



ORIGINAL

Características e impacto de la sedación, la analgesia y el bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos que recibieron ventilación mecánica prolongada

E. Tobar^{a,*}, G. Buggedo^b, M. Andresen^b, M. Aguirre^b, M.T. Lira^b, J. Godoy^c,
H. González^d, A. Hernández^e, V. Tomacic^f, J. Castro^g, J. Jara^h y H. Ugarteⁱ

^aUnidad de Paciente Crítico, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^bDepartamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^cHospital Dr. Sotero del Río, Santiago, Chile

^dHospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

^eHospital Militar, Santiago, Chile

^fFacultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo Santiago, Chile

^gHospital Dipreca, Santiago, Chile

^hHospital Regional de Talca, Talca, Chile

ⁱHospital San Pablo de Coquimbo, Coquimbo, Chile

Recibido el 5 de enero de 2009; aceptado el 14 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Sedación;
Paciente crítico;
Bloqueantes
neuromusculares;
Unidad de cuidados
intensivos

Resumen

Objetivo: Describir el uso de sedantes, analgésicos y bloqueantes neuromusculares (BNM) en los pacientes con ventilación mecánica (VM) prolongada y evaluar los factores asociados a su empleo y asociación con la mortalidad a los 28 días.

Diseño: Estudio multicéntrico, prospectivo y observacional de cohorte.

Ámbito: Trece unidades de cuidados intensivos (UCI) en Chile.

Pacientes: Pacientes con VM superior a 48 h. Excluimos los pacientes con enfermedad neurológica, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, sospecha de adicción a drogas y limitación precoz del esfuerzo terapéutico.

Intervención: Ninguna

Variables de interés principales: Proporción de uso y dosis de sedantes, analgésicos y BNM. Nivel de sedación observado (SAS [*sedation-agitation scale* 'escala de sedación-agitación']). Variables asociadas al nivel de la SAS, y el uso de sedantes, analgésicos y BNM. Regresión logística multivariada de variables asociadas a la mortalidad a los 28 días.

Resultados: Participaron 155 pacientes (60 ± 18 años, el 57% eran varones, SOFA 7 [6–10], APACHE II 18 [15–22], el 63% con sepsis y el 47% con lesión pulmonar aguda/síndrome de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: etobar@redclinicauchile.cl (E. Tobar).

KEYWORDS

Sedation;
Critical patient;
Neuromuscular
blocking agents;
Intensive care units

distrés respiratorio agudo. Los fármacos empleados fueron midazolam (85%; 4 mg/h [1,9–6,8]) y fentanilo (81%; 76 µg/h [39–140]). Un 30% de los pacientes usó BNM al menos un día. El 55% de la SAS fue 1-2. Existe una asociación entre el uso de BNM y la mortalidad a los 28 días, pero ésta no fue consistente en todos los modelos de uso de BNM evaluados. *Conclusiones:* En el grupo estudiado fue frecuente el uso de sedantes y la presencia de sedación profunda, el midazolam y el fentanilo fueron los fármacos más usados. El uso de BNM podría asociarse de forma independiente a una mayor mortalidad.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Characteristics and impact of sedation, analgesia, and neuromuscular blockage in critical patients undergoing prolonged mechanical ventilation

Abstract

Aim: To describe use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blockers (NMB) in patients undergoing long-term mechanical ventilation and to assess factors associated with their use and their association with mortality at 28 days.

Design: Prospective observational multicenter cohort study.

Setting: Thirteen intensive care units (ICU) in Chile.

Patients: Patients undergoing mechanical ventilation for more than 48 h. We excluded patients with neurological disorders, cirrhosis of the liver, chronic renal failure, suspected drug addiction, and early no resuscitation orders.

Intervention: None.

Main measurements: Proportion of use and dosage of sedatives, analgesics, and NMB. Level of sedation observed (SAS). Variables associated with the Sedation Agitation Scale (SAS), use of sedatives, analgesics, and NMB. Multivariate logistic regression of variables associated to mortality at 28 days.

Results: A total of 155 patients participated (60 ± 18 years, 57% male, SOFA 7 [6–10], APACHE II 18 [15–22], 63% with sepsis, and 47% with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. The drugs most frequently used were midazolam (85%, 4 [1.9–6.8] mg/hr) and fentanyl (81%, 76 [39–140] µg/hr). NMB were administered at least 1 day in 30% of patients. SAS score was 1 or 2 in 55% of patients. There was an association between NMB use and mortality at 28 days, but it was not consistent in all the models of NMB evaluated.

Conclusions: Sedatives were frequently employed and deep sedation was common. Midazolam and fentanyl were the most frequently administered drugs. The use of NMB might be independently associated to greater mortality.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El uso de sedantes y analgésicos es con frecuencia necesario en los pacientes críticos, para propiciar el confort durante la ventilación mecánica (VM) o para reducir el consumo de oxígeno en los pacientes con estados de *shock*^{1,2}. Su empleo se ha asociado a una prolongación del tiempo en la VM, al aumento de complicaciones y al incremento de los costos asociados³⁻⁶. Algunos fármacos en particular se han relacionado a riesgos específicos. Las benzodiazepinas se asocian a una mayor incidencia de delirium y el uso de bloqueantes neuromusculares (BNM) se asocia a miopatía, polineuropatía del paciente crítico y, según algunos autores, a mayor mortalidad^{5,7-10}.

La práctica clínica en este ámbito se ha visto impactada por la implementación de protocolos de atención, que documentan menor duración de VM, menor estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y menores costos¹¹⁻¹⁴. En éstos se aplican estrategias validadas en ensayos clínicos,

en las cuales la administración de sedantes y analgésicos se realiza mediante algoritmos predefinidos o mediante el empleo de la suspensión de infusiones de sedantes¹⁵⁻¹⁷. Sobre la base de estos estudios se han generado recomendaciones y guías de práctica clínica. Sin embargo, aún se mantienen importantes variaciones internacionales en el uso de sedantes y analgésicos, y una amplia brecha entre la práctica clínica y las recomendaciones^{5,18-25}. En una experiencia publicada recientemente documentamos que la incorporación de algunas de estas recomendaciones mejora el empleo de sedantes y el tiempo en meta de sedación²⁶.

En virtud del impacto deletéreo del uso inadecuado de sedantes, analgésicos y BNM desarrollamos un estudio multicéntrico cuyo objetivo fue describir las prácticas en el uso de la sedación, la analgesia y los BNM en los pacientes que recibieron VM prolongada en nuestro país. Como objetivo secundario exploramos las condiciones asociadas al uso de sedantes, analgésicos, BNM y a los niveles de

sedación observados. Asimismo, se exploró la asociación entre el uso de sedantes, analgésicos y BNM y la mortalidad a los 28 días.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohorte en el que se incluyeron los pacientes mayores de 18 años que requirieron VM superior a 48 h, ingresados entre el 15 de abril y el 20 de junio de 2006 en 13 UCI pertenecientes a 12 hospitales de Chile (apéndice II). De éstas, 7 forman parte del Sistema Público de Atención de Salud, 3 pertenecen a universidades, 2 a las Fuerzas Armadas y una a una clínica privada. Estas unidades son cerradas y se dedican al tratamiento de los pacientes medicoquirúrgicos no coronarios. Cuatro unidades cuentan con un médico intensivista de tiempo completo diurno.

Este estudio no contempló las intervenciones específicas, por lo que se enmascaró el registro de la información a los médicos de las respectivas unidades. Los Comités de Ética de las Instituciones y Servicios de Salud correspondientes aprobaron este estudio. Debido al carácter descriptivo de este estudio no se solicitó consentimiento informado.

Dado nuestro objetivo de evaluar la asociación entre el empleo de analgésicos, sedantes y BNM y los desenlaces relevantes, excluimos a priori a los pacientes con alteración primaria del SNC, en los que el uso de estos fármacos tiene indicaciones y características particulares y a los pacientes en los que previsiblemente se presentarían alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con las benzodiacepinas^{27,28}. Por esto, excluimos pacientes con enfermedad neurológica, paro cardiocirculatorio recuperado, cirrosis hepática, insuficiencia renal en tratamiento de reemplazo, sospecha de adicción a drogas, segundo período de VM durante la hospitalización y limitación precoz del esfuerzo terapéutico. Incluimos pacientes con VM superior a 48 h, dado que este grupo concentra la población de mayor riesgo de efectos adversos relacionados al empleo de sedantes y de BNM.

En cada centro se capacitó a las enfermeras en la aplicación de la SAS (*sedation-agitation scale* ‘escala de sedación-agitación’) (tabla 1)²⁹. Se registraron variables demográficas, comorbilidad, motivo de ingreso a la UCI, motivo de conexión a VM, presencia de sepsis, lesión pulmonar aguda/síndrome de distrés respiratorio agudo (IPA/SDRA) y puntajes de gravedad APACHE II y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)^{30–32}. Se registraron 2

mediciones diarias del nivel de la SAS, lo más cercanas a las 08.00 y a las 20.00, que no afectaban las intervenciones terapéuticas en los centros participantes.

Diariamente recolectamos información respecto a la administración y a las dosis de los fármacos sedantes, analgésicos y BNM. Además, registramos parámetros de la programación del ventilador mecánico y del intercambio gaseoso durante las primeras 24 h de inicio de VM (primera medición matinal de gases arteriales —entre las 06.00 y las 08.00 a. m.— y posterior al inicio de VM). Finalmente, evaluamos la duración de la estadía en VM y la mortalidad a los 28 días.

El análisis de los datos se realizó con el *software* SPSS 13.0, se expresaron los datos descriptivos como mediana (percentil 25–75) o proporciones según corresponda. Para el análisis temporal de las dosis de fármacos se empleó ANOVA bilateral. Para el análisis temporal de la proporción de evoluciones de la SAS se usó el test exacto de Fisher, utilizando como patrón de comparación el día 1 en VM.

Para el análisis del nivel de sedación observado, definimos como pacientes con sedación profunda a aquellos que estuvieron más del 50% del total de las evaluaciones en la SAS 1 y 2. Para estratificar el empleo de los BNM se decidió a posteriori evaluar su uso con 3 diferentes modelos, que representan distinta “intensidad de uso” de BNM. El primero (A) evaluó a todos los pacientes que recibieron BNM (ya sea en bolo o en infusión) al menos en una oportunidad (excluido el día de admisión). El segundo (B) consideró a aquellos pacientes que usaron BNM en infusión al menos un día. El tercero (C) incluyó a aquellos pacientes que recibieron BNM en infusión al menos 2 días.

Se realizó regresión logística multivariada con técnica de *stepwise* para evaluar la asociación entre variables demográficas, enfermedad de base e índices de gravedad, uso de fármacos sedantes y BNM y niveles de sedación observados, y la mortalidad a los 28 días, incluyendo en el modelo variables con asociación ($p < 0,2$) en el análisis univariado.

Para todos los análisis se empleó un valor de $p = 0,05$ bilateral.

Resultados

Evaluamos 432 pacientes con VM superior a 48 h, de los cuales 155 (35,9%) cumplieron criterios de selección. Los motivos más frecuentes de exclusión fueron enfermedad

Tabla 1 Escala de sedación-agitación

7 Agitación peligrosa	Intenta la retirada del tubo endotraqueal y de los catéteres. Intenta salirse de la cama, arremete contra el personal.
6 Muy agitado	No se calma al hablarle, muerde el tubo endotraqueal, necesita contención física.
5 Agitado	Ansioso o con agitación moderada, intenta sentarse, pero se calma al estímulo verbal.
4 Calmado y cooperador	Calmado o fácilmente despertable, obedece órdenes.
3 Sedado	Difícil de despertar, se despierta con estímulos verbales o con movimientos suaves, pero se vuelve a dormir enseguida. Obedece órdenes sencillas.
2 Muy sedado	Puede despertar con estímulo físico, pero no se comunica, ni obedece órdenes. Puede moverse espontáneamente.
1 No despertable	Puede moverse o gesticular levemente con estímulos dolorosos, pero no se comunica ni obedece órdenes.

Tabla 2 Características demográficas de los pacientes, comorbilidad, puntajes de gravedad, parámetros de intercambio gaseoso y programación del ventilador al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (n = 155)

Edad (años)	63 (45–75)
Sexo masculino	88 (57%)
Comorbilidad	
Enfermedad pulmonar crónica	30 (19%)
Insuficiencia cardíaca	27 (17%)
Sepsis	98 (63%)
Foco pulmonar	42 (43%)
Foco abdominal	36 (37%)
IPA/SDRA	73 (47%)
Trauma	14 (9%)
Enfermedad quirúrgica	75 (47%)
APACHE II	18 (15–22)
SOFA	7 (6–10)
Motivo de inicio de la VM	
Falla respiratoria aguda	86 (56%)
Falla respiratoria crónica reagudizada	21 (13%)
Falla hemodinámica	48 (31%)
Intercambio gaseoso al día 1	
Relación P_aO_2/FiO_2	213 (151–272)
Índice de oxigenación	7,3 (4,8–11,9)
pH	7,35 (7,3–7,4)
Parámetros ventilatorios al día 1	
Volumen corriente (ml/kg ideal)	7,4 (6,3–8,6)
PEEP (cmH ₂ O)	8 (5–10)
Presión meseta (cmH ₂ O)	22 (19–26)

Las enfermedades descritas no son variables excluyentes, excepto el motivo de inicio de la VM. Se expresa como número de pacientes (%) o medianas (percentil 25–75) según corresponda.
 IPA/SDRA: lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo; P_aO_2/FiO_2 : cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VM: ventilación mecánica.

neurológica (114 [26,4%]), daño hepático crónico (38 [8,8%]) e insuficiencia renal crónica (30 [6,9%]). Tres pacientes (1,9%) tuvieron pérdida de seguimiento (traslado a otro hospital) y se los excluyó del análisis. Los pacientes incluidos tenían APACHE II 18 (15–22) y SOFA 7 (6–10). Hubo una elevada incidencia de sepsis e IPA/SDRA (tabla 2), por lo que la insuficiencia respiratoria aguda fue la principal causa de conexión a VM. En el grupo estudiado la estadía en VM fue de 8 días (4–13) y la mortalidad a los 28 días fue del 35%.

Todos los pacientes estudiados emplearon sedantes y un 97% opiáceos. Los fármacos más empleados fueron el midazolam y el fentanilo. En un 30,3% de los pacientes se empleó BNM en bolos o infusión, excluidas las dosis de intubación (tabla 3). No hubo diferencias en las dosis empleadas de midazolam y de fentanilo durante la primera semana de evolución (fig. 1). Las dosis de midazolam empleadas se encontraron entre 0,05 mg/kg/h (0,02–0,08) el día 1 y 0,06 mg/kg/h (0,03–0,1) el día 7. Para el fentanilo fueron de 1,3 μ g/kg/h (0,8–1,9) el día 1 y 1,3 μ g/kg/h (0,5–2,3) el día 7. El propofol se empleó en 17 pacientes: en 4 pacientes como sedante exclusivo, en 6

Tabla 3 Empleo de sedantes, analgésicos y bloqueantes neuromusculares. Se expresa como número de pacientes (%) y dosis en medianas (percentil 25–75)

	n (%)	Dosis
Hipnóticos		
Midazolam	133 (85,8)	4,0 (1,9–6,8) mg/h
Propofol	17 (10,9)	90 (40–200) mg/h
Lorazepam	6 (3,9)	0,3 (0,2–0,6) mg/h
Analgésicos		
Fentanilo	126 (81,3)	76 (39–140) μ g/h
Morfina	26 (16,8)	1,8 (0,8–3,7) mg/h
Uso de BNM		
Bolo o infusión ^a	47 (30,3)	
Infusión 1 día ^b	25 (16,1)	
Infusión 2 o más días ^c	15 (9,7)	

BNM: bloqueantes neuromusculares.
^aUso de BNM en bolo o infusión, excluidas las dosis de intubación.
^bUso de BNM en infusión, al menos por 1 día.
^cUso de BNM en infusión por 2 o más días.

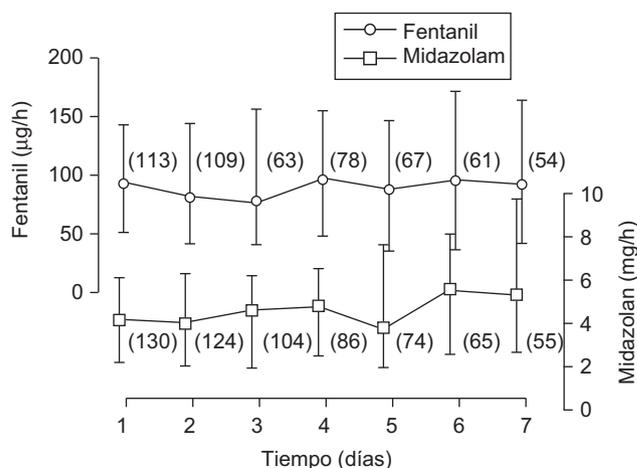


Figura 1 Dosis diaria (bolos e infusión) del fentanilo y el midazolam durante la primera semana (mediana, percentil 25–75). Entre paréntesis se muestra el número de pacientes que recibieron la droga.

pacientes asociado a benzodiazepinas, en 4 pacientes de manera secuencial durante la fase de destete y en 3 pacientes como sedante inicial, para luego reemplazarse por midazolam.

Se realizaron 1.916 registros de la SAS, de los cuales 1.062 (55,4%) correspondieron a la SAS 1-2; 711 (37,1%) correspondieron a la SAS 3-4 y 143 (7,5%) correspondieron a diferentes grados de agitación (SAS 5-7) (fig. 2). La evolución temporal del nivel de sedación durante la primera semana en VM se muestra en la figura 3. Se observa un aumento en la proporción de las evaluaciones de la SAS 3-4 los días 4, 6 y 7 en relación al día 1 en la VM ($p = 0,005$ para el día 4; $p = 0,001$ para el día 6 y $p = 0,001$ para el día 7), sin modificación en la proporción de la SAS 1-2 durante la primera semana en la VM. La proporción de las

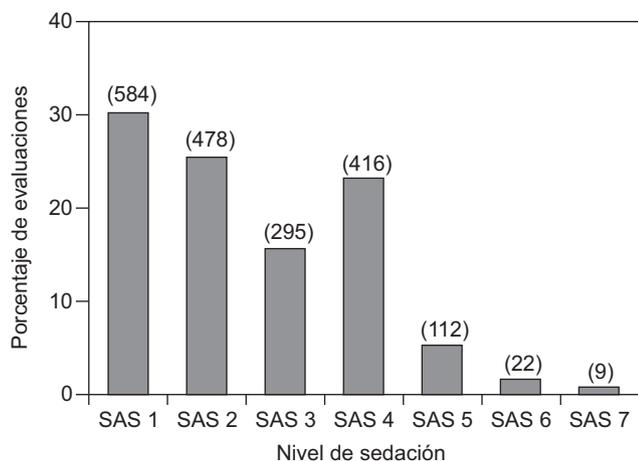


Figura 2 Porcentaje del total de evaluaciones ($n = 1.916$) en cada nivel de la escala de sedación-agitación. Entre paréntesis está el número de evaluaciones en cada nivel.

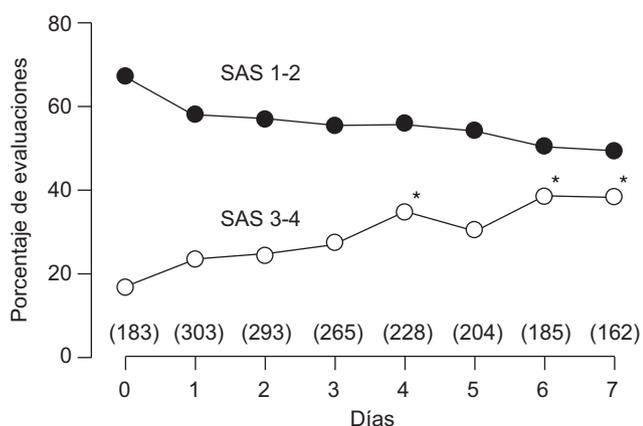


Figura 3 Proporción de evaluaciones en la SAS (*sedation-agitation scale* 'escala de sedación-agitación') 1-2 (sedación profunda o coma, círculos cerrados) y la SAS 3-4 (sedación superficial, círculos abiertos) durante la primera semana en ventilación mecánica. Entre paréntesis el total de las evaluaciones para cada día. * $p < 0,05$ test exacto de Fisher, respecto a la proporción de las evaluaciones de la SAS 3-4 del día 1.

evaluaciones en la SAS 5-7 fue del 17,8% el día 1, y se observó una reducción significativa de ésta los días 4 (8,8%; $p = 0,003$) y 6 (10,8%; $p = 0,038$).

La presencia de sepsis se asoció al empleo de midazolam ($p = 0,021$) y de fentanilo ($p = 0,032$). Un inferior cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (P_{aO_2}/FiO_2) al día 1 se asoció al empleo de midazolam ($p = 0,044$). La condición quirúrgica se asoció al empleo del fentanilo ($p = 0,036$). Ninguna variable estudiada se asoció al empleo de propofol.

Las variables asociadas al uso de BNM se observan en la tabla 4. En el análisis univariado, los factores asociados al empleo de BNM fueron una menor edad y mayores niveles de presión meseta al día 1 en los 3 modelos estudiados. Los pacientes que emplearon BNM tuvieron menor puntaje SOFA al día 1 que aquellos que no los emplearon. En el análisis multivariado, la presión meseta (OR: 1,10; 1,00–1,20) y el

diagnóstico del SDRA (OR: 3,4; 1,41–8,23) se asociaron al empleo de BNM en el modelo 1, el SOFA (OR: 0,74; 0,58–0,93) y la presión meseta (OR: 1,19; 1,06–1,32) en el modelo 2, y el SOFA (0,72; 0,54–0,96) y la P_{aO_2}/FiO_2 (OR: 0,98; 0,97–0,99) en el modelo 3.

Las variables asociadas a la presencia de sedación profunda y agitación se observan en la tabla 5. Ninguna de las variables exploradas se asoció a la presencia de sedación profunda en el análisis multivariado. Un valor inferior de APACHE II se asoció (OR: 0,92; 0,86–0,98) a la presencia de agitación.

Las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado de la mortalidad a los 28 días, para cada uno de los modelos evaluados, se observan en la tabla 6.

El uso de BNM se asoció a la mortalidad a los 28 días en los modelos A y C, con presentación de una tendencia, pero sin alcanzar significación estadística (OR: 2,62; $p = 0,064$) en el modelo B. Las variables asociadas a la mortalidad a los 28 días en los 3 modelos estudiados fueron la condición no quirúrgica, inferiores valores de la PEEP al día 1 y el SOFA.

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio son la observación de un elevado uso de sedantes, con presencia de niveles profundos de sedación y un elevado empleo de BNM. El análisis del impacto de la sedación, la analgesia y los BNM en la mortalidad a los 28 días indica un dato interesante: presencia de asociación entre el empleo de BNM y la mortalidad en 2 de los modelos de empleo de BNM analizados.

En el grupo estudiado, el 100% de los pacientes emplearon sedantes y un 97% opiáceos. Esto es superior a lo reportado previamente en la literatura médica (el 68% de empleo de sedantes en multicéntrico de Arroliga et al⁵), lo que indica que podríamos estar frente a un empleo excesivo de estos fármacos en el grupo estudiado o nuestros datos podrían estar influenciados por los criterios de selección empleados (exclusión de la VM inferior a 48 h y los pacientes neurocríticos).

El empleo preferente del midazolam y del fentanilo semeja la realidad de otros países, en particular la recientemente descrita en Francia, en desmedro del uso del lorazepam en bolo, de uso habitual en Norteamérica y recomendado en las guías clínicas de la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos para los pacientes con VM superior a 48 h^{19,22,33}. El bajo uso del propofol podría deberse a la exclusión de los pacientes con enfermedad neurológica, al costo de adquisición (alto en nuestro país, comparativamente al midazolam) o al hecho de evitar su empleo en los pacientes con VM superior a 48 h sin enfermedad neurológica crítica.

El diagnóstico de sepsis a la admisión se asoció al uso de midazolam y fentanilo. En la literatura médica no existen previamente datos de esta asociación; sin embargo, esto es plausible, basados en que aquellos pacientes con elevada demanda ventilatoria (como en la sepsis) pueden recibir con mayor frecuencia benzodiacepinas u opiáceos en un intento de facilitar su interacción con el ventilador mecánico.

Los niveles de sedación observados, con un 55% de evaluaciones de la SAS en el rango 1–2, se asemeja a lo documentado por parte de Payen et al en Francia y

Tabla 4 Variables asociadas al empleo de bloqueantes neuromusculares. Se expresa como número de pacientes o porcentaje, y medianas (percentil 25–75) según corresponda

	BNM (modelo A) ^a			BNM (modelo B) ^b			BNM (modelo C) ^c		
	Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
n (%)	47 (30,3)	108 (69,7)		25 (16,1)	130 (83,9)		15 (9,7)	140 (90,3)	
Sexo masculino	62%	55%	0,482	64%	55%	0,511	60%	56%	1,000
Edad (años)	56 (44–68)	66 (50–77)	0,020	50 (38–60)	66 (50–77)	0,001	47 (38–59)	65 (47–76)	0,005
APACHE II	19 (15–24)	18 (16–22)	0,763	17 (14–24)	18 (16–22)	0,610	17 (14–24)	18 (16–22)	0,623
SOFA	7 (5–8)	8 (6–10)	0,020	6 (5–8)	8 (6–10)	0,001	5 (4–7)	8 (5–10)	0,002
Condición quirúrgica	42,2%	49,5%	0,478	33,3%	50,0%	0,181	28,6%	49,3%	0,168
Sepsis	59,6%	64,8%	0,588	68,0%	62,3%	0,656	66,7%	62,9%	1,000
EPOC	17,0%	20,4%	0,825	8,0%	21,5%	0,167	6,7%	20,7%	0,305
IPA/SDRA	66,0%	38,9%	0,003	60,0%	44,6%	0,192	60,0%	45,7%	0,415
Trauma	8,5%	9,3%	1,000	4,0%	10,0%	0,470	6,7%	9,3%	1,000
Relación de PaO ₂ /FiO ₂	210 (124–273)	216 (162–272)	0,276	210 (107–280)	213 (155–271)	0,341	133 (91–235)	217 (156–275)	0,005
Índice de oxigenación	8 (4,6–14,7)	7 (4,8–10,9)	0,481	8,5 (4,3–19,2)	7 (4,8–11,2)	0,588	12 (5,2–25)	6,9 (4,7–11)	0,066
PEEP (cmH ₂ O)	8 (5–10)	8 (5–10)	0,110	8 (6–12)	8 (5–10)	0,265	8 (5–10)	8 (5–10)	0,861
Presión meseta (cmH ₂ O)	25 (21–29)	22 (18–25)	0,008	26 (21–32)	22 (19–25)	0,005	27 (21–32)	22 (19–25)	0,035
Volumen corriente (ml/kg)	7,1 (6,0–8,3)	7,5 (6,3–8,8)	0,405	7,1 (6,3–8,7)	7,5 (6,3–8,7)	0,543	7,1 (5,9–7,8)	7,5 (6,3–8,7)	0,150

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IPA/SDRA: lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo; PaO₂/FiO₂: cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; trauma: politraumatismo como motivo de admisión a UCI.

^aUso de BNM en bolo o infusión, excluido el día de admisión.

^bUso de BNM en infusión por al menos 1 día.

^cUso de BNM en infusión por al menos 2 días.

Tabla 5 Variables asociadas a la presencia de sedación profunda (escala de sedación-agitación 1-2) y a agitación (escala de sedación-agitación 5-7) de las evaluaciones de la escala de sedación-agitación realizadas en ventilación mecánica. Se expresa como número de pacientes o porcentaje, y medianas (percentil 25–75) según corresponda

	Sedación profunda			Agitación		
	Sí	No	p	Sí	No	p
n	82	73		51	104	
%	52,9	47,1		32,9	67,1	
Sexo masculino	56,10%	57,50%	0,872	64,70%	52,90%	0,173
Edad (años)	66 (47–76)	61 (41–75)	0,292	58 (45–70)	66 (50–77)	0,021
APACHE II	17 (15–22)	20 (16–24)	0,201	17 (14–21)	19 (16–23)	0,017
SOFA	8 (6–10)	7 (5–9)	0,036	7 (6–9)	8 (6–10)	0,599
Condición quirúrgica	50%	44,40%	0,519	49%	46,50%	0,864
Sepsis	65,90%	60,30%	0,507	62,70%	63,50%	1,000
EPOC	15,90%	23,30%	0,309	13,70%	22,10%	0,281
IPA/SDRA	50%	43,80%	0,520	43,10%	49%	0,500
Trauma	9,80%	8,20%	0,786	7,80%	9,60%	1,000
Relación PaO ₂ /FiO ₂	205 (137–260)	232 (174–294)	0,016	216 (143–263)	213 (152–274)	0,844
Índice de oxigenación	8,1 (5,7–12,3)	6 (4,1–11,1)	0,101	8,1 (5,5–14,2)	6,7 (4,5–11,7)	0,425
PEEP (cmH ₂ O)	8 (5–10)	8 (5–10)	0,734	8 (6–10)	7 (5–10)	0,073
Presión meseta (cmH ₂ O)	24 (20–27)	22 (19–25)	0,206	22 (19–27)	23 (19–26)	0,752
Volumen corriente (ml/kg)	7,1 (6,2–8,5)	7,6 (6,3–9,0)	0,401	7,1 (6,4–8,9)	7,5 (6,1–8,6)	0,836

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IPA/SDRA: lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés respiratorio agudo; PaO₂/FiO₂: cociente entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al fin de la espiración; trauma: politraumatismo como motivo de admisión a UCI.

Tabla 6 Análisis multivariado de variables asociadas a la mortalidad a los 28 días para cada uno de los 3 modelos de uso de los bloqueantes neuromusculares estudiados

Modelo A			
M28	OR	p > z	(Intervalo de confianza del 95%)
BNM1	3,22	0,008	1,36–7,60
Condición no quirúrgica	3,31	0,003	1,51–7,27
PEEP	0,86	0,020	0,76–0,98
SOFA	1,23	0,002	1,08–1,39
Modelo B			
M28	OR	p > z	(Intervalo de confianza del 95%)
BNM2	2,62	0,064	0,94–7,28*
Condición no quirúrgica	3,06	0,004	1,41–6,61
PEEP	0,88	0,031	0,77–0,99
SOFA	1,22	0,002	1,07–1,38
Modelo C			
M28	OR	p > z	(Intervalo de confianza del 95%)
BNM3	4,16	0,032	1,13–15,4
Condición no quirúrgica	2,98	0,006	1,38–6,47
PEEP	0,88	0,044	0,79–0,99
SOFA	1,22	0,002	1,07–1,38

BNM: bloqueantes neuromusculares; M28: mortalidad a los 28 días.

*La asociación entre BNM2 y la M28 no alcanza significación estadística.

Luxemburgo²², quienes observaron un 57% de evaluaciones de sedación profundas al día 2, un 48% al día 4 y un 41% al día 6. En nuestra población, la proporción de evaluaciones en la SAS 1-2 se mantiene sin cambios durante la primera semana en la VM, y se detectó un aumento en la proporción de la SAS

3-4 los días 4, 6 y 7, a expensas de una reducción en la proporción de evaluaciones en agitación, más que de una reducción en la sedación profunda.

No detectamos ninguna variable que se asociara a la presencia de sedación profunda y sólo inferiores valores de

APACHE II lo hicieron con la presencia de agitación. Esto, en nuestra opinión, recalca que el empleo de sedantes y los niveles de sedación observados están determinados primariamente por las prácticas implementadas por los médicos, más que por los factores derivados de los pacientes.

Destaca en nuestro estudio un elevado empleo de BNM, de hasta un 30% de los pacientes (excluidas las dosis de intubación) y del 16% si consideramos aquellos que usaron infusión por al menos un día. Este dato es superior a lo descrito tanto por Arroliga como por Payen, que documentan cifras del 13 y del 10%, respectivamente^{5,22}. Sin embargo, en nuestro estudio, la prevalencia de sepsis y de SDRA son elevadas y para estos subgrupos la proporción de uso de BNM descrita en la literatura médica es del 18% para los pacientes con sepsis⁵ y entre el 33 y el 45% para los pacientes con SDRA según un reciente estudio de Arroliga et al³⁴. Esto podría explicar parcialmente el elevado empleo de BNM, sin poder descartar un uso liberal, no ajustado a protocolos.

Resulta difícil juzgar en un estudio observacional, si los niveles de sedación profunda encontrados obedecen a un exceso de sedación, en ausencia de una indicación clara. Sin embargo, los datos encontrados de elevado empleo de sedantes, una elevada proporción de las evaluaciones de la SAS en los niveles profundos de sedación y el elevado empleo de BNM orientan a la presencia de un fenómeno ya descrito: insuficiente aplicación de la evidencia y de las guías clínicas de analgesia y sedación en la práctica habitual^{5,20-22}.

Los resultados de las variables asociadas al empleo de BNM son interesantes de destacar. Los datos muestran que las variables relacionadas a la presencia y a la gravedad del compromiso de la función pulmonar se asocian a mayor uso de BNM (diagnóstico de IPA/SDRA, mayores valores de presión meseta y peor oxigenación); sin embargo, estas asociaciones no fueron constantes en los diversos modelos, salvo para el valor de presión meseta que se asoció al uso de BNM en los 3 modelos. Una peor oxigenación se asoció al uso de BNM en el modelo C (los pacientes con peor intercambio de gases usan más BNM); sin embargo, la definición de IPA/SDRA se asoció al uso de BNM sólo en el modelo A. Nos parece que esta discordancia puede deberse a las limitaciones existentes en la definición de IPA/SDRA, previamente planteadas en la literatura médica³⁵⁻³⁶, y que en nuestro caso podrían explicar qué mediciones de intercambio gaseoso o mecánica toracopulmonar (reflejo de mayor enfermedad pulmonar) se asociaron de manera más concluyente al empleo de BNM que la definición de IPA/SDRA.

Nuestros hallazgos indican, por lo tanto, que en el grupo estudiado, la presencia de enfermedad pulmonar grave, manifestada por una reducción en la distensibilidad toracopulmonar o graves trastornos de oxigenación constituyen una de las principales indicaciones actuales de BNM, más aun si consideramos que el grupo de pacientes estudiado excluye pacientes con enfermedad neurológica.

Un dato no esperado y que se observó en los modelos que consideran una mayor intensidad de uso de BNM fue la asociación entre los pacientes con menor puntuación SOFA y el uso de BNM. Este dato no se exploró en el estudio multicéntrico de Arroliga et al e impresiona inicialmente paradójico que pacientes con menor disfunción multiorgánica

medida con SOFA al día 1 tengan posteriormente mayor uso de BNM. Sin embargo, esto podría explicarse por aquellos pacientes con enfermedad pulmonar grave que se manifiestan inicialmente como “falla pulmonar monoorgánica” lo que explicaría un menor SOFA inicial en el grupo con mayor empleo de BNM.

Finalmente, un dato generador de hipótesis en nuestro estudio fue el hallazgo de asociación entre el empleo de BNM y la mortalidad a los 28 días en 2 de los modelos explorados. La información publicada a la fecha no es consistente en la asociación entre el uso de BNM y mortalidad, y existen datos contradictorios. En un estudio de uso de sedantes y BNM en pacientes con SDRA, Arroliga et al no documentó asociación con la mortalidad, mientras en otro estudio realizado en una cohorte heterogénea de pacientes críticos en VM, se los asoció de manera independiente a la mortalidad^{5,34}.

El empleo de BNM en el SDRA es controversial. Un reciente estudio plantea un potencial rol de estos fármacos en atenuar la inflamación local y sistémica que gatilla el SDRA cuando se usan precozmente³⁷. Esta información experimental debe analizarse con cautela y debido a los potenciales riesgos de los BNM nos parece recomendable a la fecha limitar su uso a los pacientes con formas muy graves del SDRA, en las que no es posible lograr una adecuada ventilación u oxigenación pese a una sedación profunda, o para el uso de tratamientos no convencionales de ventilación, como la ventilación en prono, ventilación oscilatoria de alta frecuencia y oxigenación extracorpórea³⁸.

Nuestros datos indican una asociación entre los BNM y la mortalidad; sin embargo, esto no fue evidente en el modelo B, donde esta asociación no alcanzó significación estadística. Nos parece que esto podría deberse a limitaciones metodológicas en la recolección de la información respecto al uso de BNM o a efecto del tamaño muestral estudiado, sin excluir la posibilidad de que no exista asociación entre los BNM y la mortalidad a los 28 días. Nuevos estudios serán necesarios para aclarar estos hallazgos.

Nuestro estudio presenta limitaciones que es necesario considerar. Los pacientes provienen de un estudio de cohorte, de tratamiento no protocolizado del empleo de sedantes, analgésicos y BNM, por lo que la información obtenida podría ser diferente si los pacientes se hubieran tratado sistemáticamente bajo las recomendaciones contenidas en las guías existentes.

Otra limitación fue no considerar en la recolección de la información el fármaco específico, las dosis totales empleadas de BNM y el adecuado monitoreo de aquellos pacientes en quienes se empleó BNM. Esto deberá incorporarse en futuros estudios del empleo de BNM en pacientes críticos. En nuestra cohorte se empleó una amplia gama de BNM (pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio) y por la forma de recolección de los datos no es posible obtener información del impacto específico de cada uno en los desenlaces señalados. Es presumible, de acuerdo con las diferencias en su metabolismo y el riesgo de acumulación, que el impacto de diferentes BNM en los desenlaces no sea similar³⁹.

Finalmente, nuestro estudio no contempló de manera sistemática el uso de instrumentos para evaluar la presencia de dolor o delirium. El uso de éstos no formaba

parte del protocolo habitual de ninguno de los centros participantes, pero sin lugar a duda futuros estudios que contemplen mejorar las prácticas en el uso de sedantes, analgésicos y BNM deberán considerarlos, por su asociación documentada con desenlaces clínicos relevantes⁴⁰.

Sin embargo, creemos que nuestro estudio tiene importantes fortalezas. Una de éstas es su diseño. Gran parte de la información disponible del empleo de sedantes, analgésicos y BNM proviene de encuestas aplicadas a médicos intensivistas en diferentes países. Diferentes sesgos de selección o de información pueden estar presentes en estos diseños, lo que hace probable que la información recolectada mediante encuestas sobreestime la aplicación de las guías clínicas y de las recomendaciones vigentes¹⁸⁻²¹.

Para finalizar, nos parece que la información obtenida aporta datos relevantes. El uso de sedantes y el nivel de sedación observado indican que pese a las recomendaciones vigentes, aún muchos pacientes son tratados sin protocolos de sedación y analgesia “basada en la evidencia”, lo que los expone innecesariamente a riesgos y eventuales complicaciones. La asociación indicada entre el uso de BNM y mortalidad hace un llamado de atención sobre el empleo de estos fármacos e indica realizar nuevos estudios que exploren su impacto en la mortalidad.

Apéndice I. Nómina de colaboradores

Hospital Sotero del Río: EU Helem Lazcano, EU Norma Mestas.

Hospital San Juan de Dios: Dr. Eleodoro Espinoza, EU Erika Navarro.

Hospital San José: Dr. José Miguel Puccio, Dra. Andrea Freitte, EU Pía Seguel.

Hospital Militar: EU Nancy González.

Hospital Dipreca: Dra. Francesca Bello, EU Vilma Navarro, EU Araceli Aceiton.

Clínica Alemana: Dr. Jerónimo Graf, Dr. Juan Abarca, EU Tania López, EU Mariel Reyes, EU Fernando Nagano.

Hospital Padre Hurtado: Dr. Guillermo Villamizar, EU Nicolás Baeza, EU Milena Sepúlveda.

Hospital Valparaíso: Dr. Eduardo Encalada, EU Elsa Morales, EU Pamela Espinoza.

Hospital Coquimbo: EU María Eugenia Urizar, EU Antonina Figueroa.

Hospital Universidad Católica: EU Loreto Villa, EU María José Vacarezza.

Hospital Universidad de Chile: Dr. Carlos Romero, EU Paulina Aspee.

Hospital de Talca: Dr. Juan Jara, Dr. Mauricio Chandía, EU Valentina Saldías, EU Yuri Salazar.

Apéndice II. Nómina de centros participantes

1. Hospital Dr. Sotero del Río
2. Hospital San Juan de Dios
3. Hospital Militar
4. Hospital Dipreca
5. Hospital San José

6. Hospital Padre Hurtado
7. Clínica Alemana de Santiago
8. Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
9. Hospital San Pablo de Coquimbo
10. Hospital Regional de Talca
11. Hospital Clínico Universidad de Chile
12. Hospital Clínico Universidad Católica de Chile

Financiación

Financiada mediante el concurso FONIS SA05I20091, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONICYT) y Ministerio de Salud de Chile

Bibliografía

1. Burchardi H. Aims of sedation/analgesia. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70:137-43.
2. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med.* 2006;34:2541-6.
3. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114:541-8.
4. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32:1272-6.
5. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguia C, Soto L, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2005;128:496-506.
6. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129:433-40.
7. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006;104:21-6.
8. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris Jr JA, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65:34-41.
9. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodovar A, et al. Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:1288-96.
10. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest.* 2007;131:1541-9.
11. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patients' need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ.* 2002;324:1386-9.
12. Burns SM, Earven S, Fisher C, Lewis R, Merrell P, Schubart JR, et al. Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: One-year outcomes and lessons learned. *Crit Care Med.* 2003;31:2752-63.
13. Holcomb BW, Wheeler AP, Ely EW. New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7:304-11.
14. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation,

- and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med.* 2000;28:2300–6.
15. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27:2609–15.
 16. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471–7.
 17. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appere-de-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33:120–7.
 18. Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: A review of current British practice. *Intensive Care Med.* 2000;26:922–8.
 19. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: The results of a European survey. *Br J Anaesth.* 2001;87:186–92.
 20. Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: How is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1137–42.
 21. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martínez-Motta JC, Hallett D, Bowman D, et al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:374–80.
 22. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007;106:687–95.
 23. Nasraway Jr SA. Use of sedative medications in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22:165–74.
 24. Estebanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martin MJ. Prolonged sedation in intensive care units. *Med Intensiva.* 2008;32:19–30.
 25. Sandiumenge A. Recommendations of the Analgesia and Sedation Group of SEMICYUC for sedation/analgesia and neuromuscular blocking in the critical patient. Presentation. *Med Intensiva.* 2008;32:1–2.
 26. Tobar AE, Lanás MA, Pino PS, Aspée LP, Rivas VS, Prat RD, et al. Protocol based sedation versus conventional treatment in critically ill patients on mechanical ventilation. *Rev Med Chil.* 2008;136:711–18.
 27. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007;27:389–98.
 28. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schuttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: A 5-year survey. *Ther Drug Monit.* 2004;26:643–9.
 29. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1325–9.
 30. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250–6.
 31. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818–24.
 32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29.
 33. Nasraway Jr SA, Jacobi J, Murray MJ, Lumb PD. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: Revised clinical practice guidelines for 2002. *Crit Care Med.* 2002;30:117–18.
 34. Arroliga AC, Thompson BT, Ancukiewicz M, Gonzales JP, Guntupalli KK, Park PK, et al. Use of sedatives, opioids, and neuromuscular blocking agents in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36:1083–8.
 35. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu J, Nájera L, Ferguson N, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004;141:440–5.
 36. Peñuelas O, Esteban A, Frutos-Vivar F, Aramburu J. Validez de los criterios diagnósticos del síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva.* 2006;30:212–17.
 37. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34:2749–57.
 38. Romero CM, Cornejo RA, Gálvez LR, Llanos OP, Tobar EA, Berasain MA, et al. Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: A pilot feasibility study. *J Crit Care.* 2009;24:81–8.
 39. Murray MJ, Brull SJ, Bolton CF. Brief review: Non depolarizing neuromuscular blocking drugs and critical illness myopathy. *Can J Anaesth.* 2006;53:1148–56.
 40. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell Jr FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291:1753–62.