



## ORIGINAL

# Sedación paliativa con propofol en una unidad de cuidados paliativos de un hospital de tercer nivel

Eduardo García Romo<sup>1</sup>, Beatriz Valle Borrego<sup>2</sup>, Victoria Galindo Vázquez<sup>1</sup>, Blanca Prieto Ríos<sup>1</sup>, Ana de Santiago Ruiz<sup>3</sup>, María Herrera Abián<sup>4</sup> y Álvaro Gándara del Castillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. <sup>2</sup>Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Centro de Cuidados Laguna, Madrid, España. <sup>4</sup>Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid, España

Recibido el 1 de octubre de 2018

Aceptado el 26 de noviembre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos, sedación, agonía, propofol.

### Resumen

**Antecedente y objetivos:** El aumento de pacientes paliativos genera más situaciones de sedación paliativa complicada. Múltiples factores influyen en la dificultad para realizar una sedación: tolerancia farmacológica, interacciones medicamentosas, afrontamiento emocional... En situaciones de resistencia a fármacos sedantes habituales se precisan otros fármacos como el propofol.

El objetivo principal es revisar el uso de propofol en cuidados paliativos y describir varios pacientes que precisaron sedación paliativa con propofol en una Unidad de Cuidados Paliativos (UCP).

**Material y método:** Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron, durante 10 meses, los pacientes que precisaron propofol por una sedación complicada y dos pacientes que fallecieron durante la inducción con propofol. Se registraron múltiples variables y comentarios de las historias clínicas para aclarar el motivo de precisar propofol.

**Resultados:** Existe poca literatura acerca del uso de propofol en cuidados paliativos, basada en casos clínicos aislados o series cortas de pacientes.

Cuatro pacientes de nuestra revisión precisaron sedación con propofol. Estos casos fueron significativamente más jóvenes (55,5 años;  $p = 0,01$ ) y la sedación fue más prolongada (7,5 días;  $p = 0,05$ ).

Los principales motivos para la sedación fueron sintomatología física múltiple o sufrimiento emocional. Todos los pacientes habían precisado dosis altas de otros fármacos sedantes y tuvieron mala respuesta a rescates de otros sedantes en las horas previas.

Se propone una guía clínica para el uso de propofol en cuidados paliativos.

\*Autor para correspondencia:

Eduardo García Romo

Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Fundación Jiménez Díaz. Avenida Reyes Católicos 2, 28040, Madrid

Correo electrónico: [dreduga@hotmail.com](mailto:dreduga@hotmail.com)

DOI: [10.20986/medpal.2019.1070/2019](https://doi.org/10.20986/medpal.2019.1070/2019)

1134-248X/© 2019 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

**Conclusiones:**

- El propofol es un fármaco poco usado en cuidados paliativos, en general con buenos resultados.
- Los pacientes que precisaron propofol por una sedación complicada fueron más jóvenes y tuvieron una sedación más prolongada. Destaca el intenso sufrimiento emocional.
- Existen factores de sedación complicada o resistencia al midazolam que pueden ayudar a iniciar lo antes posible otro fármaco sedante más eficaz.
- Se propone un protocolo para el uso de propofol en paliativos, recomendando comenzar con dosis bajas.
- Es necesaria una mayor difusión en el empleo del propofol en una sedación complicada.
- Son necesarios estudios que aclaren aspectos dudosos en el uso del propofol.

**KEYWORDS**

Palliative care, sedation, agony, propofol.

**Abstract**

**Background and Objectives:** The more patients cared for in palliative care, the more complicated situations arise - for example, palliative sedation due to a refractory symptom. Many factors may complicate a difficult sedation because of drug tolerance or interactions and psychological assessment. Resistance to usual sedative medications is frequent in these situations, and other pharmaceuticals like propofol, with limited use in a palliative care unit (PCU), are needed.

The main objectives of this study were to research the available literature, and to report various PCU cases in a tertiary hospital where palliative sedation with propofol was needed.

**Material and methods:** A descriptive and retrospective study was performed during 10 months. Sedated patients with propofol were included. Also, two patients who died when induction doses of propofol were administered. Many variables were recorded. The clinical records of patients were also reviewed to elucidate the reason why propofol sedation was needed.

**Results:** Few studies exist examining the use of propofol in palliative care based on case reports or small series of cases.

Four patients required sedation with propofol. These patients were younger (average age, 55.5,  $p = 0.01$ ) and had a longer time between sedation onset and death (average time, 7.5 days,  $p = 0.05$ ).

The main symptoms motivating sedation were multifactorial and emotional suffering. All patients receiving propofol needed high-dose maintenance sedation with other sedative medications, and had responded minimally or not at all to rescue doses in previous hours.

Updated guidelines for propofol use in PCUs have been drafted, with recommendations and dosages in case of complicated sedation.

**Conclusions:**

- Propofol use is limited in palliative care, usually with good results. Patients where propofol was needed were younger and sedation was longer. There was high emotional suffering in these patients.
- There are factors responsible for complicated sedation or limited response to midazolam. Knowledge of these factors might help in providing earlier, more effective sedation.
- Guidelines for propofol use in the PCU setting are proposed, recommending low maintenance doses initially.
- A more widespread use of propofol as sedative medication in PCUs is recommended when complicated sedation occurs.
- Further studies are needed to clarify many aspects of propofol use.

## Introducción

Actualmente, el aumento de pacientes atendidos por equipos de cuidados paliativos genera más situaciones de manejo complicado, como por ejemplo la realización de una sedación paliativa ante un síntoma refractario. La pluripatología, la edad, la polifarmacia (opioides, neurolépticos...), los tratamientos antineoplásicos recibidos y otros factores añadidos (emocionales...) dificultan el abordaje de una sedación complicada por problemas de tolerancia, posibles interacciones medicamentosas y afrontamiento emocional. Estos aspectos se reflejan en las últimas guías de sedación en cuidados paliativos<sup>1-6</sup>.

En nuestra experiencia, compartida con otros equipos, para la realización de una sedación paliativa sigue siendo de elección el midazolam, asociado o no a un neuroléptico. El uso de fenobarbital no es infrecuente en los equipos domiciliarios. El propofol, en cambio, tiene un uso completamente excepcional y se asocia sobre todo a cuidados intensivos y/o anestesia. La falta de experiencia en este fármaco, así como las necesidades especiales para su administración, condicionan la escasa frecuencia en su utilización en el ámbito de los cuidados paliativos, a pesar de ser conocidas sus ventajas y efectos adversos<sup>2,7-9</sup>.

Existe escasa evidencia en base a series muy cortas de casos clínicos, en las que el uso de propofol para una sedación paliativa por sintomatología refractaria en la agonía ha sido muy útil en aliviar al paciente hasta su fallecimiento, fundamentalmente en situaciones de sedaciones difíciles o complicadas con otros fármacos sedantes. No hemos encontrado en la literatura estudios en castellano que hablen específicamente del uso del propofol en la sedación paliativa, y los artículos encontrados en inglés incluyen casos clínicos aislados o series muy cortas de pacientes.

El aumento en la actividad de nuestra Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) en un hospital de tercer nivel, fue unido al aumento en el empleo del propofol como fármaco sedante en situaciones de sedaciones difíciles, algo no exento de complicaciones y dificultades, lo que justificó la necesidad de revisar el tema.

El presente artículo pretende revisar la literatura existente y describir algunos casos de pacientes que precisaron sedación paliativa con propofol para intentar mejorar el conocimiento del uso de este fármaco, aportar algo más de evidencia clínica, difundir su indicación y utilización, y generar más series de casos clínicos que nos ayuden a actualizar y mejorar las guías clínicas ya existentes. En base a la experiencia obtenida, se ha elaborado un protocolo de empleo de propofol para sedaciones complicadas en nuestra UCP.

## Objetivos

**Objetivo principal:** revisar la bibliografía existente acerca de la sedación paliativa con propofol en el ámbito de los cuidados paliativos.

**Objetivos secundarios:** describir varios casos clínicos de pacientes que precisaron sedación paliativa con propofol en una UCP de un hospital de tercer nivel en España. Elaborar una propuesta de uso de propofol como fármaco sedante en una UCP.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo realizado en la UCP del Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes atendidos en la UCP entre el 1 de diciembre de 2015 y el 30 de septiembre de 2016.

**Criterio de inclusión:** pacientes fallecidos en la UCP en el periodo seleccionado que precisaron sedación en la agonía.

**Criterio de exclusión:** pacientes fallecidos en la UCP en el periodo seleccionado que no precisaron sedación en la agonía. Pacientes atendidos por el equipo de la UCP que fallecieron en otro servicio hospitalario durante el periodo seleccionado, o bien el destino al alta fue otro (domicilio, hospital de media-larga estancia, servicio de procedencia...).

En los pacientes incluidos en el estudio, se registró su edad y el tiempo entre el inicio de la sedación y el fallecimiento.

Tabla I. Características de los pacientes incluidos en el estudio que precisaron propofol para una sedación paliativa

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Edad	54 años	62 años	33 años	57 años
Patología	CA esófago	CA páncreas	CA endometrio	CA anal
Antecedentes psiquiátricos	No	No	No	No
Hábitos tóxicos	Tabaco	Tabaco, alcohol y hachís	No conocidos	No conocidos
Motivo de sedación	Multifactorial	Sufrimiento emocional	Multifactorial	Sufrimiento emocional
Valoración por psicología	Sí	Sí	Sí	Sí
Dosis midazolam previa a propofol	150 mg/día	150 mg/día	180 mg/día	200 mg/día
Dosis levomepromazina previa a propofol	-	200 mg/día	200 mg/día	200 mg/día
Dosis haloperidol previa a propofol	10 mg/día	-	-	-
Dosis opioide previo a propofol	50 mg/día CIM	100 mg/día CIM	130 mg/día CIM	150 mg/día oxicodona
Dosis propofol en el fallecimiento	2 mg/kg/h	4 mg/kg/h	4 mg/kg/h	5 mg/kg/h
Días sedación-exitus	8	1,5	10,5	7

CA: cáncer. CIM: cloruro mórfico.

Se revisaron de forma más específica los pacientes que precisaron el uso de propofol como sedación paliativa, registrando las variables que se muestran en la Tabla I. Se registraron además extractos de las historias clínicas de estos pacientes en donde se refleja el proceso de toma de decisiones y la evolución clínica que justificaba el empleo de propofol (Tabla II).

Se consideró “multifactorial” como causa que justificaba el inicio de la sedación a aquellas situaciones de sintomatología física múltiple refractaria (más de un síntoma), difícil de registrar como un único motivo. Se consideró “sufrimiento emocional” a aquellas situaciones con sintomatología física bien controlada, a pesar de lo cual los pacientes presentaban gran sufrimiento, deseo de morir, solicitud de iniciar sedación, mala adaptación a su situación vital y nula respuesta a sedaciones intermitentes y/o intervenciones por psicología.

Para la realización de una sedación por síntomas refractarios, se realizó un protocolo dentro de la propia UCP, basándose en las guías clínicas existentes. Los casos de sedación complicada precisaron el uso de propofol. Se consideró “sedación difícil o complicada” según los criterios de Cheng y Magarey: pacientes que no respondían a altas dosis de midazolam y/o neuroléptico, precisaban rápida escalada de dosis de estos fármacos, presentaban nula respuesta du-

rante la inducción o agitación paradójica con el aumento de la dosis del midazolam, o tenían periodos breves de control seguidos de otros periodos de descontrol sintomático<sup>7,10</sup>.

Para la administración de propofol se siguieron las recomendaciones del Medimecum 2015<sup>11</sup>. En esta guía terapéutica se considera una dosis de inducción de 2-4 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/h en la primera hora, y de 4 mg/kg/h después, ajustando la dosis según necesidades del paciente.

Los datos se reflejan con su media y desviación estándar, o en casos de valores muy dispersos con mediana y percentiles. Se aplicó la t de Student para comparar las medias en grupos independientes.

Se registraron además las características clínicas y extractos de la historia clínica de dos pacientes que fallecieron durante la inducción con propofol (Tablas III y IV).

## Resultados

La Figura 1 refleja el número de pacientes atendidos en nuestra UCP, los que fallecen y los que precisan sedación.

**Tabla II. Extractos de la historia clínica de los pacientes que precisaron sedación paliativa con propofol por una sedación refractaria**

**Paciente 1.** Varón de 56 años con cáncer de esófago de 4 años de evolución, que ingresa por hemoptisis. Presentó mala evolución durante el ingreso, con persistencia de vómitos y expectoración hemoptoica, precisando rescates por ansiedad, hipo, dolor y náuseas. Preciso ir aumentando las dosis de sedación de midazolam y levomepromazina (combinadas), con mala respuesta. En vista de la situación de agonía, con abundantes estertores y gran trabajo respiratorio a pesar de la sedación pautaada, y nula respuesta a varios rescates de midazolam durante la noche (hasta 20 mg adicionales administrados de forma directa), se decidió iniciar sedación con propofol. El paciente fallece a las 10 horas del inicio del propofol

**Paciente 2.** Varón de 62 años con cáncer de páncreas de 2 años de evolución, que ingresa por dolor abdominal. Desde el primer día transmite su impresión de final cercano (“para estar así prefiero acortar el sufrimiento”). El paciente prefiere decidir en otro momento el inicio de una sedación permanente, ya que tiene pendiente despedirse de sus allegados. En días sucesivos, presenta gran desasosiego y delirium hiperactivo, con mal control sintomático y necesidad de múltiples rescates de midazolam, aunque con dolor bien controlado. El paciente habla con su familia y les expresa su deseo de iniciar una sedación. Se realiza inducción con 10 mg de midazolam intravenoso y se inicia sedación de mantenimiento con 65 mg/día midazolam + 100 mg/día levomepromazina (+ 100 mg cloruro mórfico que recibía previamente). Durante esa tarde precisa varios rescates de midazolam (bolos de 10 mg intravenosos) y levomepromazina, persistiendo con quejido continuo e inquietud, por lo que precisó ir aumentando las dosis de los fármacos sedantes. Tras iniciar sedación con propofol, el paciente fallece a las 5 horas

**Paciente 3.** Mujer de 33 años con cáncer de cervix de 3 años de evolución, que ingresa por dolor abdominal y progresión locorregional. A lo largo del ingreso la paciente persistió febril, con dolor persistente, e inicio de *delirium* hiperactivo. Muy nauseosa, con gran desasosiego e intranquilidad. Familia y paciente mal adaptados a la situación real, con expectativas reales de mejoría y curación, y la creencia religiosa de un milagro. Discurso reiterativo con la psicóloga de la UCP y mala capacidad para afrontar el final de la vida. Fue preciso ir aumentando la perfusión durante el fin de semana. A principio de semana, nuevamente con gran intranquilidad, precisando tres rescates de midazolam, dos de levomepromazina y dos de cloruro mórfico, sin respuesta y precisando además aumento de las dosis de los fármacos sedantes. Tras nuevo descontrol sintomático con necesidad de múltiples rescates, se inició sedación con propofol, falleciendo a las 3 horas del inicio

**Paciente 4.** Mujer de 57 años con cáncer anal de 1 año de evolución, que ingresa por sospecha de recidiva pélvica y desnutrición. Mucho sufrimiento existencial (evaluado por el equipo multidisciplinar de la UCP): la paciente dice que “se va a morir el lunes”; gran labilidad emocional dado su pronóstico infausto; repite constantemente “que no quiere morirse, que quiere irse a casa con su madre”. Familia muy angustiada ya que perciben gran sufrimiento en la paciente por su pronóstico. La familia cree que el dolor está bien controlado y es sobre todo sufrimiento emocional, por lo que se decide iniciar la sedación sin consentimiento de la paciente. Después de reajustar varias veces la perfusión de sedación continua, con múltiples rescates ineficaces (hasta 4 rescates de midazolam en una noche), se decide iniciar sedación con propofol, falleciendo la paciente a los 5 días

Tabla III. Características de los pacientes fallecidos durante la inducción con propofol para una sedación paliativa

	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	Mujer	Mujer
Edad	57 años	64 años
Patología	CA ovario	CA endometrio
Antecedentes psiquiátricos	Depresión	Trastorno bipolar
Hábitos tóxicos	No conocidos	Tabaco
Motivo de sedación	Sufrimiento emocional	Sufrimiento emocional
Valoración por psicología	Sí	Si
Dosis mantenimiento midazolam previa a propofol	30 mg/día	120 mg/día
Dosis levomepromazina previa a propofol	75 mg/día	200 mg/día
Dosis opioide	-	40 mg/día CLM
Rescates en las horas previas al propofol	4 rescates (total 20 mg midazolam i.v.)	4 rescates (total 30 mg midazolam i.v.)
Dosis inducción propofol	100 mg	30 mg

CA: cáncer. CLM: cloruro mórfico. i.v.: intravenoso.

Tabla IV. Extractos de la historia clínica de los pacientes que fallecieron durante la inducción con propofol por una sedación refractaria

**Paciente 5.** Mujer de 57 años con cáncer de ovario de 3 años de evolución, que ingresa por obstrucción intestinal irreversible secundaria a carcinomatosis peritoneal. Durante el ingreso, la paciente habla del futuro, de cómo va a ser el final, transmite su miedo a morir en casa por la preocupación de no saber qué hacer su hijo. En ningún momento presenta dolor, por lo que no precisó opioides. En días sucesivos desanimada, intuye que el ingreso actual es el definitivo. Siguen pasando los días y se muestra rendida, agotada porque el final no llega. Ante la imposibilidad, manifiesta “querer morirse ya para no alargar sufrimiento ni el de su familia”, y “estar a la espera del final”. Gran sufrimiento existencial derivado del deterioro físico, decide despedirse de la familia, cerrar asuntos e iniciar sedación. Se comienza midazolam y levomepromazina a dosis bajas, pero ante el rápido descontrol sintomático en las horas sucesivas, con nula respuesta a los múltiples rescates administrados, se inicia inducción de sedación con propofol, falleciendo durante la misma

**Paciente 6.** Mujer de 64 años con carcinosarcoma uterino de 8 meses de evolución que ingresa por obstrucción intestinal irreversible secundaria a carcinomatosis peritoneal. Centrada en la realidad y el pronóstico, ha hablado con toda la familia acerca de sus deseos de ahora en adelante, quiere un enfoque paliativo de su situación, sin pruebas complementarias, y siente más alivio al haber podido compartir su punto de vista con la familia. Le comenta a su hermana “qué duro es morirse, no me han enseñado”. La paciente quiere decidir el momento de iniciar una sedación. En días sucesivos, presenta malestar general, con gran intranquilidad e importante sufrimiento emocional, por lo que se inicia perfusión a dosis bajas con midazolam y levomepromazina. En las horas sucesivas presenta rápido descontrol sintomático con nula respuesta a los múltiples rescates administrados y al reajuste de la perfusión de sedación, iniciándose inducción de sedación con propofol y falleciendo durante la misma

Se revisaron los 299 pacientes que fallecieron en el periodo seleccionado, con una edad media de 75,8 años (DS 11,2). En nuestra revisión precisaron sedación en la agonía 92 pacientes (31 %), siendo el tiempo entre el inicio de la sedación y el fallecimiento 2,4 días (DS 1,7).

Cuatro pacientes precisaron sedación con propofol (4 % del total de pacientes sedados) por tratarse de una sedación complicada. Las características de estos cuatro pacientes se registran en las Tablas I y II. Estos casos tuvieron de forma significativa una menor edad media (55,5 años,  $P_{25-75}$ : 49,0-58,5;  $p = 0,01$ ) y una sedación más prolongada hasta el fallecimiento (7,5 días,  $P_{25-75}$ : 5,6-8,6;  $p = 0,05$ ).

Todos los pacientes recibían previamente dosis altas de midazolam, y 3 de los 4 también dosis altas de levomepromazina. Además, todos ellos recibían dosis elevadas de opioides.

En este artículo, y debido a la relevancia que pudiera tener, se incluyen dos pacientes (registrados fuera del periodo del estudio observacional), que fallecieron durante la inducción con propofol. Sus características figuran en las Tablas III y IV, destacando la necesidad de múltiples rescates de midazolam en las horas previas, por nula respuesta clínica y el gran sufrimiento emocional.

## Discusión

El propofol es un fármaco muy poco utilizado en el ámbito de los cuidados paliativos debido a múltiples factores: inseguridad, miedo a los efectos adversos, necesidad de una enfermería experimentada, administración únicamente por

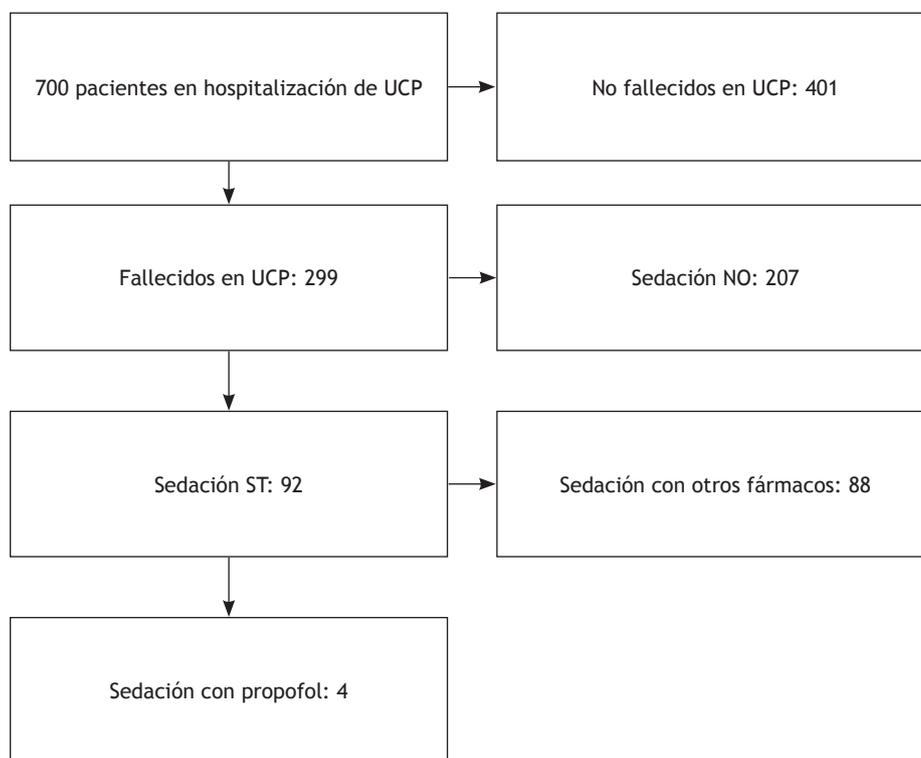


Figura 1. Pacientes atendidos en la UCP (en hospitalización) entre el 1 del 12 de 2015 y 30 de septiembre de 2016 (UCP: Unidad de Cuidados Paliativos).

vía venosa, posología complicada... En la revisión de sedación de la Cochrane de 2015 solo una serie recoge el uso del propofol (15 % de 63 pacientes sedados)<sup>12,13</sup>. En nuestra serie, muy pocos pacientes recibieron propofol por una sedación paliativa complicada.

Llama la atención el motivo que justificaba la sedación en los pacientes que finalmente precisaron propofol, ya que presentaban sintomatología física múltiple (multifactorial) o gran componente emocional o psicológico. Esto implica la dificultad en controlar la sintomatología difícil con los tratamientos habituales (opioides, antieméticos, neurolépticos, benzodiazepinas...), y en una gran subjetividad en la interpretación de lo que suponía refractariedad para el paciente. Además, la edad (más jóvenes que el resto de pacientes que precisaron sedación) podría ser otro factor añadido a la gran carga de componente emocional, por mayor dificultad en asumir la situación final de vida.

El tiempo entre el inicio de la sedación y el fallecimiento fue más prolongado, de forma significativa, en los pacientes que acabaron precisando propofol, pero no desde el inicio del propofol, sino desde el momento en que se consideró que se iniciaba la sedación con los fármacos previos. Esto podría traducir que no existía tanto fracaso de órgano, sino más bien un gran componente subjetivo o emocional que hacía precisar una sedación con mayor antelación respecto al momento de la muerte.

En la serie más grande de pacientes en los que se empleó propofol como sedación paliativa (Lundström, 22 pacientes), la mediana desde el inicio de la sedación hasta el fallecimiento fue 3,5 días (media 4,9 días). A pesar del efecto de

taquiflaxia descrito con este fármaco, 7 pacientes recibieron propofol durante más de una semana con buena respuesta. En esta misma serie se recoge el uso de propofol como fármaco antiemético en otros 13 pacientes, tres de los cuales lo recibieron de forma prolongada durante 28, 41 y 44 días<sup>14</sup>. En otros casos aislados descritos, la supervivencia tras el inicio del propofol con intención de sedación paliativa fue de pocas horas a 4 días, más acorde a los resultados de nuestro estudio<sup>8,9,15</sup>.

Desde la aparición del propofol, su uso se ha asociado a anestesia y cuidados intensivos, donde la enfermería percibe las mismas ventajas o dificultades de uso entre el midazolam y el propofol (monitorización, efectos adversos)<sup>16</sup>. No se han visto diferencias entre la intensidad de la sedación o las alteraciones hemodinámicas producidas con midazolam o propofol, aunque el tiempo entre la extubación y la recuperación del paciente es menor con propofol<sup>10</sup>. En años sucesivos se ha empleado con buena efectividad en controlar agitación, desasosiego y *delirium tremens* refractarios a dosis rápidamente progresivas de opioides y midazolam<sup>17-19</sup>. Es también habitual su uso en cuidados intensivos pediátricos como fármaco sedante en pacientes con dolor refractario en situación final de vida<sup>20-22</sup>.

El propofol proporciona un rápido alivio sintomático por su rápido inicio de acción (5 minutos), una fácil titulación de dosis, una corta vida media (30 minutos) en caso de ser necesario revertir la sedación, y un efecto antiemético<sup>15</sup>. Actúa sobre el sistema GABA y el glutamato<sup>8,18,23</sup>. Los efectos adversos también han sido ampliamente descritos: riesgo de depresión respiratoria y apnea, sobre todo con la adminis-

tración en bolos o altas dosis, riesgo de taquifilaxia y dolor en el sitio de la infusión<sup>7,15,24</sup>.

Los primeros casos del uso de propofol en sedaciones paliativas se describen en 1995<sup>8,9</sup>. Desde entonces, salvo en la serie más amplia de Lundström, solo se recogen casos clínicos aislados, en general todos con buena respuesta a este fármaco<sup>14</sup>. Llama la atención que el uso de propofol se refleja en todas las guías clínicas españolas de cuidados paliativos ante situaciones de sedación difícil, pero muy pocos autores lo reflejan en sus porcentajes ni aportan detalles concretos o recomendaciones<sup>3,4,6</sup>.

Moyle es el primer autor en describir el uso de propofol para sedaciones en la agonía en dos pacientes con distrés emocional y angustia refractarios a otros tratamientos y propone la aplicación de un protocolo con este fármaco<sup>8</sup>. Mercadante describe el uso de propofol en un paciente con *delirium* en situación final de vida<sup>9</sup>.

Krakauer plantea el uso de propofol para situaciones de distrés refractario, a dosis menores a las empleadas en anestesia<sup>15</sup>. Benítez, Cheng y Cherny (este último en la actualización más reciente de Uptodate) plantean dosis variables de propofol<sup>2,6,7</sup>. Bodnar plantea su revisión del tema desde las interacciones farmacológicas y, aunque no cuenta su experiencia con los 40 pacientes en los que lo ha utilizado, sí propone una guía clínica de uso. El resumen de las recomendaciones de los diferentes autores figura en la Tabla V.

Los protocolos existentes para el empleo de propofol basan su dosis en pacientes no paliativos. No obstante, las características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del paciente paliativo difieren del paciente ingresado en UCI o que recibe anestesia por un procedimiento intervencionista. La edad, la deshidratación y/o desnutrición, la polifarmacia, las interacciones medicamentosas, el cáncer y otros factores, hacen que las dosis efectivas de propofol varíen entre estos pacientes y sea preciso ajustarla de forma individual<sup>9</sup>. Las dosis de inducción empleadas en nuestra UCP durante el estudio son más acordes a estas guías clínicas ya existentes, sin estar muy claro en los artículos revisados la idoneidad de

asociar bolo de inducción o no, pero en cualquier caso a dosis bajas<sup>15,23</sup>. La dosis de mantenimiento, en cambio, es muy variable, como ha quedado reflejado en los diferentes estudios y, por lo tanto, acorde a los registros de nuestra serie. Serán necesarios más estudios que expliquen la posología más adecuada para estos enfermos (dosis de inducción y mantenimiento, mezcla en un mismo catéter con otra medicación en caso de malos accesos venosos).

Existe discrepancia sobre mezclar o no propofol con otros fármacos sedantes, ya que los posibles efectos sinérgicos podrían ser superados por el aumento de efectos adversos<sup>15,23</sup>. Benítez y Bodnar no plantean contraindicaciones, aunque hay otros estudios que sí recomiendan no mezclar propofol con otros fármacos e incluso reducir la dosis de opioides un 50 %<sup>6,23,25</sup>. En la serie de Lundström registran el empleo combinado de propofol con midazolam en 6 pacientes, con buena respuesta<sup>14</sup>. Los pacientes de nuestra serie no recibieron otros fármacos sedantes de forma combinada por la poca experiencia de su uso, aunque sí se mantuvo el tratamiento opioide en aquellos pacientes que los recibían.

El aumento en la actividad asistencial en nuestra UCP va unido al aumento en la complejidad de la atención específica, y a la necesidad de ampliar el espectro de fármacos a utilizar en casos de sintomatología de difícil control o refractariedad. Además de los indicadores de sedación complicada descritos por Cheng y Magarey, también se han comentado diferentes dosis a partir de las cuales el midazolam podría dejar de ser efectivo por saturación del sistema GABA: Cheng habla de dosis mayores a 15-20 mg/h, Benítez de dosis máximas de 15 mg/h y Morita a partir de 60 mg/día. Esto sería más frecuente en personas mayores de 70 años o aquellos con uso previo de midazolam durante más de 14 días, indicando un riesgo importante de desarrollar tolerancia al fármaco<sup>6,7,10,26</sup>. Benítez describe unos factores susceptibles de resistencia al midazolam: cáncer de laringe o faringe, dolor severo coexistente, consumo previo de tóxicos o benzodiacepinas, *delirium* hiperactivo de difícil control con haloperidol, uso reciente de dosis reiteradas de midazolam que haya ori-

Tabla V. Recomendaciones de varios autores para el uso de propofol en una sedación paliativa

Autor	Propuesta tratamiento	
	Bolo inducción	Mantenimiento
Moyle <sup>8</sup>	No bolo inducción	Dosis progresivas hasta 400 mg/h (9600 mg/día)
Mercadante <sup>9</sup>	20 mg	50-70 mg/h (1200-1680 mg/día)
Krakauer <sup>15</sup>	10-20 mg (opcional)	5-200 mg/h (120-4800 mg/día)
Lundström <sup>14</sup>	No bolo inducción	Dosis progresivas 1-6 mg/kg/h
Benítez <sup>6</sup>	No bolo inducción	1-4 mg/kg/h
Cheng <sup>7</sup>	20-50 mg	Dosis progresivas 50-70 mg/h (1200-1680 mg/día)
Cherny <sup>2</sup>	No bolo inducción	5 µg/kg/minuto y titular cada 5-10 min, en aumentos de 5-10 µg/kg/min. Rango de dosis efectivo: 5-50 µg/kg/min
Bodnar <sup>23</sup>	1 mg/kg (opcional). Si inefectivo, administrar un 50 % del bolo inicial cada 3 minutos	1 mg/kg/h o 15µg/kg/minuto, y titular cada 20 minutos en aumentos de 5-10 µg/kg/min. Rango de dosis efectivo: hasta 150 µg/kg/min. Si el cambio a propofol viene precedido de nula respuesta a 20 mg midazolam o 1000 mg fenobarbital, se recomienda empezar por dosis de 30-50 µg/kg/minuto

ginado tolerancia o taquifilaxia, y escasa o baja respuesta a midazolam administrado previamente<sup>6</sup>.

A lo largo del año 2017, tras finalizar el estudio, se mantuvo el uso de propofol en casos que presentaban criterios de sedación complicada y/o resistencia al midazolam... La aparición de dos paradas cardiorrespiratorias durante la inducción con propofol a pacientes con gran sufrimiento existencial y sintomatología múltiple (que habían recibido muchas dosis de rescate con neuroléptico y midazolam en las horas previas), motivó la revisión exhaustiva de la bibliografía y la puesta en común con otros equipos de los aspectos a tener en cuenta en una sedación paliativa con propofol para unificar criterios. Las características de los pacientes que fallecieron durante la inducción con propofol figuran en las Tablas III y IV.

Los seis pacientes comentados en este artículo comparten características similares entre ellos: son pacientes generalmente con sintomatología física multifactorial (con dolor bien controlado) y en todos ellos con un gran componente psicológico o emocional (algo más difícil de medir); se trata de pacientes jóvenes (menores de 65 años) probablemente con un mayor componente psicológico o emocional por intuir una muerte cercana; en todos los casos se trata de pacientes en los que ha habido que aumentar rápidamente la dosis de sedación de los diferentes fármacos, con respuesta muy errática o nula a los múltiples rescates; el día que se toma la decisión de iniciar la sedación con propofol viene precedido en las horas previas de un gran descontrol sintomático, a pesar de dosis altas de mantenimiento de fármacos sedantes combinados (midazolam y levomepromazina) y necesidad de múltiples rescates también a altas dosis (alternando midazolam, levomepromazina y/o cloruro mórfico); no existía uniformidad en relación con los antecedentes psiquiátricos o de hábitos tóxicos (aunque no fueron variables que se registrarán a todos los pacientes que precisaron sedación, por lo que no podemos extraer conclusiones).

El fallecimiento pocas horas después del inicio del propofol en 3 de los 4 pacientes de la serie en absoluto implica

una mala praxis, sino más bien debería explicarse por la necesidad de optimizar el control sintomático en un paciente cuyo final de vida parece inminente y presenta gran sufrimiento a pesar de una sedación. También hay que plantearse si se demoró el inicio de un fármaco sedante más potente que hubiera controlado antes la sintomatología refractaria. Lógicamente es responsabilidad de los profesionales que atienden la complejidad de estos pacientes ofrecer todos los recursos terapéuticos a nuestro alcance, pudiendo administrar un tratamiento sintomático con la intencionalidad de conseguir el alivio y no de producirle la muerte. El principio del doble efecto, descrito en numerosas ocasiones y avalado por la bioética, apoya y facilita tomar estas decisiones terapéuticas<sup>15</sup>. El fallecimiento durante la inducción con propofol de los otros dos pacientes se plantea igualmente desde la necesidad de ofrecer alivio al paciente en una situación de final muy próximo y sin respuesta terapéutica a altas dosis de los fármacos sedantes habituales. No es permisible no administrar un fármaco potencialmente beneficioso desde el punto de vista sintomático a un paciente en situación de fallecimiento inminente, por la posibilidad de que presente efectos adversos o bien se adelante la muerte. La aparición de estos dos últimos casos ha llevado, no obstante, a revisar los diferentes protocolos y series de casos clínicos descritos en la literatura en relación con este fármaco en el ámbito de los cuidados paliativos, para poder mejorar el protocolo que se emplea en la UCP.

Tras la revisión de los diferentes autores (Tabla V), se ha elaborado un nuevo protocolo de sedación paliativa con propofol en nuestra UCP, con buenos resultados hasta la fecha. Este protocolo emplea una mínima (o nula) dosis de inducción, una dosis de inicio de mantenimiento menor, y una titulación progresiva hasta conseguir el alivio del síntoma (Tablas VI y VII). Las numerosas dudas generadas con este fármaco plantean, no obstante, la necesidad de hacer estudios de investigación en el futuro que puedan ayudarnos a ofrecer los mejores cuidados a nuestros pacientes al final de la vida.

**Tabla VI. Consideraciones para plantear el empleo de propofol en una sedación paliativa en una UCP (adaptado de las consideraciones de Benítez, Cheng, Magarey y Morita)<sup>6,7,10,26</sup>**

- Paciente menor de 65 años con proceso oncológico diseminado y sin posibilidad de tratamiento antineoplásico (un autor habla específicamente del cáncer de laringe o faringe como factor de riesgo individual)
- Antecedentes de hábitos tóxicos (tabaco, alcohol u otras drogas)
- Dolor severo coexistente
- *Delirium* hiperactivo de difícil control con haloperidol
- Empleo previo de benzodicepinas que hayan podido originar tolerancia o taquifilaxia
- Escasa o baja respuesta a midazolam administrado previamente
- Sedación con nula respuesta a altas dosis de midazolam (150 mg) y/o neuroléptico (150 mg)
- Sedación con necesidad de rápida escalada de dosis de midazolam y/o neurolépticos, y múltiples rescates a dosis altas durante 24 horas
- Nula respuesta durante la inducción o agitación paradójica con el aumento de la dosis del midazolam y/o neuroléptico en una sedación paliativa
- Existencia de periodos breves de control seguidos de otros periodos de descontrol sintomático durante una sedación paliativa

*(Nota: El paciente no precisa cumplir todos los supuestos, pero en caso de cumplir alguno de ellos, su reconocimiento debe poner sobre aviso al profesional que atiende al paciente para no demorar el inicio del propofol si hay mala respuesta a los fármacos sedantes habituales).*

**Tabla VII. Propuesta de empleo de propofol para una sedación paliativa en una UCP**

- Propofol: directamente o diluido exclusivamente en G5 % hasta una dilución máxima de 2 mg/ml
- Preparación de perfusión para sedación con propofol: mezclar [250 cc suero glucosado 5 %] + [5 x 50 cc de propofol vial 20 mg/ml (250 cc = 5000 mg)]. Volumen total: 500 cc (250 cc suero glucosado 5 % + 250 cc propofol vial 20 mg/ml). Preparación 1 cc = 10 mg propofol

Siguiendo las recomendaciones de Cherny<sup>2</sup> para la titulación y mantenimiento:

	Bolo inducción	Titulación - Mantenimiento propuestos
Paciente 50 kg: según Cherny, la dosis de inicio serían 15 mg/h (= 360 mg/día)	Opcional: 20 mg propofol (directo)	Empezar perfusión a 2ml/h. Ir subiendo de 2 en 2 cada 5 minutos hasta control del síntoma refractario (1 ml/h = 10 mg/h propofol)
Paciente 75 kg: según Cherny, la dosis de inicio serían 22,5 mg/h (= 540 mg/día)	Opcional: 40 mg propofol (directo)	Empezar perfusión a 3 ml/h. Ir subiendo de 2 en 2 cada 5 minutos hasta control del síntoma refractario (1 ml/h = 10 mg/h propofol)

## Conclusiones

- El propofol es un fármaco poco usado en el ámbito de los cuidados paliativos. La poca literatura existente se basa en casos clínicos aislados o series cortas de pacientes, en general con buenos resultados.
- Aunque las guías clínicas de cuidados paliativos en España describen el uso de propofol en situaciones de sedación complicada, pocos autores españoles muestran porcentajes de utilización en sus revisiones. Conocemos, por profesionales cercanos, la utilización (escasa) de propofol en el ámbito hospitalario de cuidados paliativos (incluso pediátrico), pero no hemos encontrado series o casos clínicos en España de pacientes en los que se aporten detalles más concretos en su utilización o recomendaciones.
- Los pacientes de nuestro estudio que precisaron propofol por una sedación complicada fueron significativamente más jóvenes y tuvieron una sedación más prolongada. Destaca el elevado componente de sufrimiento emocional.
- El protocolo elaborado en nuestra UCP para el uso de propofol recomienda comenzar la sedación de mantenimiento de propofol con dosis bajas (precedido o no de una dosis de inducción igualmente baja) e ir titulando progresivamente según las necesidades de cada paciente.
- Existen factores de sedación complicada y resistencia al midazolam que pueden ayudar a iniciar lo antes posible en estos pacientes otro tipo de fármaco sedante más eficaz.
- Es necesaria una mayor difusión en el empleo del propofol en una UCP como fármaco sedante en una sedación complicada.
- Son necesarios estudios que aclaren aspectos todavía dudosos en el uso del propofol en pacientes paliativos: posibilidad de mezclar con otros fármacos, diferencias respecto a pacientes sanos, etc.

## Bibliografía

- Cherny NI, ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *An Oncol*. 2014;25:143-52.
- Cherny N. Palliative sedation. En: Smith T, Savarese D (eds.). UpToDate, Waltham (MA): UpToDate; 2018.
- Porta J. Sedación paliativa. En: Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A (eds.). Manual: control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal (ICO formación). 3.ª edición. Madrid: Arán Ediciones SL; 2013. p. 345-55.
- Núñez-Olarte JM, López-Imedio. Sedación paliativa y terminal. En: Núñez-Olarte JM, López-Imedio E (eds.). Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal. 1ª edición. Madrid: Editorial médica Panamericana S.A.; 2007. p. 71-7.
- De Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Pall Med*. 2007;10:67-85.
- Benítez-Rosario MA. Sedación paliativa. En: Benítez-Rosario MA, González Guillermo T (eds.). Tratamientos protocolizados en Cuidados Paliativos. Madrid: YOU & US, SA. editores; 2010. p. 353-66.
- Cheng C, Roemer-Becuwe C, Pereira J. When midazolam fails. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:256-65.
- Moyle J. The use of propofol in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:643-6.
- Mercadante S, de Conno F, Ripamonti C. Propofol in terminal care. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:639-42.
- Magarey JM. Propofol or midazolam: which is best for the sedation of adult ventilated patients in intensive care units? A systematic review. *Aust Crit Care*. 2001;14:147-54.
- Medimecum. Guía de terapia farmacológica 2015. Madrid: Springer Healthcare; 2015. p. 864-5.
- Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;1:CD010206.
- Rietjens J, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt C. Palliative sedation in a specialized Unit for acute Palliative Care in a Cancer Hospital: Comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36:228-34.
- Lundström S, Zachrisson U, Furst CJ. When nothing helps: Propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30:570-7.
- Krakauer EL, Penson RT, Truong RD, King LA, Chabner BA, Lynch TJ Jr: Sedation for intractable distress of a dying patient: Acute

- palliative care and the principle of double effect. *Oncologist*. 2000;5:53-62.
16. Huey-Ling L, Chun-Che S, Jen-Jen T, Shau-Ting L, Hsing-I C. Comparison of the effect of protocol-directed sedation with propofol vs. midazolam by nurses in intensive care: efficacy, haemodynamic stability and patient satisfaction. *J Clin Nurs*. 2008;17:1510-7.
  17. Herndon CM, Zimmerman E. High-dose propofol drip for palliative sedation: a case report. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009;25:492-5.
  18. McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med*. 2000;28:1781-4.
  19. Coomes TR, Smith SW. Successful use of propofol in refractory delirium tremens. *Ann Emerg Med*. 1997;30:825-8.
  20. Anghelescu D, Hamilton H, Faughnan L, Johnson LM, Baker J. Pediatric Palliative sedation therapy with propofol: Recommendations based on experience in children with terminal cancer. *J Palliat Med*. 2012;15:1082-90.
  21. Hooke MC, Grund E, Quammen H, Miller B, McCormick P, Bostrom B. Propofol use in pediatric patients with severe cancer pain at the end of life. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24:29-34.
  22. Ashley Wong A, Crow S, Undavalli Ch, Kashyap R, FrankR, Arteaga G. Use of continuous propofol infusion in a pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2018;46:425.
  23. Bodnar J. A review of agents for palliative sedation/continuous deep sedation: Pharmacology and practical applications. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2017;31:16-37.
  24. McWilliams K, Keeley PW, Waterhouse ET. Propofol for terminal sedation in palliative care: A systematic review. *J Palliat Med*. 2010;13:73-6.
  25. González Barón M, Gómez Raposo C, Pinto Marín A. Sedation in clinical oncology. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:295-301.
  26. Morita T, Tei Y, Inoue S. Correlation of the dose of midazolam for symptom control with administration periods: the possibility of tolerancia. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:369-75.