CONTENCIÓN FARMACOLÓGICA DEL PACIENTE AGITADO

Ana Cabodevilla, Virginia Ruiz de Eguino y Blanca Gorraiz,
Médicas del Servicio de Urgencias Generales (CHN)

Generalidades[1]

Es necesario realizar una evaluación del estado clínico del sujeto, siempre y cuando sea posible y sin correr riesgos lesivos.
Determinar la causa de la agitación nos orienta a la pauta farmacológica a elegir. Si no fuera factible, seguiremos las recomendaciones generales expuestas a continuación. El objetivo es tranquilizar al paciente lo antes posible, con el fin de evitar que se lesione a sí mismo o a las personas que le rodean, no su sedación. Debe utilizarse la menor dosis posible que permita tranquilizar al paciente lo suficiente para disminuir el riesgo de daño.
Por la gravedad, poliintoxicación y/o polimedicación que tienen estos pacientes, la administración de los siguientes fármacos precisa monitorización.

1. En pacientes violentos que requieren sedación inmediata, se puede administrar neuroléptico de primera generación NPG (haloperidol 5mg im o iv) o benzodiacepinas BZD aisladas (clorazepato dipotásico 50 mg im, midazolam 5 mg im o iv o diazepam 10 mg iv) y repetir dosis según necesidad, o una combinación de ambas (ej haloperidol 5 mg im más midazolam 5 mg im) o perfusión de propofol o de midazolam con monitorización y control de la ventilación (preferiblemente con capnografía).
2. En pacientes con agitación secundaria a intoxicación por drogas o por abstinencia, dar BZD**.** Si existe delirio en paciente intoxicado se puede administrar NPG a dosis bajas (haloperidol 2,5-5 mg im).
3. En pacientes con agitación indiferenciada, es preferible administrar BZD pero también se puede dar antipsicóticos de primera generación.
4. En pacientes agitados con trastorno conocido psicótico o psiquiátrico, dar NPG pero los antipsicóticos de segunda generación también son opción razonable.

Un principio a seguir es cambiar a un sedante de otra clase cuando el primero es inefectivo o se requieren dosis excesivas. Algunos pacientes tienen reacciones paradójicas y se vuelven más agitados con una determinada medicación. En estos casos no se debería administrar otro agente de la misma clase y solamente se deberían utilizar fármacos de otra clase.

Siempre que sea posible se debe realizar un tratamiento etiológico. La combinación de BZD Y NPG es una combinación segura, efectiva y razonable, más eficaz que cada fármaco por separado, y se protegen mutuamente de la aparición de efectos secundarios; además por sus distintos mecanismos de acción, se logra el efecto sedativo-tranquilizador más rápidamente con la pauta combinada que ambos grupos solos.[2,3,4]

NEUROLÉPTICOS[1,2]

Indicaciones: agitaciones psicóticas y, en general, ante la presencia de delirios, alucinaciones, confusión marcada y dificultades respiratorias.

El objetivo es el control de la hiperactividad, la excitación y la ansiedad, que se consigue en 30-90 minutos, no la corrección de la psicosis.

Efectos secundarios: los mas frecuentes son los síntomas extrapiramidales. La distonía aguda que debe tratarse con biperideno (Akineton amp 2 mg im) y su incidencia se reduce con el uso combinado de BZP y la acatisia, que puede confundirse con un empeoramiento de la agitación y mejora con BZP.

Disminuyen el umbral convulsivo y elevan el riesgo de crisis.

Alargamiento del QT.

Hipotensión.

Síndrome neuroléptico maligno

No indicados: en el síndrome de abstinencia alcohólica, de BZP, otros síndromes de abstinencia, intoxicación etílica agitada, toxicidad anticolinérgica y en pacientes con convulsiones. También deben evitarse, si es posible, en embarazadas y mujeres lactantes.

NEUROLÉPTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN[5,6]

Todos los antipsicóticos de primera generación tienen efecto quinidina-like y pueden producir **alargamiento del QT.** El riesgo aumenta con la administración intravenosa o en dosis más elevadas de las indicadas.

Se recomienda:

- Utilizar con precaución en todos los paciente con riesgo de QT largo: pacientes cardiópatas, debilitados, en tratamiento con otras medicaciones que alargan el QT, hipotiroidismo, con trastornos electrolíticos (especialmente hipocaliemia e hipomagnesemia) y en pacientes con trastornos congénitos asociados a QT largo.
- Si fuera posible se debería realizar un ECG anterior a la administración pero habitualmente no se consigue hasta después de haber calmado al paciente.
- Se debe extremar la vigilancia si el QT basal > 440msg y se debería suspender la administración si hay un incremento del QT mayor del 25%.

HALOPERIDOL[R] (1 amp=5mg)[5]

Dosis: 2,5-10 mg oral, im/iv, repetible cada 15-30 min hasta alcanzar la sedación deseada. Dosis máxima 30 mg/24h.

Su uso intravenoso está ampliamente difundido aunque no está aprovado por la US Food and Drug Administration (FDA) por el riesgo de arrítmias malignas.

El comienzo de acción es a los 30-60 minutos.

En ancianos se debe reducir la dosis a la mitad.

Es un neuroléptico poco sedante, por lo que puede ser más lento que las BZP o los neurolépticos sedantes (levopromacina o clorpromazina), pero es más seguro.

Se requiere monitorización del ECG y del intervalo QT, por el riesgo de prolongación de QT si la dosis diaria > de 35 mg y de torsade de pointes si la dosis > de 35 mg en < 6 horas. No se debería administrar si el intervalo QT_c es > de 500 msg.

NEUROLÉPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN[7]

Producen menos efectos extra piramidales y menos sedación que los neurolépticos de primera generación, pero también pueden generar cierto grado de alargamiento del intervalo QT.

- Demencia: **Risperidona Risperdal[R] comp. 1; 2; 3; 6mg, sol 1mg/ml.** Dosis 1-2 mg/día. Comienzo gradual.
  Reducir la dosis en ancianos, insuficiencia renal o hepática.
- Los pacientes con Demencia por Cuerpos de Lewy empeoran con neurolépticos, en este caso usar benzodiazepinas. Otra opción es usar Quetiapina.
- Otros antipsicóticos de segunda generación:
  - **Olanzapina, Zyprexa[R] comp. 2,5; 5; 7,5; 10 mg, vial 10mg**. Dosis inicial 10 mg oral, im (ancianos 2,5-5mg, si alteración renal o hepática 5mg).
  - **Quetiapina, Seroquel[R] comp 25; 100; 200; 300mg.** Dosis 25-300 mg día oral. Comienzo gradual.

BENZODIACEPINAS[1,2,3,4,8]

Indicaciones: En general, se prefiere utilizar BZP en pacientes con agitación de causa desconocida.

Son especialmente útiles en pacientes con agitación por intoxicación por drogas o alcohol, o por abstinencia, pero carecen de eficacia en la psicosis aguda. En los casos de abstinencia de alcohol o la intoxicación por drogas puede requerir dosis altas acumulativas. Son más eficaces que los neurolépticos en reducir el delirium tremens y la mortalidad. También son útiles en pacientes con riesgo de convulsiones o cuando los efectos secundarios anticolinérgicos o la acatisia asociada a los neurolépticos puede ser perjudicial.

Efectos secundarios: depresión respiratoria, somnolencia excesiva, y menos frecuentemente desinhibición paradójica (en pacientes con enfermedades psiquiátricas o con demencia).
Otros efectos secundarios: hipotensión, nauseas, vómitos y dolor en el lugar de punción.

En los pacientes que reciben BZP se debe vigilar la función respiratoria.
El antídoto es el **flumazenil** (Anexate [R], ampollas 0,5mg/5ml). Dosis inicial de 0.2 mg en 30 segundos. Si no se consigue adecuado nivel de conciencia administrar 0.3 mg en 30 segundos. Dosis máxima de 3 mg.

CLORAZEPATO DIPOTÁSICO Tranxilum [R] (amp de 20 y 50 mg)
Dosis
- 20-50 mg im/iv

DIAZEPAM Valium [R],(amp de 10mg)
Dosis
- 5-10 mg iv disuelto en 100 SSF
- Absorción errática por vía intramuscular

MIDAZOLAM[8,9] Dormicum[R], amp de 5mg (5ml, 1ml=1mg) y 15mg (3ml, 1ml=5mg)
Dosis de sedación
- I.M.: 5 mg. Respuesta aproximada a los 6 minutos.
- Intranasal[10]: 0,1mg/kg. Administrar preferiblemente mediante un atomizador que no requiere la colaboración del paciente y aumenta la absorción y biodisponibilidad del fármaco. El volumen no debería de exceder 1 ml por fosa nasal para reducir el quemazón en la nariz y que se trague o salga hacia fuera la dosis. Efecto a los pocos minutos.
- IV: 2,5-5mg en bolo lento y seguir con 1-2 mg cada 2-4 min hasta alcanzar el grado de sedación. Dosis máxima 0.1-0,2mg/kg
  Para un mejor manejo se diluye la ampolla de 15 mg con 12 ml de SSF (1ml=1mg) y se administra según necesidad con control de pulsioximetría y ventilación (preferiblemente capnografía).
  Mantenimiento 25% de la dosis de sedación.
  En ancianos, enfermos crónicos, debilitados o que han recibido opioides u otros depresores del SNC comenzar con 1-1,5 mg en 2 minutos y seguir con 1 mg cada 2-3 minutos.
  Tiene un efecto rápido y duración de una o dos horas.
- Perfusión de midazolam:

5 amp de 3ml en 100 SF al 0.9% 1ml=0.65mg	50Kg	60kg	70kg	80kg	90kg
0.05mg/kg/h	4ml/h	5ml/h	5ml/h	6ml/h	7ml/h
0.1mg/kg/h	8ml/h	9ml/h	11ml/h	12ml/h	14ml/h
0.15mg/kg/h	12ml/h	14ml/h	16ml/h	18ml/h	21ml/h
0.2mg/kg/h	15ml/h	18ml/h	22ml/h	25ml/h	28ml/h
0.25mh/kg/h	19ml/h	23ml/h	27ml/h	31ml/h	35ml/h
0.3mg/kg/h	23ml/h	28ml/h	32ml/h	37ml/h	42ml/h
0.35mg/kg/h	27ml/h	32ml/h	38ml/h	43ml/h	48ml/h
0.4mg/kg/h	31ml/h	37ml/h	43ml/h	49ml/h	55ml/h

PROPOFOL[9,11,12] Diprivan[R], 1% amp de 20 y 50 ml (1ml=10 mg)

El propofol tiene efecto amnésico, ansiolítico y anticonvulsionante.

Su mecanismo de acción no es bien comprendido. Sin embargo la activación de los receptores GABA a nivel central con la consiguiente supresión de la actividad cerebral juegan un papel esencial.

El comienzo de acción es muy rápido, menos de un minuto, y la duración del efecto si se administra por corto tiempo (< 24-48 horas) es de 3 a 10 minutos.

La eliminación del propofol no se afecta por insuficiencia hepática o renal. Individualizar dosis según el peso corporal y el efecto deseado.

Administrar con monitorización y control de la ventilación.

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al huevo y a la soja.

Efectos secundarios >10%: hipotensión, dolor en el lugar de punción, depresión respiratoria dosis dependiente, movimientos excitatorios si se administra en bolus.

Menos frecuentes: arritmias, hipertrigliceridemia, acidosis respiratoria, prurito. Síndrome relacionado con la infusión del propofol.

Dosis de sedación:

- 0.5mg/Kg iv. (3,5cc para 70Kg) administrado en bolo lento o en perfusión de 6mg/Kg/hora durante 3-5 minutos, seguido de a 1.5-4.5mg/Kg/hora o dosis incrementales de bolos de 10 mg a 20 mg.
- Esperar al menos de 3 a 5 minutos entre ajuste de dosis para valorar el efecto clínico.
- En pacientes > de 55 años, debilitados o que han recibido opioides, disminuir la dosis al 80%.
- Si se precisan dosis superiores a 4mg/kg/hora consultar con UCI. Mayor riesgo de presentar síndrome relacionado con la infusión de propofol.

- El efecto revierte progresivamente al suspender la perfusión.
- Perfusión de propofol:

Propofol Vial de 50ml	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg
1mg/kg/h	5ml/h	6ml/h	7ml/h	8ml/h	9ml/h
2mg/kg/h	10ml/h	12ml/h	14ml/h	16ml/h	18ml/h
3mg/kg/h	15ml/h	18ml/h	21ml/h	24ml/h	27ml/h
4mg/kg/h	20ml/h	24ml/h	28ml/h	32ml/h	36ml/h
5mg/kg/h	25ml/h	30ml/h	35ml/h	40ml/h	45ml/h
6mg/kg/h	30ml/h	36ml/h	42ml/h	48ml/h	52ml/h

OTROS SEDANTES

LOXAPINA[13] Adasuve[R] 9,1 mg.

Neuroléptico de primera generación. Indicado en agitación aguda de leve a moderada del paciente adulto con esquizofrenia o trastorno bipolar. Administra una dosis de 9,1 mg. Puede provocar broncoespasmo.

DEXMEDETOMIDINA[9,14,15] 400 mcg/4ml

Agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos con propiedades sedativas, analgésicas y simpaticolíticas.

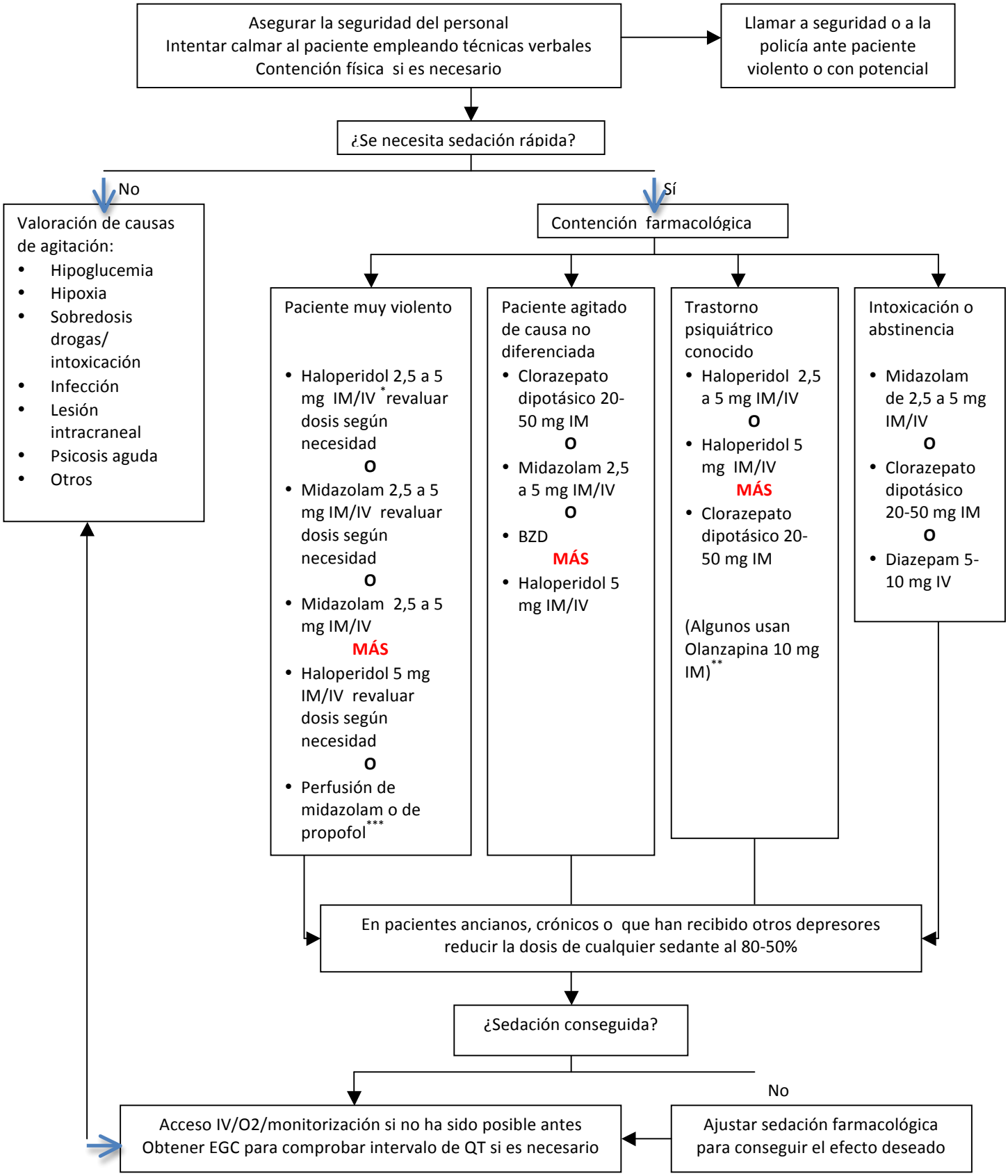
Las indicaciones aprobadas son la sedación del paciente previamente intubado en UCI y la sedación en procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos del paciente no intubado.

Existen publicaciones que se ha empleado como sedante en intoxicaciones por metanfetaminas en pacientes que no responden a la sedación de primera línea con BZP.

Dosis de sedación: dosis de carga de 1 µg /kg/h durante 10 minutos seguido de una perfusión de 0.2 a 0.7 µg/kg/hora. La dosis de carga puede no ser necesaria si el paciente está previamente sedado con otro fármaco o si existe riesgo de compromiso hemodinámico.

Precisa de monitorización por riesgo de alteraciones cardiovasculares principalmente de hipotensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://www.uptodate.com/contents/assessment-and-management-of-the-acutely-agitated-or-violent-adult
2. Claver LA, Downwa MA, Page CB, Bryant JL, Isbister GK. The impact of a standardised intramuscular sedation protocol for acute behavioural disturbance in the emergency department. BMC Emerg Med. 2010; 10:14. Disponible en: http://doi.org/10.1186/1471-227X-10-14
3. Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BJ, Mace SE, Silvers SM, Fesmire FM. Clinical Policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. Ann Emerg Med. 2014; 63(2): 247-258$_e$18.
4. Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, Dubin W, McGlynn C, Goodman L. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. Am J Emerg Med. 1997; 15 (4): 335-40.
5. http://www.uptodate.com/contents/haloperidol-drug-information
6. http://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects
7. http://uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications- pharmacology-administration-and-side-effects.
8. http://www.uptodate.com/contents/midazolam-drug
9. http://www.uptodate.com/sedative-analgesic-medications-in-critically-ill-patients-properties-dosage-regimens-and-adverse-effects
10. Rech MA; Barbas B, Chaney W, Greenhalgh E, Turck C. When to Pick the Nose: out- of-Hospital and Emergency Department Intrasanal Administration of Medications. Am J Emerg Med. 2017 [citado 25 de Mar 2017]; pii:S0196-0644 (17) 30194-4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.02.015
11. http://www.uptodate.com/contents/propofol-drug-information
12. Hughes DW, VanWert E, LePori L, Adams BD. Propofol for benzodiazepine-refractory alcohol withdrawal in a non-mechanically ventilated patient. Am J Emerg Med. 2014; 32(1): 112$_e$3-112$_e$4.
13. http://uptodate.com/contents/loxapine-drug-information
14. Lam RPK, Yin WL, Wan CK, Tsui MSH. Dexmedetomidine use in the emergency department for control of methamphetamine-induced agitation: A report of two cases. Am J Emerg Med. 2017; 35:665$_e$1-665$_e$4.
15. http://uptodate.com/contents/dexmedetomidine-drug-information

Manejo del paciente con agitación severa o violento[1]