

Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular en pacientes COVID 19

Consideraciones en el contexto actual de dificultad e interrupciones en la cadena de suministro.

Autoras: Q.F. Lucia Castellano, Q.F. Karina Sanchez

Junio 2021

Fármaco	Mecanismo de Acción	Dosis	Farmacocinética	Efectos adversos comunes	Lugar en la terapia	Consideraciones
Fentanilo	Agonista de los receptores μ	Dosis: Inducción: 2-6 mcg/kg ⁽¹⁾ Intermitente: 0,35 – 0,5 mcg/kg IV cada 0,5 - 1 hr ⁽²⁾ Infusión: 0,7 a 10 mcg/kg/h IV ^{(1), (2)}	Inicio de acción: inmediato Duración: 30-60 min Gran Vd: 4 a 6 L/kg t $\frac{1}{2}$ de eliminación: 2-4 hs Distribución en modelo tricompartimental	Rigidez de la pared torácica luego de la infusión rápida	Primera línea Cuidado Convencional ⁽²⁾	<ul style="list-style-type: none"> El aclaramiento prolongado e impredecible puede extenderse más allá de la interrupción de la infusión. Riesgo de hipotensión menor que la morfina. Acumulación en disfunción hepática. Antagonista: Naloxona
Morfina	Agonista de los receptores μ	Dosis intermitente: 2-4 mg IV 1-2 hr ^{(1),(2)} Infusión: 2 -30 mg/h IV ^{(1),(2)} o 0,07 a 0,5 mg/kg/h ⁽¹⁾	Inicio de acción: 5-10 min Duración: 3-5 hs t $\frac{1}{2}$ de eliminación: 3-4 hs Metabolización a morfina-6-glucuronido (activo) morfina-3-glucuronido (inactivo)	Hipotensión Bradycardia Síndrome de liberación de histamina ⁽³⁾	Primera línea Cuidado Convencional ⁽²⁾	<ul style="list-style-type: none"> Metabolitos puede acumularse en disfunción renal. Acumulación de morfina-6-glucuronido puede causar sedación y la morfina-3-glucuronido puede causar neurotoxicidad. Antagonista: Naloxona

<p>Propofol</p>	<p>Modulación positiva de la función inhibidora del neurotransmisor (GABA) ⁽⁴⁾</p>	<p>Inducción: 1 -2,5 mg/kg ^{(1),(2)}</p> <p>Infusión : 0,3 a 3,0 mg/kg/h ⁽¹⁾ o 5-50 mcg/kg/min ⁽²⁾</p>	<p>Inicio de acción: 30 seg Duración: 3-10 min Gran Vd, Lipofílico (se acumula en pacientes obesos, por lo que la dosis se debe calcular según el peso corporal ideal) La disminución de las concentraciones se describe por un modelo abierto de tres compartimentos: 1er fase distribución rápida $v_{1/2}$ 2 a 4 min 2da fase eliminación rápida $v_{1/2}$ 30 a 60 min 3er fase más lenta, corresponde a redistribución desde los tejidos. Metabolismo hepático (conjugados inactivos) y excreción renal.</p>	<p>Síndrome relacionado a la infusión con propofol (raro) Hipotensión Bradicardia Depresión respiratoria Hipertrigliceridemia mayormente probable en pacientes COVID 19</p>	<p>Primera línea para sedación ligera o profunda Debería ser reservada para la sedación profunda en los casos de escasez Cuidado Convencional ⁽²⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar agentes alternativos si los triglicéridos exceden 800 mg/dL • Las perfusiones deben ser cambiadas cada 12 hs.
------------------------	---	--	--	---	---	---

Midazolam	Potenciador alostérico GABA ⁽⁵⁾	<p>Dosis inducción: 0,1 – 0,3 mg/kg⁽¹⁾</p> <p>Infusión: 0,02 - 0,1 mg/kg/h⁽¹⁾⁽²⁾</p> <p>Dosis intermitente: 0,5 - 4 mg IV en bolo cada 15 min – 1 h si es necesario⁽²⁾</p>	<p>Inicio de acción: 3-5 min</p> <p>Gran Vd</p> <p>t_½ : 3 -11 h; t_½ prolongado en pacientes obesos</p> <p>Se metaboliza por el CYP3A4 Metabolito activo: l-hydroxy-midazolam se acumula en falla renal</p>	Depresión respiratoria	<p>Terapia alternativa para la sedación profunda</p> <p>Cuidados de contingencia⁽²⁾</p>	<p>Precaución en pacientes obesos y pacientes con falla renal debido a la acumulación del fármaco.</p> <p>Tras la administración (i.m. o i.v) se produce amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda lo ocurrido durante las fases de máxima actividad del fármaco)</p> <p>No mezclar el contenido de las ampollas con soluciones alcalinas (ejemplo: Bicarbonato de Sodio)</p> <p>Antagonista: Flumazenilo</p>
Lorazepam	Potenciador alostérico GABA ⁽⁵⁾	<p>Infusión: 0,01 – 0,1 mg/kg/h (1-10 mg/h)⁽²⁾</p> <p>Dosis intermitente: 0,5 – 4 mg (bolos IV) cada 2 a 6 hs cuando sea necesario.⁽²⁾</p>	<p>Inicio de acción: 3 min</p> <p>t_½ : 8 -15 h</p> <p>Metabolitos inactivos</p> <p>Duración: 6-8 hs</p>	Depresión respiratoria Toxicidad al Propilenglicol con el uso IV	<p>Terapia alternativa para la sedación profunda.</p> <p>Cuidados de contingencia⁽²⁾</p>	<p>Puede ser preferido en pacientes obesos y con falla renal.</p> <p>Monitoreo de la toxicidad desarrollada al propilenglicol.</p> <p>Se puede utilizar como requisitos de sedación por agitación intermitente.</p>

<p>Diazepam</p>	<p>Potenciador alostérico GABA⁽⁵⁾</p>	<p>Dosis intermitente: 2-10 mg en bolos IV cada 3-6 hs cuando sea necesario⁽¹⁾⁽²⁾</p>	<p>Inicio de acción: 3 min Metabolizado a múltiples metabolitos activos. t_½ : 40 hr para el diazepam y 100 hs para sus metabolitos.</p>	<p>Depresión respiratoria Toxicidad al Propilenglicol con el uso IV</p>	<p>Terapia alternativa para la sedación leve (dosis intermitente) Cuidados de contingencia⁽²⁾</p>	<p>Agente de dosis intermitente de acción prolongada. Se puede utilizar como requisitos de sedación por agitación intermitente.</p>
<p>Dexmedetomidina</p>	<p>Agonista selectivo de los receptores α₂</p>	<p>Dosis carga (opcional): 1 mcg/kg en un tiempo de 10 minutos.⁽¹⁾⁽²⁾ Infusión: 0,2 – 1,5 mcg/kg/h⁽²⁾ Dosis > 1,5 mcg/kg/h poco probable de agregar un beneficio clínico.⁽²⁾</p>	<p>Inicio de acción: 5 a 10 min luego de la dosis carga, 18-30 min sin dosis carga. t_½ : 2-3 hr Se acumula en pacientes con insuficiencia haptica. Duración : 60 – 120 min</p>	<p>Bradicardia Disminución del gasto cardíaco Hipotensión Hipotensión (con dosis de bolo o altas velocidades de infusión)</p>	<p>Primera línea para la sedación ligera.⁽²⁾ Cuidado convencional. Destete de la ventilación mecánica. Se adjunta para reducir o conservar los opioides.⁽²⁾</p>	<p>No puede proveer la sedación profunda. No causa depresión respiratoria. Efectos analgésicos ahorradores de opioides.</p>

<p style="text-align: center;">Atracurio</p>	<p>Agente Bloqueante Neuromuscular No despolarizante, altamente selectivo y competitivo.</p>	<p>Dosis Intermitente: 0,3 - 0,5 mg/kg en bolo IV ⁽¹⁾⁽²⁾</p> <p>Infusión: 5 - 20 mcg/kg/min ⁽¹⁾⁽²⁾</p>	<p>Inicio de acción: 3-5 min t ½ : inicial 2 min , terminal 20 min Duración: 20 – 35 min Eliminación Hoffman</p>	<p>Liberación de Histamina (Hipotensión)</p> <p>La Laudanosina es un metabolito con efectos sistémicos potencialmente tóxicos. Atraviesa la barrera hematoencefálica y puede provocar excitación y actividad convulsiva. ⁽⁶⁾</p>	<p>Alternativa primera línea de infusión continúa. Cuidados de contingencia ⁽²⁾</p> <p>Primera línea sugerida: Cisatracurio ⁽²⁾ (No disponible en Uruguay)</p>	<p>Hipotensión con la administración rápida. No afectado por disfunción hepática ni renal. A excepción de la administración prolongada de atracurio en unidades de cuidados intensivos, la acumulación de laudanosina y la toxicidad relacionada parece poco probable que se logren en la práctica clínica. ⁽⁶⁾</p> <p>Para la infusión IV el Atracurio debe ser diluido en Cloruro de Sodio 0.9% , Dextrosa 5 %.</p> <p>Atracurio se utiliza exclusivamente por vía intravenosa.</p> <p>El bloqueo neuromuscular puede revertirse rápida y permanentemente mediante la administración de neostigmina a dosis habituales (precedida por atropina) ⁽⁷⁾</p>
---	--	--	---	---	--	---

Rocuronio	Agente Bloqueante Neuromuscular No despolarizante, altamente selectivo y competitivo.	Dosis intermitente: 0,6 – 1,2 mcg/kg en bolo IV ^{(1) (2)} Infusión: 8-12 mcg/kg/min ⁽¹⁾⁽²⁾	Alfa t _½ 1- 2 min Beta t _½ : 1. 2 hs Duración: 20 – 35 min 33% renal , menor 75 % hepático	Bloqueo vagal en altas dosis	Bolo intermitente/ Cuidado convencional. ⁽²⁾ Segunda línea en infusión continua ⁽²⁾	
------------------	---	---	---	------------------------------	--	--

Referencias

- 1- Orientação de consumo diario de medicamentos do kit intubação, por leito conforme doses terapêuticas preconizadas. 31 de Marzo 2021
Disponibile: <http://www.sbrafh.org.br/inicial/orientacao-para-estimativa-de-consumo-diario-de-medicamentos-do-kit-intubacao-por-leito-conforme-doses-terapeuticas-preconizadas/>
- 2- M.A. Ammar, G.L. Sacha, S.C. Welch, S.N. Bass, S.L. Kane-Gill, A. Duggal, A.A. Ammar. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages; Journal of Intensive Care Med 2021 Feb;36(2):157-174.
Disponibile: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066620951426?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed#
- 3- Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. 2021 May 11. doi: 10.1007/s00204-021-03068-2. Epub ahead of print. PMID: 33974096.
- 4- Trapani G, Altomare C, Liso G, Sanna E, Biggio G. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. Curr Med Chem. 2000 Feb;7(2):249-71. doi: 10.2174/0929867003375335. PMID: 10637364.
- 5- Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. Handb Exp Pharmacol. 2008;(182):335-60. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_16. PMID: 18175099.
- 6- V Fodale 1, L B Santamaria, Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. Eur J Anaesthesiol 2002 Jul;19(7):466-73. doi: 10.1017/s0265021502000777.
- 7- Fox MA, Keens SJ, Utting JE. Neostigmine in the antagonism of the action of atracurium. Br J Anaesth. 1987 Apr;59(4):468-72. doi: 10.1093/bja/59.4.468. PMID: 3566998.