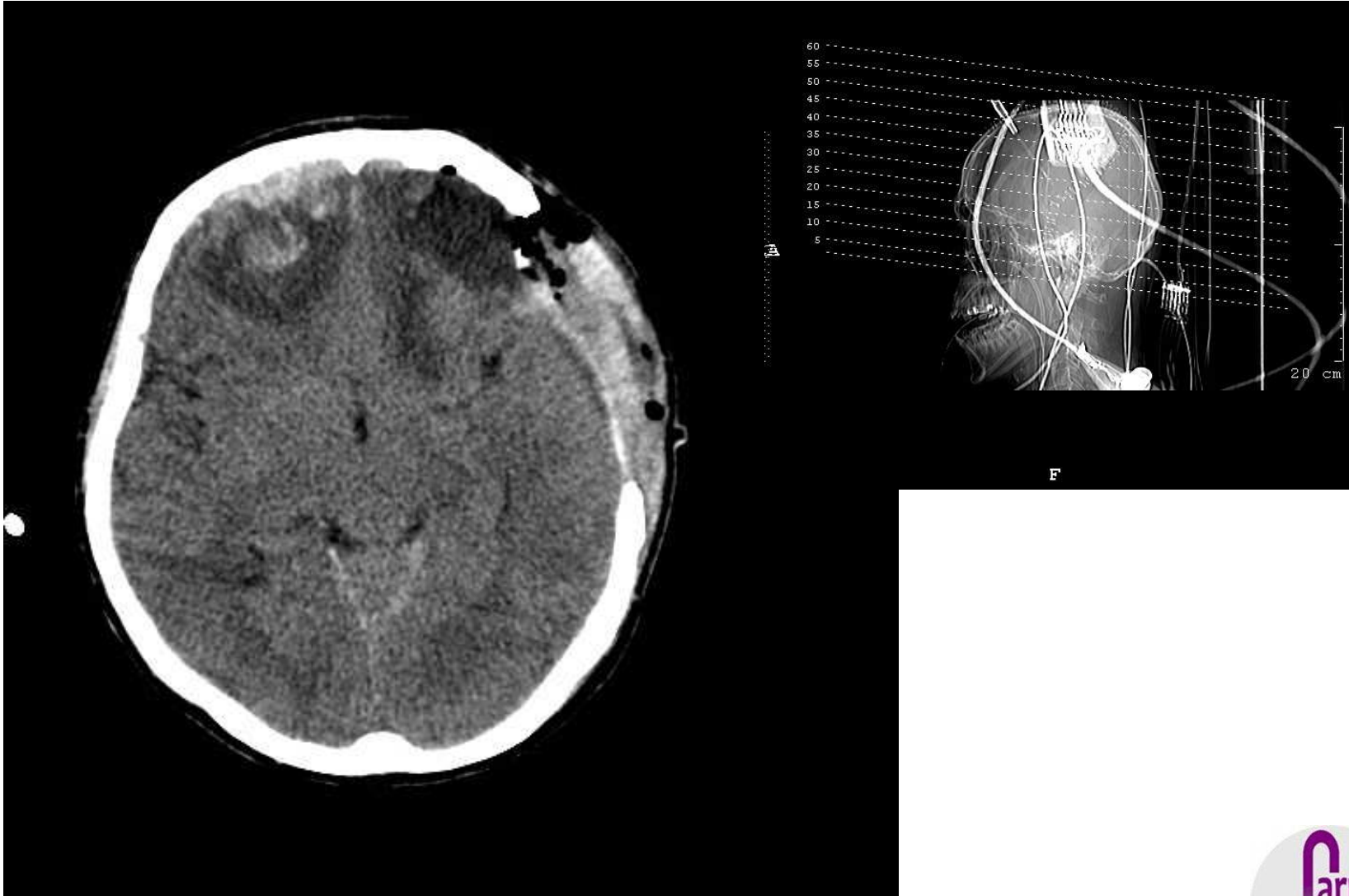


Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit

Reade MC, et al;

NEJM 2014; 370: 444-54.







Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

TABLE 6. Clinical Pharmacology of Sedative Medications (1)

Agent	Onset After IV Loading Dose	Elimination Half-Life	Active Metabolites	Loading Dose (IV)	Maintenance Dosing (IV)	Adverse Effects
Midazolam	2–5 min	3–11 hr	Yes ^a	0.01–0.05 mg/kg over several minutes	0.02–0.1 mg/kg/hr	Respiratory depression, hypotension
Lorazepam	15–20 min	8–15 hr	None	0.02–0.04 mg/kg (≤ 2 mg)	0.02–0.06 mg/kg q2–6 hr prn or 0.01–0.1 mg/kg/hr (≤10 mg/hr)	Respiratory depression, hypotension; propylene glycol-related acidosis, nephrotoxicity
Diazepam	2–5 min	20–120 hr	Yes ^a	5–10 mg	0.03–0.1 mg/kg q0.5–6 hr prn	Respiratory depression, hypotension, phlebitis ^e
Propofol	1–2 min	Short-term use = 3–12 hr Long-term use = 50 ± 18.6 hr	None	5 µg/kg/min over 5 min ^b	5–50 µg/kg/min	Pain on injection, hypotension, respiratory depression, hypertriglyceridemia, pancreatitis, allergic reactions, propofol-related infusion syndrome; deep sedation with propofol is associated with significantly longer emergence times than with light sedation
Dexmedetomidine	5–10 min	1.8–3.1 hr	None	1 µg/kg over 10 min ^c	0.2–0.7 µg/kg/hr ^d	Bradycardia, hypotension; hypertension with loading dose; loss of airway reflexes

^aActive metabolites prolong sedation, especially in patients with renal failure.
^bAdminister IV loading dose of propofol only in those patients in whom hypotension is unlikely to occur.
^cAvoid IV loading doses of dexmedetomidine in hemodynamically unstable patients.
^dDexmedetomidine maintenance infusion rate may be increased to 1.5 µg/kg/h as tolerated.
^ePhlebitis occurs when diazepam is injected into peripheral veins.
^fPain at the injection site occurs commonly when propofol is administered through peripheral veins.





Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

TABLE 3. Pharmacology of Opiate Analgesics (1, 128, 440, 472)

Opiates	Active Metabolites	Intermittent Dosing	IV Infusion Rates	Side Effects and Other Information
Fentanyl	None	0.35–0.5 µg/kg IV q0.5–1 hr	0.7–10 µg/kg/hr	<u>Less hypotension than with morphine. Accumulation with hepatic impairment.</u>
Hydromorphone	None	0.2–0.6 mg IV q1–2 hr ^b	0.5–3 mg/hr	Therapeutic option in patients tolerant to morphine/fentanyl. Accumulation with hepatic/renal impairment.
Morphine	6- and 3-glucuronide metabolite	2–4 mg IV q1–2 hr ^b	2–30 mg/hr	<u>Accumulation with hepatic/renal impairment. Histamine release.</u>
Methadone	N-demethylated derivative	IV/PO: 10–40 mg q6–12 hr IV: 2.5–10 mg q8–12 hr	Not recommended	May be used to slow the development of tolerance where there is an escalation of opioid dosing requirements. Unpredictable pharmacokinetics; unpredictable pharmacodynamics in opiate naïve patients. Monitor QTc. ^d
Remifentanyl	None	N/A	Loading dose: 1.5 µg/kg IV Maintenance dose: 0.5–15 µg/kg/hr IV	No accumulation in hepatic/renal failure. Use IBW if body weight >130% IBW.

PO = oral; N/A = not applicable; IBW = ideal body weight.

^aAfter 12 hrs, and in cases of end-organ dysfunction, the context-sensitive half-life increases unpredictably.

^bMay increase dose to extend dosing interval; hydromorphone 0.5 mg IV every 3 hrs, or morphine 4–8 mg IV every 3–4 hrs.

^cEquianalgesic dosing tables may underestimate the potency of methadone. The morphine- or hydromorphone-to-methadone conversion ratio increases (i.e., the potency of methadone increases) as the dose of morphine or hydromorphone increases. The relative analgesic potency ratio of oral to parenteral methadone is 2:1, but the confidence intervals are wide.

^dQTc is the Q-T interval (corrected) of the electrocardiographic tracing.



Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

TABLE 4. Pharmacology of Nonopioid Analgesics (1, 91, 132, 440)

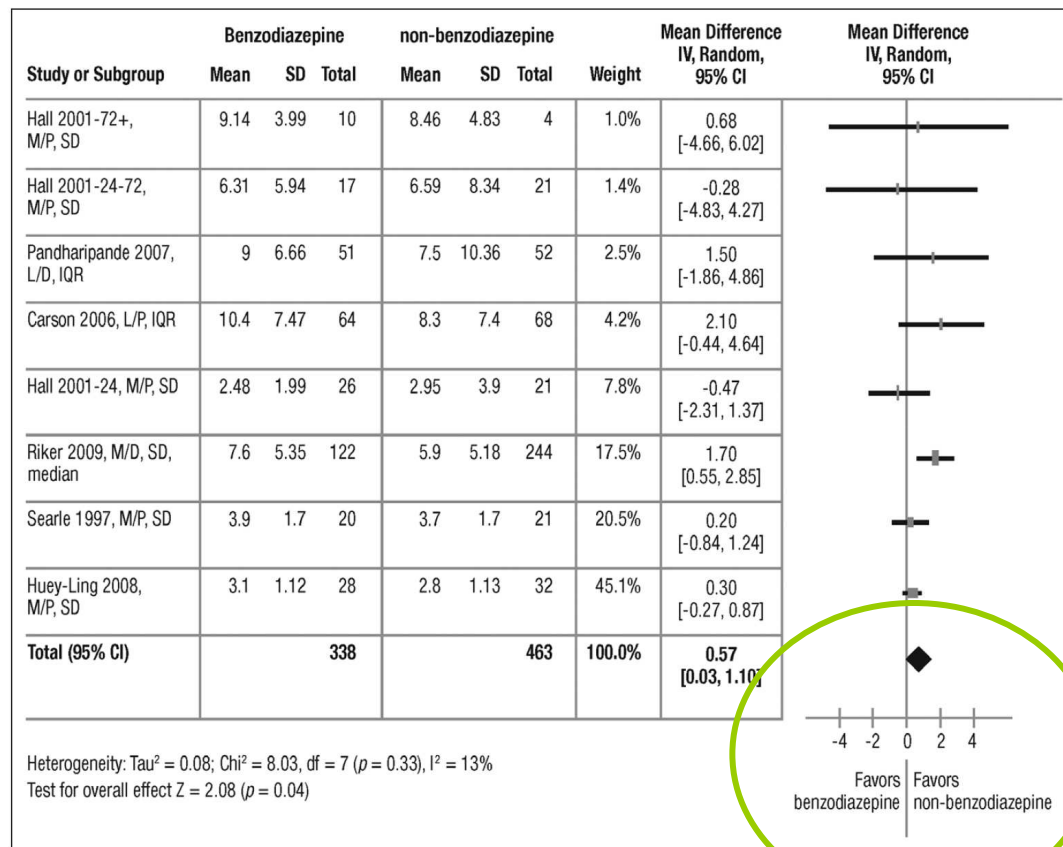
Nonopioids (Route Dosing)		Side Effects and Other Information
Ketamine (IV)	Loading dose 0.1–0.5 mg/kg IV followed by 0.05–0.4 mg/kg/hr	Attenuates the development of acute tolerance to opioids. May cause hallucinations and other psychological disturbances.
Acetaminophen (PO) Acetaminophen (PR)	325–1000 mg every 4–6 hr; max dose ≤ 4 g/day	May be contraindicated in patients with significant hepatic dysfunction.
Acetaminophen (IV)	650 mg IV every 4 hrs – 1000 mg IV every 6 hr; max dose ≤ 4 g/day	
Ketorolac ^a (IM/IV)	30 mg IM/IV, then 15–30 mg IM/IV every 6 hr up to 5 days; max dose = 120 mg/day × 5 days	Avoid nonsteroidal anti-inflammatory drugs in following conditions: renal dysfunction; gastrointestinal bleeding; platelet abnormality; concomitant angiotensin converting enzyme inhibitor therapy, congestive heart failure, cirrhosis, asthma. Contraindicated for the treatment of perioperative pain in coronary artery bypass graft surgery.
Ibuprofen (IV)	400–800 mg IV every 6 hr infused over > 30 mins; max dose = 3.2 g/day	Avoid nonsteroidal anti-inflammatory drugs in following conditions: renal dysfunction; gastrointestinal bleeding; platelet abnormality; concomitant angiotensin converting enzyme inhibitor therapy, congestive heart failure, cirrhosis, asthma. Contraindicated for the treatment of perioperative pain in coronary artery bypass graft surgery.
Dexketoprofeno, diclofenaco...		
Ibuprofen (PO)	400 mg PO every 4 hrs; max dose = 2.4 g/day	
Gabapentin (PO)	Starting dose = 100 mg PO three times daily; maintenance dose = 900–3600 mg/day in 3 divided doses	Side effects: (common) sedation, confusion, dizziness, ataxia. Adjust dosing in renal failure pts. Abrupt discontinuation associated with drug withdrawal syndrome, seizures.
Carbamazepine immediate release (PO)	Starting dose = 50–100 mg PO bid; maintenance dose = 100–200 mg every 4–6 hr; max dose = 1200 mg/day	Side effects: (common) nystagmus, dizziness, diplopia, lightheadedness, lethargy; (rare) aplastic anemia, and agranulocytosis; Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis with HLA-B*57:02 gene. Multiple drug interactions due to hepatic enzyme induction.

PO = orally; PR = rectally; max
^aFor patients > 65 yr or < 50 kg



Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit

ICU length of stay meta-analysis of high and moderate-quality studies comparing benzodiazepine to nonbenzodiazepine sedation.



INTERRUPTION OF SEDATIVE INFUSIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION

DAILY INTERRUPTION OF SEDATIVE INFUSIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION

Kress JP, et al. NEJM 2000; 342: 1471-7.

TABLE 1. PROTOCOLS FOR THE INFUSION OF SEDATIVE DRUGS IN THE STUDY PATIENTS.*

ASSIGNED SEDATIVE DRUG	PROTOCOL
Midazolam	Midazolam: initial intravenous bolus of 0.5–5 mg every 1–5 min as needed Midazolam: continuous infusion at 1–2 mg/hr; dosage to be increased in increments of 1–2 mg/hr until adequate sedation is achieved
	Morphine: initial intravenous bolus of 2–10 mg as needed Morphine: continuous infusion at 1–5 mg/hr
Propofol	Propofol: continuous infusion at 5 µg/kg of body weight/min; dosage to be increased in increments of 5–10 µg/kg/min every 2 min until adequate sedation is achieved
	Morphine: initial intravenous bolus of 2–10 mg as needed Morphine: continuous infusion at 1–5 mg/hr

*The doses of sedatives and morphine were adjusted to achieve a score of 3 or 4 on the Ramsay sedation scale (on which 1 denotes anxious and agitated or restless or both; 2 cooperative, oriented, and tranquil; 3 responsive to commands only; 4 asleep, with a brisk response to a light glabellar tap or loud sound; 5 asleep, with a sluggish response to a light glabellar tap or loud sound; and 6 asleep, with no response to a light glabellar tap or loud sound). Morphine was given to ensure adequate analgesia; it was administered to all patients "as needed," according to the nurse's assessment of the level of analgesia (on a scale on which 1 denotes extreme pain, 2 severe pain, 3 moderate pain, 4 slight pain, and 5 no pain). Morphine was administered in response to a score of 1 to 4 and was continued until the pain was considered to be adequately controlled.

TABLE 3. THE DURATION OF MECHANICAL VENTILATION, LENGTH OF STAY IN THE INTENSIVE CARE UNIT AND THE HOSPITAL, AND DOSES OF SEDATIVE DRUGS AND MORPHINE, ACCORDING TO STUDY GROUP.*

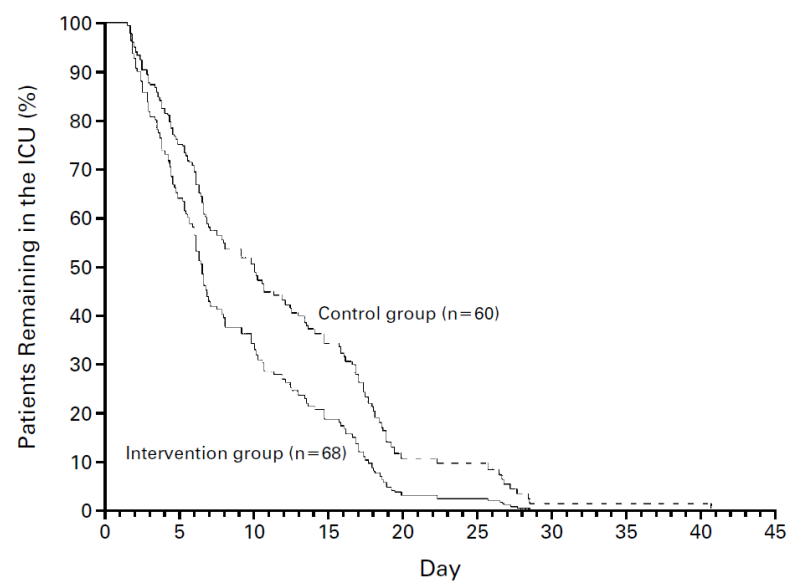
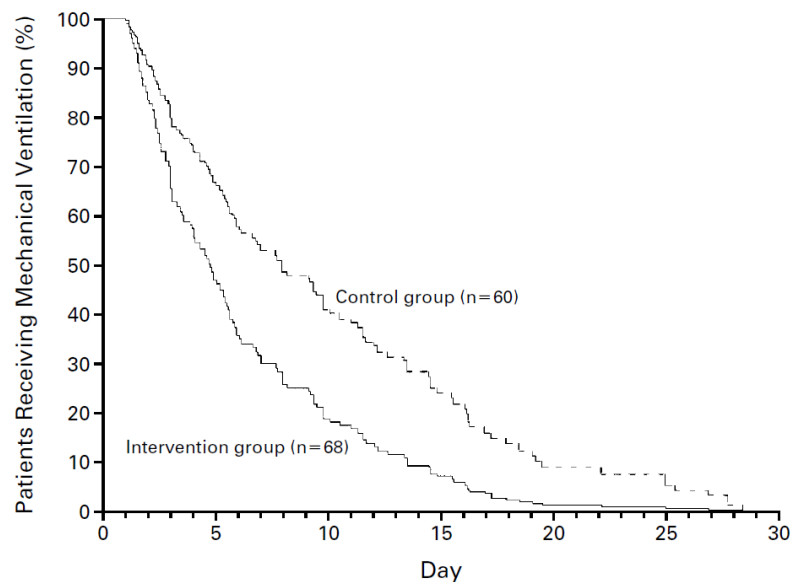
VARIABLE	INTERVENTION GROUP (N=68)	CONTROL GROUP (N=60)	P VALUE
	median (interquartile range)		
→ Duration of mechanical ventilation (days)	4.9 (2.5–8.6)	7.3 (3.4–16.1)	0.004
→ Length of stay (days)			
Intensive care unit	6.4 (3.9–12.0)	9.9 (4.7–17.9)	0.02
Hospital	13.3 (7.3–20.0)	16.9 (8.5–26.6)	0.19
→ Midazolam subgroup (no. of patients)	37	29	
Total dose of midazolam (mg)	229.8 (59–491)	425.5 (208–824)	0.05
Average rate of midazolam infusion (mg/kg/hr)	0.032 (0.02–0.05)	0.054 (0.03–0.07)	0.06
→ Total dose of morphine (mg)	205 (68–393)	481 (239–748)	0.009
Average rate of morphine infusion (mg/kg/hr)	0.027 (0.02–0.04)	0.05 (0.04–0.07)	0.004
→ Propofol subgroup (no. of patients)	31	31	
Total dose of propofol (mg)	15,150 (3983–34,125)	17,588 (4769–35,619)	0.54
Average rate of propofol infusion (mg/kg/hr)	1.9 (0.9–2.6)	1.4 (0.9–2.4)	0.41
Total dose of morphine (mg)	352 (108–632)	382 (148–1053)	0.33
Average rate of morphine infusion (mg/kg/hr)	0.035 (0.02–0.07)	0.043 (0.02–0.07)	0.65

*Average rates of infusion were calculated as milligrams of drug per kilogram of body weight divided by the number of hours from the start of the infusion to its termination.

INTERRUPTION OF SEDATIVE INFUSIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION

DAILY INTERRUPTION OF SEDATIVE INFUSIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS UNDERGOING MECHANICAL VENTILATION

Kress JP, et al. NEJM 2000; 342: 1471-7.



Analgesia y sedación del paciente crítico en ventilación mecánica

Ramos I, et al. R Esp Anest Reanim 2007; 54: 302-312.

TABLA 6
Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).
Adaptado de Sessler et al¹⁴

Puntuación	Término	Descripción
+4	Combativo	Combativo o violento; peligro inmediato para el personal
+3	Muy agitado	Estira o mueve tubo(s) o catéter(es) o comportamiento agresivo con el personal
+2	Agitado	Movimientos frecuentes sin propósito o asincronía paciente-respirador
+1	Sin calma	Ansioso o aprensivo pero movimientos no agresivos o violentos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No completamente alerta, pero con despertar sostenido (más de 10 segundos), con contacto visual, a la voz
-2	Sedación ligera	Se despierta brevemente (menos de 10 segundos) con contacto visual a la voz
-3	Sedación moderada	Algún movimiento (pero no contacto visual) a la voz
-4	Sedación profunda	No respuesta a la voz, pero algún movimiento a la estimulación física
-5	No despertable	No respuesta a la voz o a estimulación física

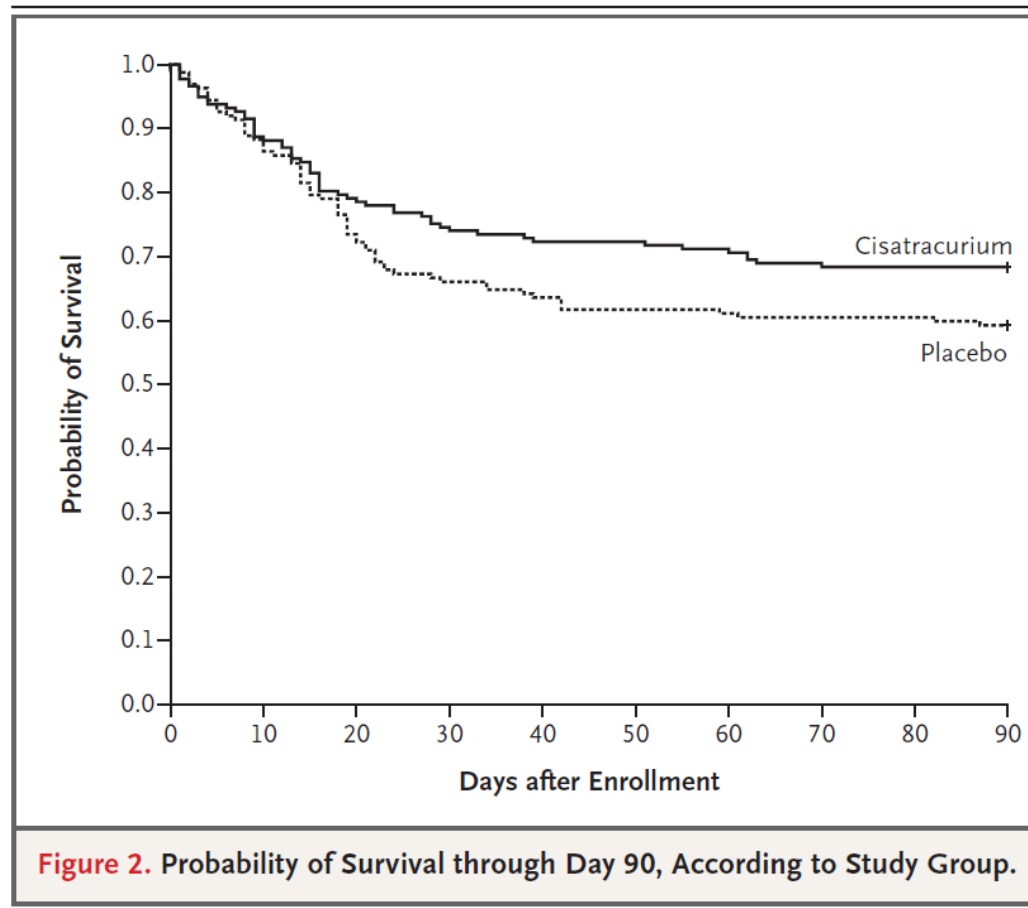
1. Se observa si el paciente está alerta y calmado (puntuación 0). Si está agitado o inquieto: puntuación de +1 a +4 según los criterios señalados.
2. Si el paciente no está alerta, en voz audible decir su nombre y ordenar que abra los ojos y mire al interlocutor. Repetir una vez más si es necesario. Según la respuesta, puntuar de -1 a -3.
3. Si el paciente no responde a la voz, estimular físicamente sacudiendo los hombros o apretando el esternón si no responde. Según la respuesta, puntuar -4 ó -5.

TABLA 7
Ramsay Scale. Adaptado de Ramsay et al¹⁵

1	Despierto	Paciente ansioso y agitado o intranquilo
2	Despierto	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3	Despierto	El paciente sólo responde a la orden
4	Dormido	Respuesta rápida y enérgica a un golpecito o estímulo auditivo alto
5	Dormido	Respuesta lenta a un golpecito o estímulo auditivo alto
6	Dormido	Sin respuesta a un golpecito o estímulo auditivo alto

Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome

Papazian L, et al. NEJM 2010; 363: 1107-16.



¿Qué papel puede jugar la dexmedetomidina?



SCFC – I Jornada FarmUCI



Dexmedetomidina ¿Ventajas?

- (1) Farmacología ideal
- (2) Capacidad sedante equivalente a otros fármacos
- (3) Facilita el *weaning* y disminuye el tiempo de ventilación mecánica
- (4) Efecto sobre el tiempo de estancia en UCI
- (5) Se asocia a menor incidencia de delirio
- (6) Es seguro
- (7) Es coste-efectivo

(1) Dexmedetomidina

Dexdor® 100mcg/mL amp de 2 y 10 mL

- Agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2. **clonidina**
- Efecto simpaticolítico a través de la disminución de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas.
 - Efectos **sedantes** → mediados por la inhibición del *locus coeruleus*
 - Efectos **analgésicos**
 - Efectos **cardiovasculares** dosis-dependiente
 - Dosis bajas → ↓ frecuencia cardíaca y la presión sanguínea.
 - Dosis altas → ↑ presión sanguínea y bradicardia.
 - Relativamente libre de efectos depresivos respiratorios

Características farmacocinéticas

- Administración IV en perfusión
- $t_{1/2}$ corto (~2 horas)
- Metabolismo hepático (CYP2A6)
- Eliminación renal (95% modificado)

Dexdor® SPC (Orion Corporation), 2011

(1) Dexmedetomidina

Dexdor® 100mcg/mL amp de 2 y 10 mL

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para la sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieran un **nivel de sedación no más profundo** que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)) **durante un máximo de 14 días.**

Dexdor® SPC (Orion Corporation), 2011

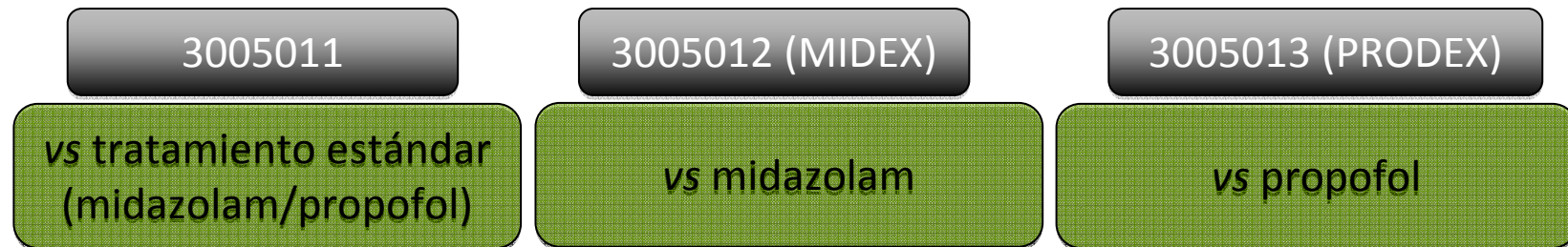


SCFC – I Jornada FarmUCI



(2) Capacidad sedante equivalente a otros fármacos

- Tres Ensayos Clínicos de fase III, internacionales multicéntricos, de NO INFERIORIDAD, a doble ciego, en pacientes ingresados en UCI con requerimiento de ventilación mecánica durante al menos 24 horas.



Mantenimiento de un nivel de sedación leve-moderado (RASS 0 a -3):
No diferencias significativas (eficacia no inferior)

No se consiguieron **valores de RASS <-3** en el grupo tratado con dexmedetomidina



Ventaja → Evita la relación: sedación profunda (RASS -4 to -5) con mayor mortalidad¹

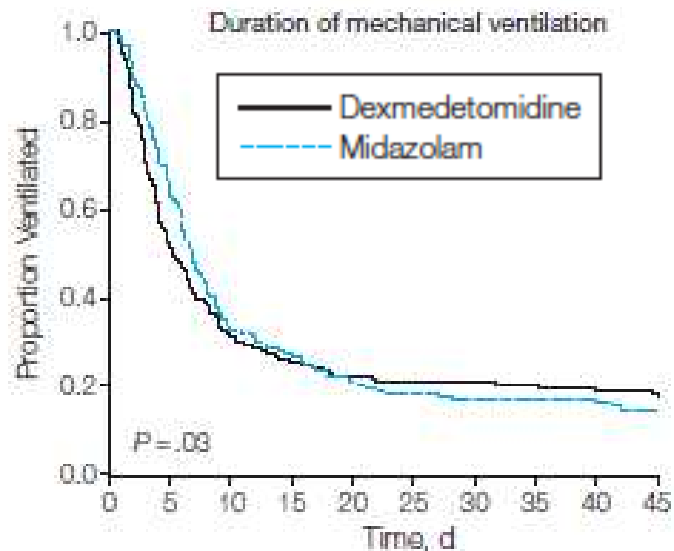
¹Quimet S, et al. Intensive Care Med 2007; 33:66-73.

(3) Facilita el *weaning* y disminuye el tiempo de ventilación mecánica

3005012 (MIDEX)

Ensayo Clínico fase III, multicéntrico internacional, aleatorizado (1:1) y doble ciego que compara la eficacia de dexmedetomidina vs **midazolam** en pacientes ingresados en UCI con requerimiento de ventilación mecánica durante al menos 24 horas

A MIDEX trial

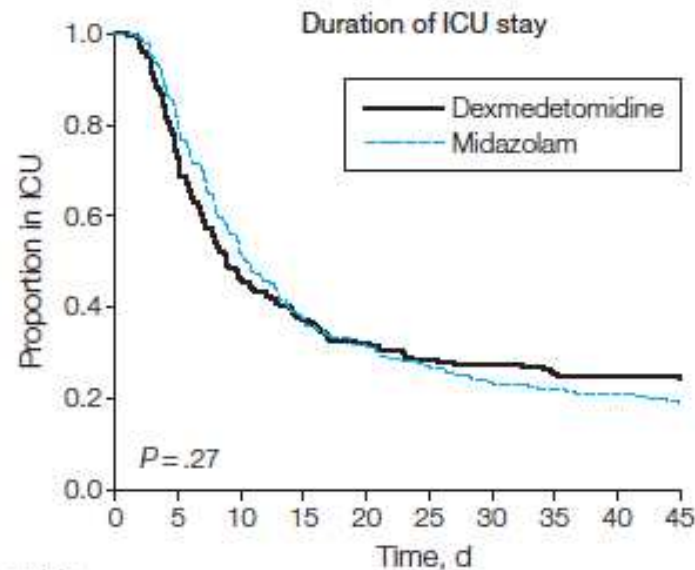


No. of patients at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Dexmedetomidine	249	128	77	62	54	52	51	49	47	43
Midazolam	251	162	81	68	53	45	43	41	40	34

Duración media de la ventilación mecánica:
Dexmedetomidina < MDZ (123 h vs 164 h)
p=0.03

(4) Efecto sobre el tiempo de estancia en UCI

3005012 (MIDEX)



No. of patients at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Dexmedetomidine	249	181	115	93	80	72	69	64	63	60
Midazolam	251	203	129	95	79	68	59	56	53	46

Dexmedetomidina ~ Midazolam
(211 h vs 243 h)
 $p=0.27$

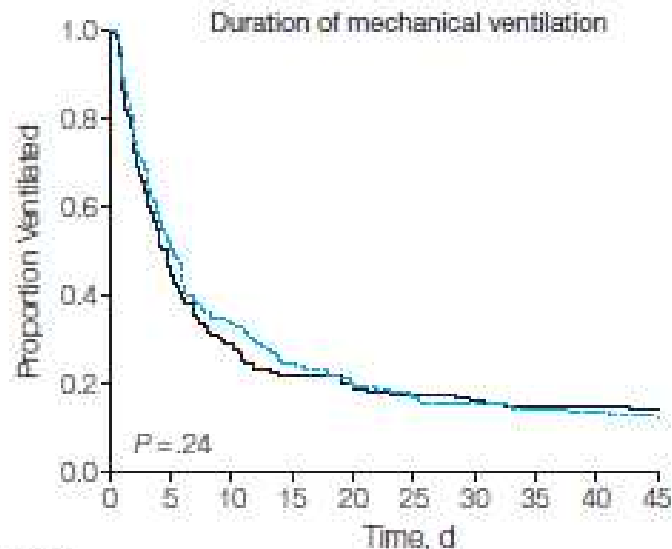
Jakob SM. JAMA. 2012 Mar 21;307(11):1151-60.

(3) Facilita el *weaning* y disminuye el tiempo de ventilación mecánica

3005013 (PRODEX)

Ensayo Clínico fase III, multicéntrico internacional, aleatorizado (1:1) y doble ciego que compara la eficacia de dexmedetomidina vs **propofol** en pacientes ingresados en UCI con requerimiento de ventilación mecánica durante al menos 24 horas

PRODEX trial



No. of patients at risk

Dexmedetomidine	251	111	70	53	45	42	38	35	35	32
Propofol	247	125	82	58	46	39	36	32	32	27

Duración media de la ventilación mecánica:

Dexmedetomidina ~ Propofol (97h vs 118h)

p=0.24

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para la **sedación de pacientes adultos** en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieran un **nivel de sedación no más profundo** que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)) **durante un máximo de 14 días.**

¿Mantenimiento o inducción de la sedación?

(5) Menor incidencia de delirio

- El delirio se ha asociado con un aumento de la mortalidad¹
- El uso de benzodiazepinas es un factor independiente para el desarrollo de delirio²

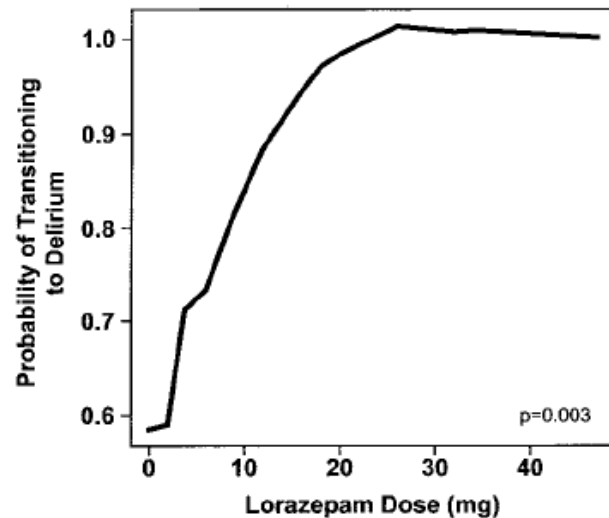
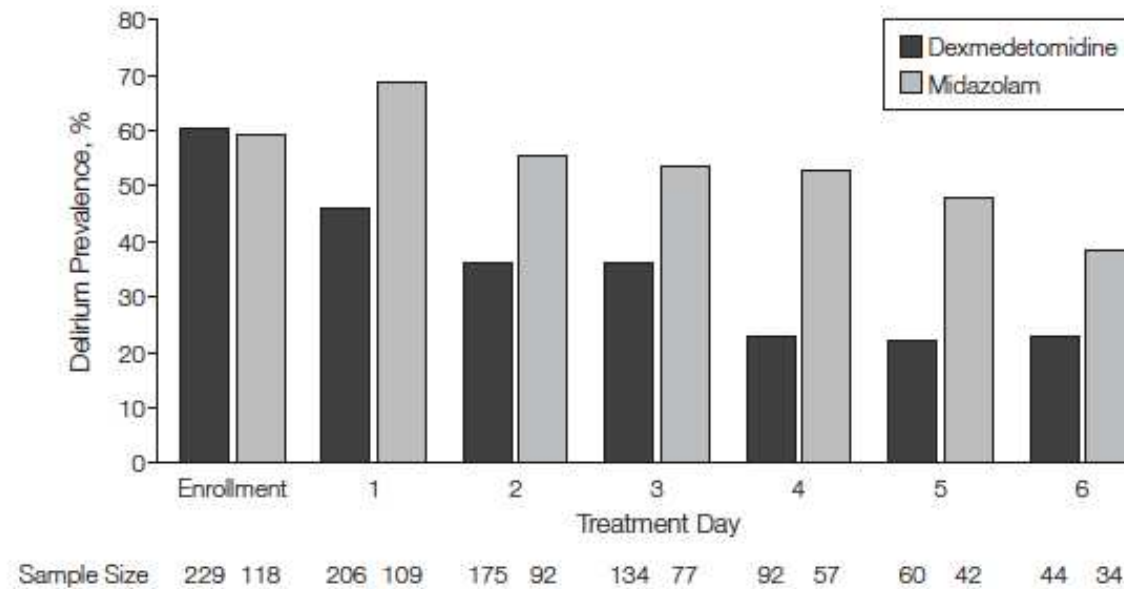


Fig. 1. Lorazepam and the probability of transitioning to delirium. The probability of transitioning to delirium increased with the dose of lorazepam administered in the previous 24 h. This incremental risk was large at low doses and plateaued at around 20 mg/day.

(5) Menor incidencia de delirio

SEDCOM

Figure 2. Daily Prevalence of Delirium Among Intubated Intensive Care Unit Patients Treated With Dexmedetomidine vs Midazolam



Disminución del 24,9% respecto al grupo tratado con midazolam

Riker RR. JAMA. 2009 Feb 4;301(5):489-99.

(5) Menor incidencia de delirio

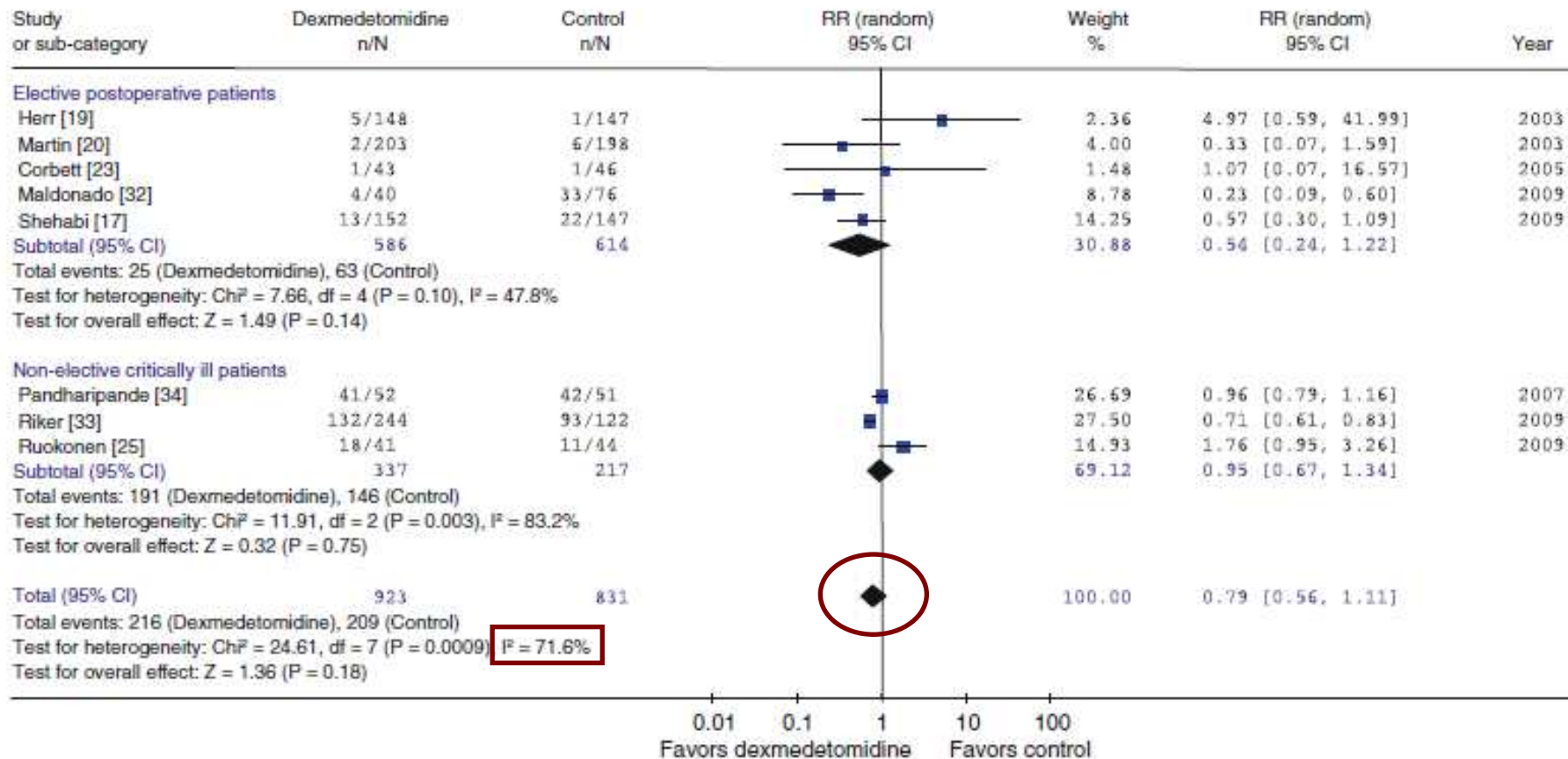


Fig. 6 Effect of dexmedetomidine on risk of delirium

Tan JA. Intensive Care Med 2010; 36:926–939

(6) Es seguro

Efectos adversos más frecuentes¹:

- Hipotensión (25%)
- Hipertensión (15%)
- Bradicardia (13%)

La mayoría revirtieron de forma espontánea o con medicación vasoactiva y/o fluidoterapia.

(7) Es coste-efectivo

Para evaluar el coste-efectividad de dexmedetomidina deben tenerse en cuenta diferentes factores:

- Coste del medicamento
- Coste de la ventilación mecánica
- Coste asociado al delirio
- Coste asociado a los efectos adversos

Item	Drug Used; Cost of Item		Difference
	Dexmedetomidine	Midazolam	
Medication	\$1929.57	\$180.10	\$1749.47
Additional treatment	\$1.85	\$1.76	\$0.09
Mechanical ventilation	\$2938.62	\$4447.64	-\$1509.02
Associated with delirium	\$2127.49	\$3012.30	-\$884.81
Adverse events	\$24.57	\$38.35	-\$13.78
Total per-patient cost	\$7022.10	\$7680.15	-\$658.05

*Data provided only for costs and effects with a statistically significant difference between dexmedetomidine and midazolam.

Lachaine J. Can J Hosp Pharm. 2012; 65(2): 103–110

Beneficio económico a expensas de:

*Reducir las complicaciones asociadas a la VM



SCFC – I Jornada FarmUCI



Conclusión dexmedetomidina

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para la sedación de pacientes adultos en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) que requieran un nivel de sedación no más profundo que despertarse en respuesta a la estimulación verbal (correspondiente a un grado de 0 a -3 en la Escala de Sedación y Agitación de Richmond (RASS)) durante un máximo de 14 días.

Dexdor® SPC (Orion Corporation), 2011

- Recomendaciones:
 - Alternativa en aquellos pacientes que requieren un nivel de sedación leve-moderado.
 - No usarlo como agente inductor sino para el mantenimiento de la sedación en aquellos pacientes bajo tratamiento con propofol o midazolam.

**Vemos que este paciente
requiere control de la PIC...
¿qué nos puedes explicar?**



SCFC – I Jornada FarmUCI



Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury

3rd Edition

JOURNAL OF NEUROTRAUMA
Volume 24, Supplement 1, 2007
© Brain Trauma Foundation
Pp. S-37–S-44
DOI: 10.1089/neu.2007.9990

MONITORIZACIÓ PIC

A. Level I

There are insufficient data to support a treatment standard for this topic.

B. Level II

Intracranial pressure (ICP) should be monitored in all salvageable patients with a severe traumatic brain injury (TBI; Glasgow Coma Scale [GCS] score of 3–8 after resuscitation) and an abnormal computed tomography (CT) scan. An abnormal CT scan of the head is one that reveals hematomas, contusions, swelling, herniation, or compressed basal cisterns.

C. Level III

ICP monitoring is indicated in patients with severe TBI with a normal CT scan if two or more of the following features are noted at admission: age over 40 years, unilateral or bilateral motor posturing, or systolic blood pressure (BP) < 90 mm Hg.

INDICACIÓ SEDACIÓ

A. Level I

There are insufficient data to support a Level I recommendation for this topic.

B. Level II

Prophylactic administration of barbiturates to induce burst suppression EEG is not recommended.

High-dose barbiturate administration is recommended to control elevated ICP refractory to maximum standard medical and surgical treatment. Hemodynamic stability is essential before and during barbiturate therapy.

Propofol is recommended for the control of ICP, but not for improvement in mortality or 6 month outcome. High-dose propofol can produce significant morbidity.

Hoy nos ha dicho la enfermera
que tiene la orina verde...
¿sabéis a qué puede deberse?

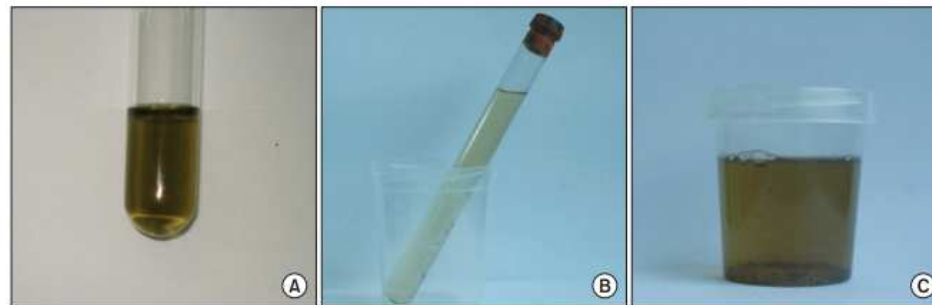


SCFC – I Jornada FarmUCI



- ¿Cuál de los fármacos que lleva el paciente puede ser el causante de la presencia de **orina verde**?

- A) Morfina
- B) Noradrenalina
- C) Propofol
- D) Levetiracetam



PROPOFOL



ORINA VERDE SECUNDARIA A PROPOFOL

- No relación con la dosis ni la duración del tratamiento.
- Efecto benigno. No implica deterioro de la función renal.
- Causa: acumulación de metabolitos glucuronoconjugados (activación de metabolismo extra hepático).

OTRAS CAUSAS

- Infección por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Administración de azul de metileno.
- Fármacos: amitriptilina, indometacina, metoclopramida, etc.

Fernández S, et al. Orina verde secundaria a propofol. Med Clin (Barc). 2013

Lee J et al. Green discoloration of urine after propofol infusion. Korean J Anesthesiol 2013 August 65(2)

Regensburger M et al. Propofol-related urine discoloration in a patient with fatal atypical intracerebral hemorrhage treated with hypothermia. SpringerPlus 2014, 3:551

Síndrome por infusión de propofol (SIP)

Acidosis metabólica, hiperkalemia, hipertrigliceridemia, hipotensión refractaria a drogas vasoactivas, rabdomiólisis, fallo hepático y renal.



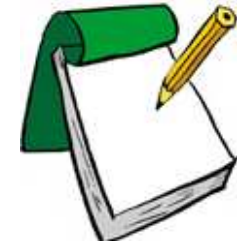
- Baja incidencia (1%)
- Efecto dosis y tiempo dependiente

¡MONITORIZACIÓN!

Pacientes con dosis > 5mg/Kg/h durante más de 2-5 días

Ajuste de la nutrición parenteral

Nuestro paciente tolera la dieta enteral, pero... ¿Qué habría que tener en cuenta si necesitase nutrición parenteral?



- 1) Cálculo de requerimientos calóricos en el paciente crítico: Fórmula de Penn-State a partir de la de Mifflin: 1700 Kcal totales
- 2) Cálculo aporte de macronutrientes: 14g de N₂, 70g de lípidos y 200g de glucosa.

10mL/h propofol x 24h = 240mL propofol/día = 24g de lípidos
Aportación extra de lípidos con la NP: 70 – 24 = 46g de lípidos

- Propofol a 10mL/h
- Propofol 1% (10mg/mL)
- 1mL de propofol = 0.1g lípido (aceite de soja)

Respecto a la profilaxis antimicrobial... ¿cuándo y cómo?



SCFC – I Jornada FarmUCI



Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury

3rd Edition

JOURNAL OF NEUROTRAUMA
Volume 24, Supplement 1, 2007
© Brain Trauma Foundation
Pp. S-37–S-44
DOI: 10.1089/neu.2007.9990

PROFILAXIS ANTICOMICIAL

A. Level I

There are insufficient data to support a Level I recommendation for this topic.

B. Level II

Prophylactic use of phenytoin or valproate is not recommended for preventing late posttraumatic seizures (PTS).

Anticonvulsants are indicated to decrease the incidence of early PTS (within 7 days of injury). However, early PTS is not associated with worse outcomes.

Glasgow Coma Scale (GCS) Score < 10
Cortical contusion
Depressed skull fracture
Subdural hematoma
Epidural hematoma
Intracerebral hematoma
Penetrating head wound
Seizure within 24 h of injury

Fenitoína vs levetiracetam

Pacientes candidatos

Duración

Fármaco



Fenitoína vs levetiracetam



Fenitoína



- Evidencia, GPC, coste, no tantos EA



- PK, interacciones, EA

- Sigue siendo fármaco de elección en profilaxis anticomicial post-TCE
- Considerar levetiracetam solo en pacientes que no puedan recibir fenitoína.

Levetiracetam



- No monitorización, no interacciones, menos EA



- No datos TCE, coste, peligros extrapolación.

- Eficacia comparable
- PK predecible
- > Seguridad



Fenitoína vs levetiracetam

- Zafar SN1, Khan AA, Ghauri AA, Shamim MS; **Phenytoin versus Levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury - a meta analysis; BMC Neurol. 2012; 12: 30**

- ✓ *Conclusions: Levetiracetam and Phenytoin demonstrate **equal efficacy in seizure prevention after brain injury**. However, very few randomized controlled trials (RCTs) on the subject were found. Further evidence through a high quality RCT is highly recommended.*
- ✓ Se debe evitar el uso indiscriminado de antiepilépticos en profilaxis

Fenitoína vs levetiracetam

Ann Pharmacother. 2014 Nov;48(11):1440-4. doi: 10.1177/1060028014549013. Epub 2014 Aug 28.

Long-Term Comparison of GOS-E Scores in Patients Treated With Phenytoin or Levetiracetam for Posttraumatic Seizure Prophylaxis After Traumatic Brain Injury.

Gabriel WM¹, Rowe AS².

✓ **BACKGROUND:**

✓ **Much debate exists** on the optimal medication for posttraumatic seizure prophylaxis after traumatic brain injury (TBI). There is some evidence that levetiracetam (LEV) could be neuroprotective and provide long-term benefits in this patient population.

✓ **CONCLUSIONS:**

✓ **Long-term functional outcome** in patients who experienced a TBI was **not affected by treatment with PHT or LEV**; however, patients treated with PHT had a higher incidence of fever during hospitalization.

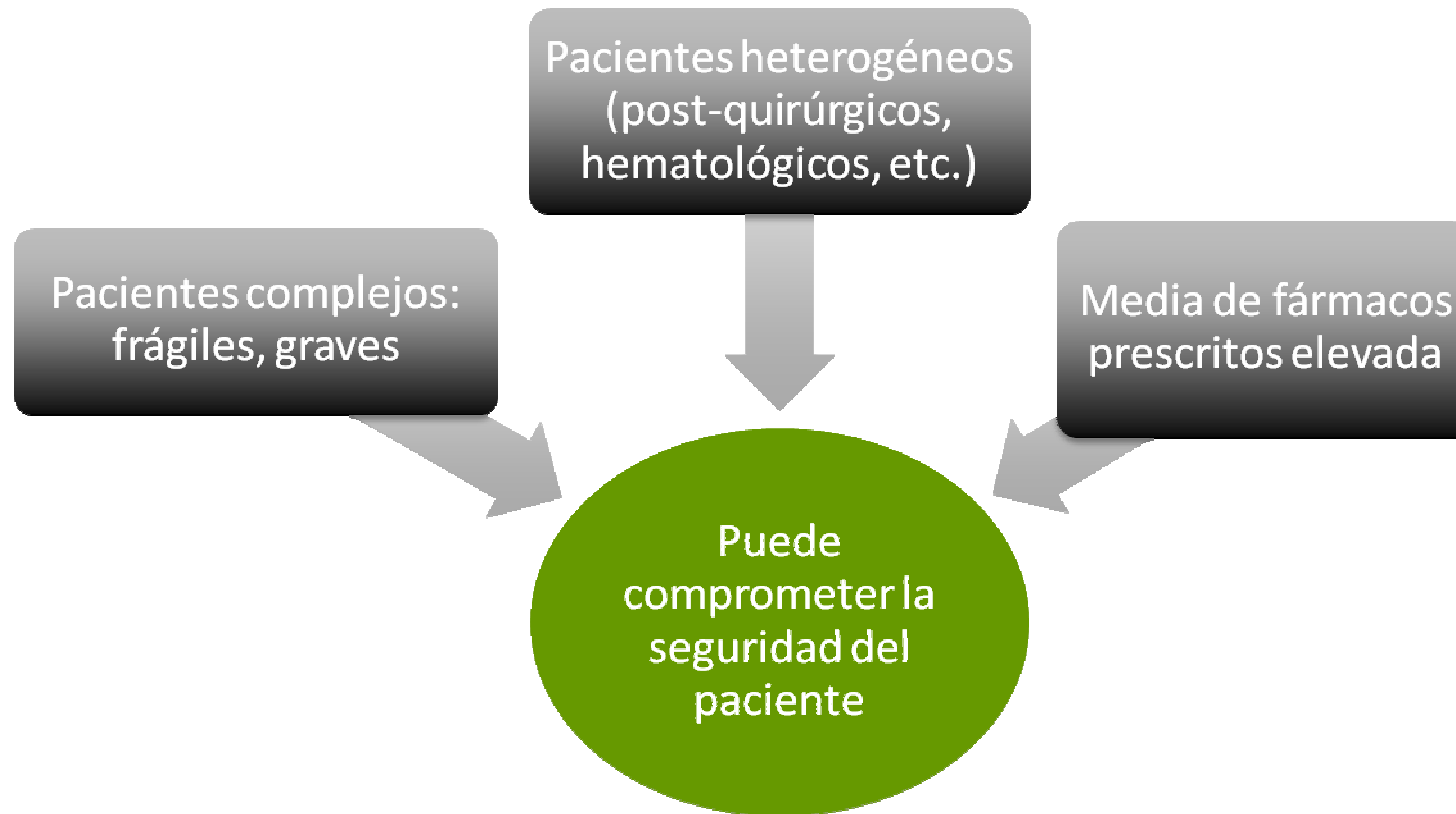
**Nos estamos planteando
iniciar tratamiento con amikacina...
¿podéis revisar si puede haber
alguna interacción farmacológica?**



SCFC – I Jornada FarmUCI



PACIENTES “CRÍTICOS”

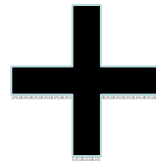


Uijtendaal EV. Pharmacotherapy. 2014 Mar;34(3):213-9.

Askari M Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Apr;22(4):430-7.

AMG-Bloqueantes neuromusculares

Aminoglucósidos
presentan actividad
bloqueante neuromuscular



Fármaco curarizante

↑ Depresión respiratoria
Prolongación de la apnea

Hasfurther & Bailey, 1996; Pridgen, 1956; Geha *et al*, 1976; Bennett *et al*, 1975; Chapple *et al*, 1983

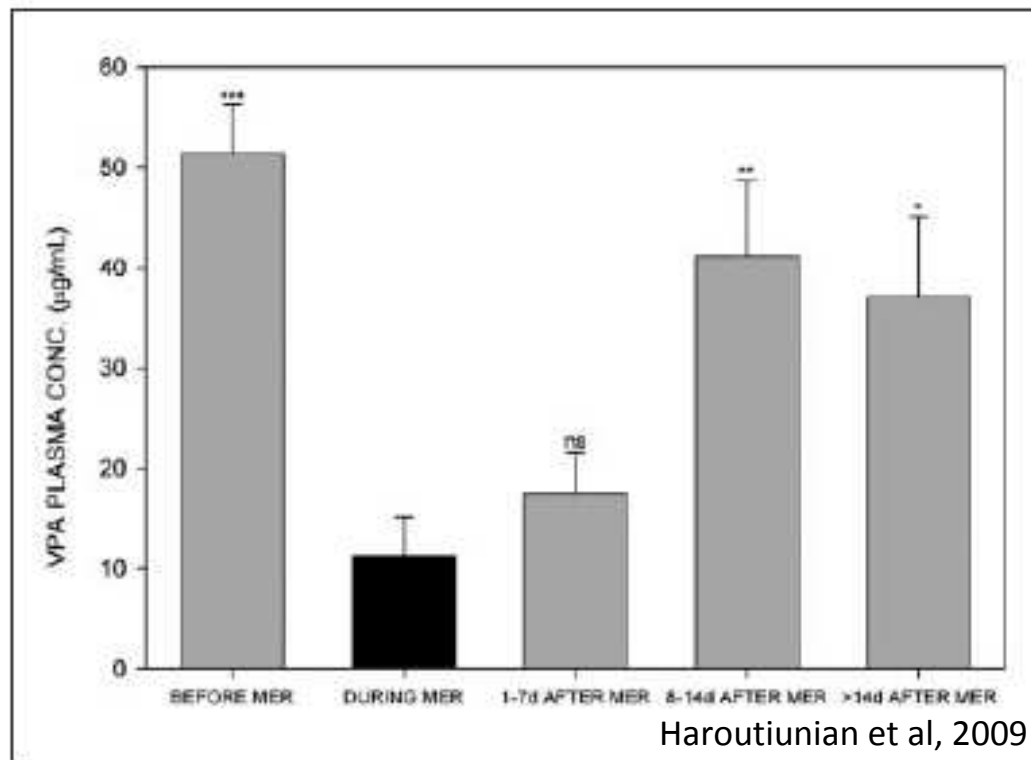
Ácido valproico-Meropenem

Med Clin (Barc). 2004 Jun 5;123(1):38-9.

[Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem].

[Article in Spanish]

Pérez Plasencia A, Soy D, Nicolas JM.

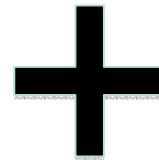


Considerar el uso de otro antibiótico o de otro tratamiento anticonvulsivante

Linezolid-Citalopram

Linezolid

presenta efecto inhibidor de la monoaminoxidasa



Fármaco

simpaticomimético

Citalopram

ISRS: Escitalopram, Fluoxetina,
Fluvoxamina, Paroxetina,
Sertralina

Riesgo de síndrome serotoninérgico

- alteraciones del estado mental (agitación, obnubilación, coma)
- hiperactividad del sistema autónomo (taquicardia, hipertensión, hipertermia)
- trastornos motores (hiperreflexia, temblor, clonus, acatisia, rigidez muscular, midriasis)

Bergeron L. Ann Pharmacother May 1, 2005; 39(5):956-961.

Considerar:

- Cambio de antibiótico
- STOP ISRS

Linezolid-Metoclopramida

Linezolid

presenta efecto inhibidor
de la monoaminooxidasa



Fármaco

simpaticomimético

Metoclopramida

Med Intensiva. 2009 Oct;33(7):360-1. doi: 10.1016/j.medin.2009.01.001. Epub 2009 Sep 20.

[Serotonin syndrome due to interaction between linezolid, tryptophan, and metoclopramide].

[Article in Spanish]

Colomar Ferrá A, Ventayol Bosch P, Raurich JM.

Considerar:

- Cambio de antibiótico
- Cambio de antiemético/procinético

Interacciones

- % de interacciones farmacológicas elevado
- Son “siempre las mismas”
- Pocas son clínicamente relevantes
- La mayoría se pueden controlar monitorizando

**Debemos conocer los
fármacos alerta**

Morfina
Midazolam
Linezolid
Voriconazol
Amiodarona
Rifampicina
Diuréticos
Inmunosupresores
Etc...

Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit

John W. Devlin, PharmD, FCCM; Stephanie Mallow-Corbett, PharmD; Richard R. Riker, MD

- **CCM 2010; 38 (Suppl 6): S231**
- Neurológicos (*oversedation*, delirio)
- Cardiovascular (hipo/hipertensión, bradi/taquicardia, prolongación QT)
- Infecciones
- Gastrointestinales, endocrinos
- Excipientes formulaciones IV
- Síndrome de abstinencia
- PRIS (“propofol-related infusion syndrome”)



SCFC – I Jornada FarmUCI



Table 1. Patient-specific factors associated with decreased recovery of neurologic function with use of common analgesics, sedatives, and antipsychotics

	Analgesics			Sedatives			Antipsychotics		
	Fentanyl	Hydromorphone	Morphine	Dexmedetomidine	Lorazepam	Midazolam	Propofol	Atypicals	Haloperidol
Moderate renal dysfunction, CL _{creat} 10–30 mL/min	+	0	+	0	0	+++	0	0	0
End-stage renal disease, CL _{creat} ≤10 mL/min	+	0	+++	0	0	+++	0	0	0
End-stage liver disease	+	+	+	+++	+++	+++	0	+	+
Obesity	+++	+	+	0	+	+++	0	0	0
Continuous IV infusion	+++	+	+	0	+++	+++	0	0	0
Genetic factors	+++	+	+	0	+	+++	+	+	+

0, no effect; +, minor effect; +++, major effect; CL_{creat}, creatinine clearance; IV, intravenous.

- CCM 2010; 38 (Suppl 6): S231

**Antes o después,
cuando el paciente se despierte,
puede aparecer delirio...
¿cómo lo trataremos?**



SCFC – I Jornada FarmUCI



Crterios y Descripción del CAM-ICU

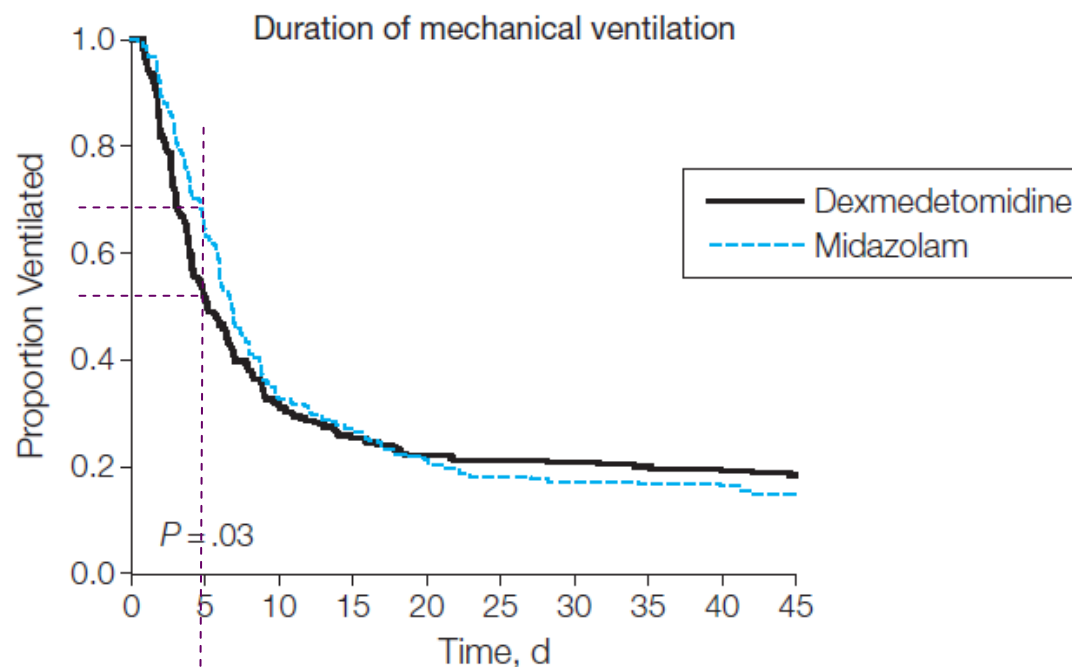
1. Inicio agudo o curso fluctuante	Ausente	Presente										
<p>A. Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental sobre el estado basal?</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>B. Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24 horas, es decir, tiende a aparecer y desaparecer, o aumenta y disminuye en severidad evidenciado por la fluctuación en una escala de sedación (p.e., RASS), Escala de Glasgow, o evaluación previa del Delirio?</p>												
2. Inatención	Ausente	Presente										
<p>¿Tuvo el paciente dificultad para fijar la atención, evidenciada por puntajes menores a 8 en cualquiera de los componentes visual o auditivo del Examen de Tamizaje para la Atención (ASE)? (Instrucciones en la página siguiente).</p>												
3. Pensamiento desorganizado	Ausente	Presente										
<p>¿Hay evidencia de pensamiento desorganizado o incoherente evidenciado por respuestas incorrectas a 2 o más de las 4 preguntas, y/o incapacidad para obedecer órdenes?</p> <p>Preguntas (Alternar grupo A y grupo B):</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;">Grupo A</td> <td style="text-align: center;">Grupo B</td> </tr> <tr> <td>1. ¿Podría flotar una piedra en el agua?</td> <td>1. ¿Podría flotar una hoja en el agua?</td> </tr> <tr> <td>2. ¿Existen peces en el mar?</td> <td>2. ¿Existen elefantes en el mar?</td> </tr> <tr> <td>3. ¿Pesa más una libra que dos libras?</td> <td>3. ¿Pesan más dos libras que una libra?</td> </tr> <tr> <td>4. ¿Se puede usar un martillo para pegarle a un clavo?</td> <td>4. ¿Se puede usar un martillo para cortar madera?</td> </tr> </table> <p>Otros:</p> <p>1. ¿Tiene usted algún pensamiento confuso o poco claro?</p> <p>2. Muestre esta cantidad de dedos. (El examinador muestra dos dedos en frente del paciente).</p> <p>3. Ahora repita lo mismo con la otra mano. (Sin repetir el mismo número de dedos).</p>			Grupo A	Grupo B	1. ¿Podría flotar una piedra en el agua?	1. ¿Podría flotar una hoja en el agua?	2. ¿Existen peces en el mar?	2. ¿Existen elefantes en el mar?	3. ¿Pesa más una libra que dos libras?	3. ¿Pesan más dos libras que una libra?	4. ¿Se puede usar un martillo para pegarle a un clavo?	4. ¿Se puede usar un martillo para cortar madera?
Grupo A	Grupo B											
1. ¿Podría flotar una piedra en el agua?	1. ¿Podría flotar una hoja en el agua?											
2. ¿Existen peces en el mar?	2. ¿Existen elefantes en el mar?											
3. ¿Pesa más una libra que dos libras?	3. ¿Pesan más dos libras que una libra?											
4. ¿Se puede usar un martillo para pegarle a un clavo?	4. ¿Se puede usar un martillo para cortar madera?											
4. Nivel de Conciencia alterado	Ausente	Presente										
<p>¿Tiene el paciente un nivel de conciencia diferente al estado de <i>alerta</i>, tales como vigilante, letárgico, o estupor? (p.e., RASS diferente a "0" al momento de la evaluación)</p> <p>Alerta: espontánea y plenamente conciente del medio ambiente e interactúa apropiadamente</p> <p>Vigilante: hiperalerta</p> <p>Letárgico: somnoliento pero fácil de despertar, no conciente de algunos elementos del medio ambiente, o no interactúa de manera apropiada y espontánea con el entrevistador; llega a estar plenamente conciente e interactúa apropiadamente con estímulos mínimos</p> <p>Estupor: Incompletamente conciente cuando es estimulado fuertemente; puede ser despertado únicamente con estímulos vigorosos y repetidos, y tan pronto como el estímulo cesa, vuelve al estado de no respuesta</p>												
CAM-ICU general (Criterios 1 y 2 y cualquiera de los criterios 3 ó 4):	Sí	No										

Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation

Two Randomized Controlled Trials

Jakob SM, et al. JAMA 2012; 307: 1151-60.

A MIDEX trial



No. of patients at risk

Dexmedetomidine	249	128	77	62	54	52	51	49	47	43
Midazolam	251	162	81	68	53	45	43	41	40	34

Conclusiones



- ✓ Triángulo **AGITACIÓN-DOLOR-DELIRIO**
- ✓ **Relación** con el resto de órganos/terapias
- ✓ Papel de los **nuevos fármacos**
- ✓ TCE: **control PIC, profilaxis convulsiones**
- ✓ **Monitorización** de los tratamientos: interacciones, efectos adversos...

