

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**DEFINICION E INCIDENCIA DE FALLO
TERAPEUTICO A LA SEDACION CON
MIDAZOLAM O PROPOFOL EN LOS
PACIENTES CRITICOS**

TESIS DOCTORAL

Doctorando: Carlos Chamorro Jambrina

Director: Dr. Manuel Jiménez Lendinez

MADRID, JUNIO 2007

**D. MANUEL JIMENEZ LENDINEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA,
PROFESOR ASOCIADO DE MEDICINA. FACULTAD DE MEDICINA,
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID. JEFE DE SERVICIO DEL
SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA
PAZ DE MADRID.**

CERTIFICA:

Que D. Carlos Chamorro Jambrina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado: "DEFINICION E INCIDENCIA DE FALLO TERAPEUTICO A LA SEDACION CON MIDAZOLAM O PROPOFOL EN LOS PACIENTES CRITICOS".

Examinado y revisado dicho trabajo, considero que reúne todas las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste y a petición del interesado, firmo la presente Certificación, a los efectos oportunos. En Madrid, a 4 de Junio del 2007.

Fdo: Dr Manuel Jiménez Lendinez.

Director de la tesis doctoral.

Dedicado

A mi padre, veterinario, por enseñarme y mostrarme día a día, la necesidad del estudio para ofrecer al paciente, sea cual sea, la mejor solución a sus problemas.

A mi hijo Carlos, por ser mi estímulo diario para hacer las cosas lo mejor posible

A mis tíos, Manuel Chamorro y Carlos Jambrina, médicos, por mostrarme que la medicina es una de las mejores opciones para dedicarse en la vida.

Agradecimientos

Al Dr. Jiménez Lendinez por su sabia dirección de la tesis y por animarme a finalizar un proyecto largamente planeado.

A Isabel Millán, por su dedicación y profesionalidad en el manejo de los datos estadísticos.

A Miguel Ángel Romera, Manolo Borrallo, José Luis Martínez-Melgar, Cándido Pardo, Alberto Silva, compañeros y amigos, por su inestimable ánimo y ayuda.

A Rocío, Alberto, Horacio, Luis, Facundo por ser mis fuentes de inspiración en momentos difíciles.

A Manolo Chamorro por ser mi primo, mi hermano y mi amigo.

A mi madre, hermanas y a Maite, por todo.

Parte de los resultados de esta tesis han sido publicados, presentados o comentados por el autor, en los siguientes trabajos y ponencias.

PUBLICACIONES EN REVISTAS EXTRANJERAS

Chamorro C, Márquez J, Silva JA. Remifentanil is a useful alternative in critically ill patients when conventional sedative-analgesic regimens fail. *Lifelines in Critical Care and Anaesthesia* 2002;4:8-9.

Chamorro C, Borrillo JM, Silva JA. Rational guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2001;29:1096-8

Chamorro C, Romera MA, Martínez-Melgar JL. Withdrawal syndrome and tolerance to sedatives and analgesics in Intensive Care Unit patients. *Crit Care Med* 1999;27:2602-4.

PUBLICACIONES EN REVISTAS NACIONALES

Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R. Monitorización de la sedación. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva* 2007;en prensa.

Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Monitorización del dolor. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva* 2006;30:379-85.

Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva* 2004;Suppl 2:1-4.

Chamorro C, Romera MA, Silva JA. Importancia de la sedoanalgesia en los pacientes en ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2003;Suppl1:2-4.

CONFERENCIAS INTERNACIONALES

XIII WORLD CONGRESS OF ANAESTHESIOLOGIST. Paris. Abril 18-23. 2004.

Sedation in the ICU.
Conference: Tolerance to sedation.

CONFERENCIAS NACIONALES

Taller de Sedación y analgesia en el paciente crítico. Organizado por la SEMICYUC y SEDAR. 3-4 Noviembre 2006.

Ponencia: Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular ¿Qué estamos haciendo?

Ponencia: Sedación difícil. Control de la Tolerancia.

XL CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC). Pamplona. Junio 2006.

Ponencia: Reflexiones sobre sedo-analgesia y BNM: El "TOP TEN" de lo publicado.

XL CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC). La Coruña. Junio 2005.

Ponencia: Presentación a la Sociedad de las guías de sedo-analgesia y Bloqueo neuromuscular.

XXXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC). Salamanca. Junio 2003.

Ponencia: Sedación difícil

COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES

18th CONGRESS EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE. Amsterdam. September 2005

Chamorro C, Romera MA, Ortega A, Valdivia M, Balandín B. Midazolam tolerance during sedation of critically ill ventilated patients. Eleven years follow-up.

17th CONGRESS EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE. Berlín. Octubre 2004.

Chamorro C, Romera MA, Márquez J, Pardo C, Ortega A. Therapeutic failure with propofol in the sedation of critical patients. A definition proposal.

Chamorro C, Romera MA, Márquez J, Pardo C, Valdivia M. Therapeutic failure

with midazolam in the sedation of critical patients. A definition proposal.

13th WORLD CONGRESS OF ANAESTHESIOLOGIST. Paris. Abril 18-23. 2004.

Silva JA, Chamorro C, Romera MA, Pardo C, Márquez J. Chlormethiazole to control tolerance phenomenon. Old drug for a novel strategy.

12th CONGRESS EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE. Berlín. Septiembre 1999.

Chamorro C, Romera MA, Ruiz de Luna R, de la Calle N, Villasclaras A, PArdo C. Incidence of severe episodes of tolerance and/or sedative drug deprivation in critically ill patients submitted to mechanical ventilation.

INDICE	Páginas
1. INTRODUCCION	16
1.1. Importancia de la sedación.	17
1.2. Fármacos usados para la sedación de los pacientes críticos.	18
1.3. Descripción de los sedantes más habituales.	21
1.3.1. Midazolam.	21
1.3.1.1. Características farmacocinéticas.	21
1.3.1.2. Alteraciones farmacocinéticas en el paciente crítico.	22
1.3.1.3. Farmacodinámica y dosificación.	24
1.3.2. Propofol.	26
1.3.2.1. Características farmacocinéticas.	27
1.3.2.2. Alteraciones farmacocinéticas en el paciente crítico.	28
1.3.2.3. Farmacodinámica y dosificación.	29
1.4. Monitorización de la sedación.	33
1.4.1. Generalidades.	33
1.4.2. Instrumentos de control de la sedación.	34
1.4.3. Escalas de sedación.	34
1.4.3.1. Escala de Ramsay.	35
1.4.3.2. Escala SAS (Sedation-agitation scale).	36
1.4.3.3. Escala RASS (Richmond agitation sedation scale)	36
1.4.3.4. Otras escalas.	37
1.4.4. Monitorización objetiva de la sedación.	39
2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.	44
2.1. Concepto de sedación difícil.	45
2.1.1. Concepto de fracaso terapéutico al midazolam.	52
2.1.2. Concepto de fracaso terapéutico al propofol.	56
2.2. Objetivos	61
2.2.1. Objetivos primarios. Variables de valoración.	61
2.2.2. Objetivos secundarios. Variables de valoración.	62
3. MATERIAL Y METODOS.	63
3.1. Ámbito de estudio.	64
3.2. Población estudiada.	66
3.3. Definición de fracaso terapéutico.	69

3.4. Definición de fracaso terapéutico precoz y de tolerancia.	71
3.5. Pacientes excluidos.	71
3.6. Método estadístico.	72
4. RESULTADOS.	74
4.1. Descripción población.	75
4.2. Fracaso terapéutico al midazolam.	80
4.2.1. Necesidades de midazolam en el 1º día de sedación.	81
4.2.2. Necesidades de midazolam en el 2º día de sedación.	82
4.2.3. Necesidades de midazolam en el 3º día de sedación.	83
4.2.4. Necesidades de midazolam, 3 días, caso-día.	84
4.2.5. Necesidades de midazolam, 3 días, caso-paciente.	85
4.2.6. Resultados definición de fracaso terapéutico al midazolam.	87
4.2.7. Incidencia de fracaso terapéutico al midazolam.	89
4.2.8. Factores asociados al fracaso terapéutico al midazolam.	91
4.3. Fracaso terapéutico al propofol.	103
4.3.1. Necesidades de propofol en el 1º día de sedación.	104
4.3.2. Necesidades de propofol en el 2º día de sedación.	105
4.3.3. Necesidades de propofol en el 3º día de sedación.	106
4.3.4. Necesidades de propofol, 3 días, caso-día.	107
4.3.5. Necesidades de propofol, 3 días, caso-paciente.	109
4.3.6. Resultados definición de fracaso terapéutico al propofol.	113
4.3.7. Incidencia de fracaso terapéutico al propofol.	115
4.3.8. Factores asociados al fracaso terapéutico al midazolam.	117
5. DISCUSION	125
5.1. Discusión de la metodología.	126
5.2. Discusión resultados del fracaso terapéutico al propofol.	130
5.3. Discusión resultados del fracaso terapéutico al midazolam.	136
5.4. Limitaciones del estudio.	142
5.5. Propuesta de actuación ante pacientes con fracaso terapéutico.	143
6. CONCLUSIONES	147
7. BIBLIOGRAFIA	150

INDICE DE TABLAS

páginas

Tabla 1. Dosis de sedantes empleadas en diferentes estudios publicados comparativos entre midazolam y propofol.	48
Tabla 2. Dosis de sedantes recomendadas por diferentes autores en revisiones publicadas en revistas de difusión nacional e internacional	49
Tabla 3. Dosis de sedantes recomendadas en libros de texto de Medicina Intensiva.	50
Tabla 4. Dosis de sedantes recomendadas por Sociedades Científicas de Medicina Intensiva	50
Tabla 5. Dosis de midazolam y propofol consideradas como fallo terapéutico en diferentes estudios	51
Tabla 6. Dosis habituales y máximas de midazolam, empleadas en diferentes estudios sobre el uso de midazolam	55
Tabla 7. Dosis habituales y máximas de propofol, empleadas en diferentes estudios sobre el uso de propofol	60
Tabla 8. Descripción de los pacientes intubados incluidos en la muestra del estudio.	68
Tabla 9. Descripción de los pacientes sedados incluidos en el estudio	77
Tabla 10. Descripción de los pacientes ventilados y sedados con midazolam y propofol	79
Tabla 11. Resumen de las dosis administradas de midazolam	87
Tabla 12. Tabla de contingencia, sexo-fracaso terapéutico al midazolam.	91
Tabla 13. Tabla de contingencia, edad-fracaso terapéutico al midazolam.	92
Tabla 14. Tabla de contingencia, ventilación por insuficiencia respiratoria aguda-fracaso terapéutico al midazolam.	93
Tabla 15. Tabla de contingencia, días de administración midazolam-fracaso terapéutico al midazolam	94
Tabla 16. Análisis multivariante de los factores asociados al desarrollo de fracaso terapéutico.	95
Tabla 17. Descripción pacientes sedados con midazolam de acuerdo a desarrollo o no de fracaso terapéutico.	97

Tabla 18. Incidencia de tolerancia y características de los pacientes que tuvieron o desarrollaron SDRA durante la sedación con midazolam.	101
Tabla 19. Incidencia de tolerancia y características de los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal durante la sedación con midazolam.	102
Tabla 20. Incidencia de tolerancia y características de los pacientes que desarrollaron fracaso hepático durante la sedación con midazolam.	102
Tabla 21. Resumen de las dosis administradas de propofol al 1%.	111
Tabla 22. Resumen de las dosis administradas de propofol al 2%.	111
Tabla 23. Tabla de contingencia, sexo-fracaso terapéutico al propofol	117
Tabla 24. Tabla de contingencia, edad-fracaso terapéutico al propofol.	118
Tabla 25. Tabla de contingencia, motivo de ingreso por politraumatismo-fracaso terapéutico al propofol.	119
Tabla 26. Análisis multivariante factores asociados al desarrollo de fracaso terapéutico al propofol.	120
Tabla 27. Descripción pacientes sedados con propofol de acuerdo a desarrollo o no de fracaso terapéutico.	121
Tabla 28. Resultados comparativos tesis y otros trabajos publicados.	138

INDICE DE FIGURAS Y GRAFICOS.**páginas**

Figura 1. Utilización de los sedantes, midazolam o propofol, en los SMI de los diferentes países europeos.	20
Figura 2. Estructura química del midazolam.	22
Figura 3.. Estructura química del propofol.	27
Figura 4. Monitor BIS®.	43
Figura 5. Tolerancia durante el uso de midazolam y propofol.	54
Figura 6. Tolerancia durante el uso de midazolam.	54
Figura 7. Representación de los resultados en forma de diagrama de cajas.	70
Figura 8. Porcentaje de casos que reciben los diferentes fármacos como estrategia inicial de sedación.	76
Figura 9. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.	78
Figura 10. Necesidades de midazolam en el 1º día de sedación.	81
Figura 11. Necesidades de midazolam en el 2º día de sedación.	82
Figura 12. Necesidades de midazolam en el 3º día de sedación.	83
Figura 13. Necesidades de midazolam durante los tres primeros días (caso-día).	84
Figura 14. Necesidades de midazolam durante los 3 primeros días (caso-paciente).	85
Figura 15. Histograma de distribución de las dosis medias de midazolam en mg/día.	86
Figura 16. Dosis de midazolam (mg/día) empleadas en 3 periodos distintos.	88
Figura 17. Incidencia absoluta y acumulada de fracaso terapéutico (precoz o tolerancia) al midazolam.	90
Figura 18. Dosis media de midazolam durante los tres primeros días de sedación, según motivo de ingreso.	98
Figura 19. Dosis media de midazolam durante los tres primeros días de sedación, según motivo de ventilación mecánica.	98
Figura 20. Dosis media de midazolam durante los tres primeros días de sedación, según sexo.	99

Figura 21. Dosis media de midazolam durante los tres primeros días de sedación, según edad (en tres tramos).	99
Figura 22. Necesidades de propofol 1% y 2% en el 1º día de sedación.	104
Figura 23. Necesidades de propofol 1% y 2% en el 2º día de sedación.	105
Figura 24. Necesidades de propofol 1% y 2 % en el 3º día de sedación.	106
Figura 25. Necesidades de propofol 1%, durante los 3 primeros días (caso-día).	108
Figura 26. Necesidades de propofol 2%, durante los 3 primeros días (caso-día).	108
Figura 27. Necesidades de propofol 1%, durante los 3 primeros días (caso-paciente).	110
Figura 28. Necesidades de propofol 2%, durante los 3 primeros días (caso-paciente).	110
Figura 29. Histograma de distribución de las dosis media de propofol 1%.	112
Figura 30. Histograma de distribución de las dosis media de propofol 2%.	112
Figura 31. Dosis comparativa de propofol al 2% en 2 periodos, antes y después de la descripción del Síndrome de infusión al propofol.	114
Figura 32. Incidencia absoluta y acumulada de fracaso terapéutico (precoz o tolerancia) al propofol a lo largo de los días de tratamiento.	116
Figura 33. Dosis de propofol por sexo y edad mayor o menor de 45 años.	122
Figura 34. Dosis de propofol por motivo de ingreso.	122
Figura 35. Dosis de propofol según edad (menor o mayor de 45 años) y por motivo de ingreso (politraumatismo o no).	123
Figura 36. Dosis de propofol en pacientes ingresados por politraumatismo, de acuerdo a su motivo de intubación y ventilación y edad.	124
Figura 37. Necesidades de sedación con propofol al 1% o al 2%.	132
Figura 38. Algoritmo de actuación ante pacientes con fracaso terapéutico.	146

ABREVIATURAS

APACHE	Acute physiologic and chronic health evaluation.
BIS	Indice biespectral.
BZD	Benzodiacepina
BNM	Bloqueante neuromuscular.
CL ⁻	Cloro
ECG	Electrocardiograma.
EDTA	Edetato sódico.
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma.
FC	Frecuencia cardiaca
FMO	Fracaso multiorgánico.
FRA	Fracaso renal agudo.
GABA	Acido gamma-amino-butírico.
HDVVC	Hemodialfiltración veno-venosa continua.
HTIC	Hipertensión intracraneal
IC	Intervalo de confianza.
IOT	Intubación orotraqueal.
IV	Intravenosa
LCT	Triglicéridos de cadena larga
MCT	Triglicéridos de cadena media
OR	Odd ratio

P1%	Propofol al 1%
P2%	Propofol al 2%
PA	Presión arterial.
PCR	Parada cardiorrespiratoria.
PEEP	Presión positiva espiratoria final.
PIC	Presión intracraneal.
RASS	Richmond agitation sedation scale.
RR	Riesgo relativo.
RVS	Resistencias vasculares sistémicas
SAS	Sedation-agitation scale.
SCCM	Sociedad americana de medicina intensiva
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
SMI	Servicio de Medicina Intensiva
SNC	Sistema Nervioso Central
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
TCE	Traumatismo craneoencefálico.
TOF	Tren de cuatro estímulos.
TS	Tasa de supresión electroencefalográfica.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DE LA SEDACION.

Aproximadamente uno de cada tres pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva (SMI) necesita ventilación mecánica durante más de 12 horas¹. Los fármacos sedantes y analgésicos forman parte habitual del complejo tratamiento de estos pacientes. Estos fármacos son necesarios para la realización de técnicas y son componentes básicos para el confort, cuidado y seguridad de los pacientes críticos en ventilación mecánica; se estima que entre el 70% al 85% de los pacientes ventilados reciben sedantes y analgésicos en algún momento de su estrategia ventilatoria^{2,3}. Los sedantes se administran para tratar la ansiedad que la situación de enfermedad grave genera, para mitigar la sensación de disnea que la ventilación mecánica pueda producir y para controlar la agitación que en ocasiones aparece durante la evolución del paciente⁴⁻¹⁴. Además, estos fármacos forman parte del tratamiento básico de pacientes ventilados tras sufrir traumatismo craneoencefálico, para evitar o controlar la hipertensión intracraneal (HTIC), y de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o estatus asmático para favorecer su adaptación a la ventilación mecánica y evitar el barotrauma¹⁵. Los analgésicos son necesarios para tratar el dolor de los enfermos postquirúrgicos o politraumatizados, el dolor que produce la propia enfermedad, la inmovilidad y el causado por las técnicas necesarias para su tratamiento. La combinación de sedantes y analgésicos, por sus efectos hipnóticos, depresores de la respiración y del reflejo tusígeno, permite que el paciente se adapte a la ventilación mecánica¹⁶.

El control inadecuado del dolor, o de la ansiedad o de la agitación provoca una respuesta hemodinámica, metabólica y neuro-hormonal, denominada respuesta sistémica al estrés, que puede producir morbilidad e incluso mortalidad¹⁷. La agitación del paciente provoca la desadaptación de éste a la ventilación mecánica y supone un riesgo potencial de autorretirada del tubo endotraqueal, de catéteres, drenajes etc.

Sin embargo, no sólo la infrasedación sino el uso inapropiado de los sedantes y analgésicos también pueden inducir efectos indeseables. Paradójicamente, el uso de fármacos con el objetivo de asegurar el confort del paciente puede provocar efectos secundarios y tóxicos e inducir un aumento de la morbilidad y de la mortalidad.¹⁸

Recientes estudios hacen referencia a la repercusión que supone la calidad de sedo-analgésia que se ofrece a los pacientes, y a la trascendencia de la correcta selección de los fármacos, de sus dosis, de la monitorización de sus efectos y por tanto de la existencia de protocolos de administración. El empleo inadecuado de los sedantes y de los analgésicos puede influir negativamente en la prolongación de la ventilación mecánica, en la morbilidad, en la mortalidad, en la estancia en el SMI, y en la estancia hospitalaria de los pacientes críticos ventilados mecánicamente.¹⁹⁻²⁶

1.2. FARMACOS USADOS PARA LA SEDACION DE LOS PACIENTES CRITICOS

A lo largo de los años se han ido utilizando diversos fármacos sedantes. En una encuesta realizada en 1990 en los SMI americanos se identificaron

hasta 18 fármacos diferentes usados para la sedación y analgesia del paciente crítico²⁷. Algunos fármacos, como el etomidate o el diazepam, ya no se usan en infusión continua, ya sea por sus efectos secundarios o por su acumulación con efectos sedantes residuales de duración impredecible^{28,29}. El riesgo de producción del síndrome neuroléptico maligno y de sus efectos en la repolarización cardíaca, con prolongación del QT, ha provocado la suspensión de la comercialización del droperidol³⁰. La sofisticación de los equipos para la administración y recogida de gases anestésicos dificulta su utilización en los pacientes críticos ventilados³¹. Actualmente otras benzodiacepinas, en especial el midazolam, y el propofol, combinados con opiáceos, son los fármacos más usados para la sedación de los pacientes críticos, teniendo un uso muy limitado fármacos como el tiopental o la ketamina³². Esta selección de fármacos no sólo se limita a España³³, sino su uso está extendido a otros países europeos (figura 1) ³⁴⁻³⁸, EEUU y Canadá^{39,40}, Australia⁴¹ y a la mayoría del resto de países del mundo ⁴². En unos casos la elección de uno u otro fármaco obedece a razones rutinarias y en otros, la selección del sedante se realiza de acuerdo a la situación clínica del paciente, a la comorbilidad asociada, a la duración prevista de la ventilación mecánica o a la necesidad de reevaluaciones frecuentes del nivel de conciencia⁴³.

Recientemente se han comercializado nuevos fármacos, como el remifentanilo y la dexmedetomidina, cuyo uso está limitado a pacientes con unas características determinadas⁴⁴. Así, el remifentanilo se usa preferentemente en pacientes que pueden tener dolor intenso (politraumatizados y postoperados) o en aquellos que presentan disfunción orgánica y se prevé un corto periodo de sedo-analgesia⁴⁵. La

dexmedetomidina u otros α 2-estimulantes tienen su utilidad para el control de fenómenos de tolerancia o de privación a los fármacos sedantes y analgésicos habituales⁴⁶.

La mayoría de los fármacos usados en la sedación se administran en infusión continua, con el fin de mantener un nivel estable de sedación y, de esta forma, evitar niveles sanguíneos pico excesivos que pueden producir efectos secundarios adversos, principalmente hemodinámicos o periodos de infrasedación, con sus consecuencias indeseables³².

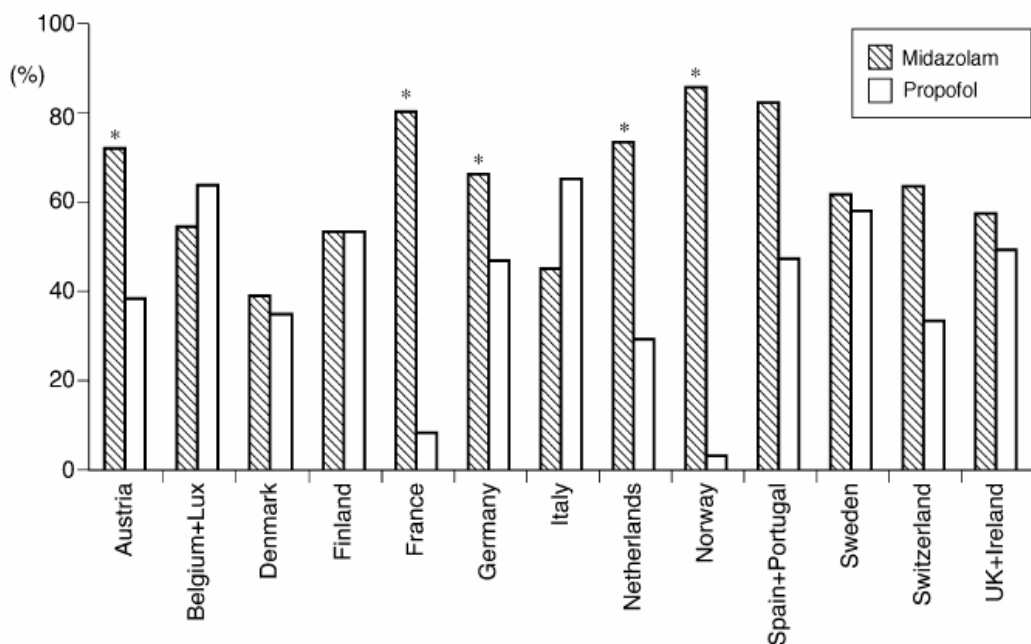


Figura 1. Utilización de los sedantes, midazolam o propofol, en los SMI de los diferentes países europeos. Imagen tomada del trabajo de Soliman et al. *Br J Anaesth* 2001³⁵.

1.3 DESCRIPCION DE LOS SEDANTES MÁS HABITUALES

1.3.1. MIDAZOLAM.

En España se encuentran comercializadas, en formulación intravenosa, diferentes benzodiazepinas como el midazolam, el diazepam, el flunitrazepam, el clonazepam y el clorazepato. Todas ellas comparten efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, anticonvulsionantes y de relajación muscular. El midazolam, comercializado en España en el año 1989, por sus características químicas y farmacocinéticas, es la benzodiazepina de elección para la sedación de los pacientes críticos.

1.3.1.1 Características farmacocinéticas. Dispone de una estructura química que, a pH ácido (<4), le confiere hidrosolubilidad y, por tanto, facilita su administración intravenosa. Por otra parte, a pH fisiológico, se convierte en muy liposoluble con lo que se consigue rápidamente sus efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC)⁴⁷. (Figura 2)

Junto con el diazepam es la benzodiazepina de acción más precoz, pero su efecto es mucho más breve. Se une en un 90-95% a las proteínas, en especial a la albúmina y se metaboliza por vía oxidativa en el hígado. Su proceso de biotransformación ocurre preferentemente en el sistema P450 isoenzima 3A4, primero se hidroxila a α 1-hidroxi-midazolam para posteriormente glucuronizarse a α 1-hidroxi-midazolam glucurónido y así poder eliminarse por vía renal. Ambos metabolitos poseen actividad intrínseca sedante aunque de menor potencia que el midazolam. El aclaramiento hepático es aproximadamente el 50% del

flujo sanguíneo hepático, estimándose en $6.6 \pm 1.8 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Su volumen de distribución es de $2.23 \pm 1.15 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$.

La alta liposolubilidad y rápido aclaramiento explican que el midazolam se clasifique como una benzodiazepina de semivida corta y, por tanto, de acción corta. Tras una dosis aislada, su semivida de distribución ($t_{1/2 \alpha}$) es de 15-30 min. y su semivida de eliminación ($t_{1/2 \beta}$) oscila entre 1-4 horas⁴⁸.

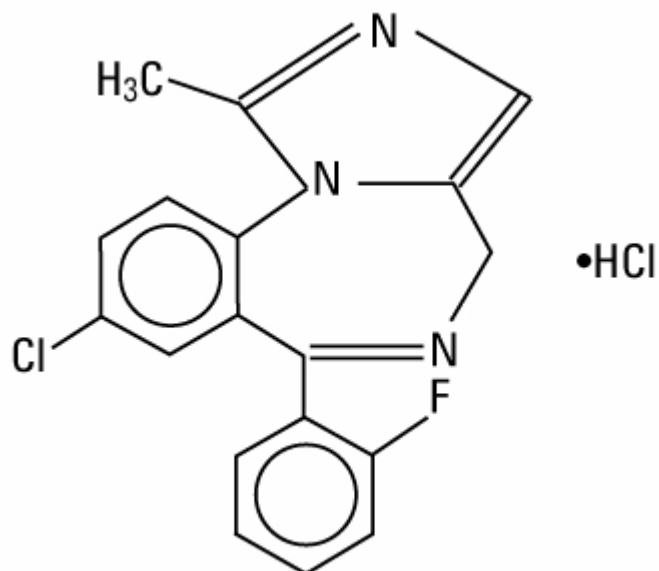


Figura 2. Estructura química del midazolam

1.3.1.2 Alteraciones farmacocinéticas en el paciente crítico

Todas estas teóricas características farmacocinéticas confieren al midazolam la propiedad de ser la benzodiazepina parenteral de acción más corta y justifica su empleo para la sedación de los pacientes críticos⁴⁹⁻⁵⁴. Sin embargo, cuando se administra de forma repetida en “bolus”, o en infusión continua, y cuando se administra precisamente a los pacientes críticos, estas

características farmacocinéticas se modifican frecuentemente⁵⁵. Factores como la edad, la presencia de alteraciones de la función hepática o renal, la hipoalbuminemia y la administración concurrente de otros fármacos, modifican las características y por tanto los efectos del midazolam⁵⁵⁻⁵⁷.

Por su alta liposolubilidad, la administración repetida o en infusión continua produce una acumulación del midazolam en tejidos periféricos, principalmente en el tejido adiposo. Una vez suspendida la infusión, la redistribución del fármaco al compartimento central provoca la prolongación, en horas o incluso en días, de su semivida de eliminación⁵⁸. La hipoalbuminemia, así como la obesidad y la edad, aumentan el volumen de distribución del fármaco y por tanto su posibilidad de acumulación en los tejidos periféricos⁵⁹. Su alta extracción hepática hace que el metabolismo del midazolam sea muy susceptible a las variaciones del flujo sanguíneo hepático. Situaciones como el shock, la sepsis o la PEEP alta disminuyen el aclaramiento del fármaco, así por ejemplo Behne M et al. demostraron una importante disminución del aclaramiento hepático del midazolam, a $1.0-2.92 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, en pacientes con peritonitis⁶⁰. Además, el metabolismo oxidativo puede ser alterado y disminuido en pacientes añosos, o con disfunción hepática, o en pacientes tratados con ciertos fármacos o genéticamente predispuestos⁶¹. Diferentes autores han demostrado que las citoquinas poseen un efecto inhibitorio del sistema P450⁶². Estos hallazgos probablemente expliquen la disminución e incluso ausencia del metabolismo del midazolam en los pacientes sépticos⁶³⁻⁶⁴.

La administración concurrente de fármacos con efectos inhibitorios del sistema P450 3A4, como los macrólidos, los azoles o el diltiacem puede aumentar y prolongar el efecto clínico del midazolam⁶⁵⁻⁶⁷. Por otro lado,

Dundee et al. refieren que hasta un 6 al 10 % de los pacientes tratados con midazolam se pueden comportar como lentos metabolizadores del fármaco⁶⁸.

La alteración de la función renal provoca la acumulación del midazolam y de sus metabolitos, ya sea tanto los procedentes de la hidroxilación como los de la posterior glucuronización^{69,70}. La instauración de sistemas de depuración renal, en especial la hemo-dialfiltración veno-venosa continua (HDVVC), favorece la eliminación de los metabolitos, pero no la del midazolam⁷¹.

Existen otras situaciones que, contrariamente a las expuestas, pueden disminuir o acortar los efectos farmacológicos del midazolam. Situaciones de alto gasto cardiaco pueden acelerar el aclaramiento del fármaco, así por ejemplo Behne M et al.⁶⁰ describieron en pacientes politraumatizados un aumento del aclaramiento, de 3.0 hasta 21.36 ml.min⁻¹.kg⁻¹ y Shafer et al.⁷² encuentran variaciones del aclaramiento desde 23 ml/min hasta 502 ml/min. Por otro lado, la administración de fármacos que aumentan la capacidad metabólica del P450 3A4, como la fenitoína, la carbamazepina, la rifampicina, o la dexametasona pueden acelerar su metabolismo

1.3.1.3. Farmacodinámica y dosificación.

Como todas las benzodiazepinas, el midazolam actúa en el receptor específico benzodiazepínico del sistema nervioso central (SNC). Este receptor es un modulador del macrorreceptor gabaérgico, regulado por el neurotransmisor inhibitorio más importante del SNC, el ácido-gamma-amino-butírico (GABA). Cuando el receptor benzodiazepínico es ocupado por el midazolam, se activa el GABA favoreciendo la entrada de Cl⁻ hacia las neuronas post-sinápticas y provocando su hiperpolarización, es decir

provocando la depresión de la actividad neuronal. Desde un punto de vista teórico, la actividad de las benzodiazepinas depende de la cantidad de GABA presente en el macrorreceptor, en aquellas situaciones donde exista escasa presencia de GABA, aunque se aumente la dosis de las BZD, no se consigue aumentar el efecto depresor neuronal^{47,48}.

El midazolam es un fármaco muy útil para la sedación durante procedimientos cortos. Existe una gran variabilidad en la dosis necesaria para conseguir los efectos sedantes. Los pacientes ancianos suelen necesitar dosis menores⁷³. La dosis inicial no debería superar los 5 mg IV, administrados lentamente y suplementar con dosis aisladas, según necesidades individuales y duración del procedimiento. El efecto máximo sedante aparece a los 2 ó 3 minutos de su administración. En situaciones de necesidad urgente de sedación (ej. agitación psicomotriz) y de no disponer de vía intravenosa, se puede recurrir a la vía intranasal; en estos casos, una dosis de 10-15 mg puede conseguir los efectos sedantes en menos de 10 minutos⁷⁴.

En cuanto a la sedación continua en pacientes críticos ventilados y debido a la gran variabilidad intra e interpersonal, farmacocinética o farmacodinámica, no existe uniformidad en la recomendación de la dosis de midazolam a administrar en infusión continua. Como regla general se debe administrar una dosis inicial en bolus, hasta conseguir los objetivos de sedación, e iniciar una infusión horaria a la misma dosis de la que fue necesaria para la inducción. Cuando se requiera subir la dosis de infusión es necesario administrar primero una dosis aislada, ya que la elevación lineal, sin “bolus”, va a provocar la acumulación del fármaco, sin conseguir la respuesta deseada hasta horas después³².

El midazolam es un fármaco con poca toxicidad “per se”. Cuando se administra de forma rápida puede reducir las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y, por tanto, producir alteraciones hemodinámicas. Este efecto es más manifiesto en pacientes hipovolémicos y ancianos. Sin embargo, su administración intravenosa continua produce pocos efectos hemodinámicos adversos. Dosis altas y administradas rápidamente pueden producir depresión respiratoria e incluso apnea. No se ha descrito toxicidad directa a nivel de los diferentes órganos⁷⁵.

Están descritos cuadros de agitación paradójica tras la administración, con fines sedantes o hipnóticos, de dosis bajas de midazolam o de otra benzodiacepina. Para su control y dependiendo de la situación, puede ser necesaria la reversión del cuadro con flumazenil o profundizar más la sedación con dosis superiores de midazolam.

La administración continua sin una adecuada monitorización de los efectos sedantes puede provocar la acumulación del midazolam y de sus metabolitos y producir retraso en el despertar de los pacientes, de horas e incluso días, tras la suspensión de la infusión. Si se ha administrado durante varios días, la infusión de midazolam tiene que disminuirse progresivamente para impedir la aparición de cuadros de privación⁷⁶.

1.3.2. PROPOFOL.

Es un agente anestésico intravenoso perteneciente a la familia de los alquil-fenoles⁷⁷⁻⁷⁸ (Figura 3). Se comercializó en España en 1990⁷⁹. Como ocurre con la mayoría de los fenoles, el propofol tiene una baja solubilidad

acuosa por lo que, para su administración intravenosa, se requiere su emulsión en una solución lipídica. Actualmente está comercializado en diferentes lípidos (MCT-LCT o LCT) y en dos concentraciones, 1 y 2%, aunque están en estudio preparados en concentraciones superiores, de hasta el 6%, o en otras emulsiones lipídicas con menor contenido en ácidos grasos omega 6 e incluso en soluciones no lipídicas⁸⁰.

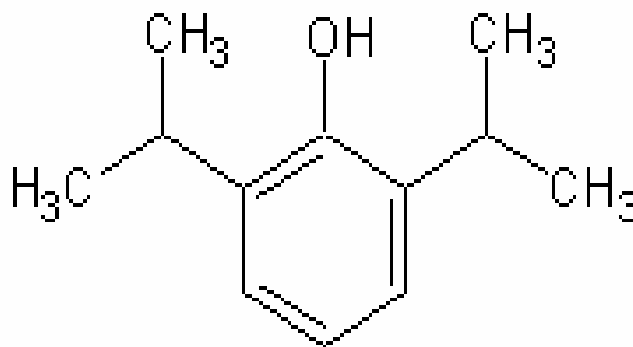


Figura 3. Estructura química del propofol

1.3.2.1. Características farmacocinéticas.

Las características farmacocinéticas del propofol se describen mejor en un modelo tricompartmental. Existe una fase inicial de distribución de la sangre a los tejidos ($t_{1/2 \alpha} = 2-4$ min.), seguida de la redistribución a tejidos periféricos, músculo y grasa, y aclaramiento metabólico ($t_{1/2 \beta} = 30-60$ min.), y un posterior lento retorno desde los tejidos pobremente vascularizados hacia la sangre, con

su correspondiente aclaramiento plasmático ($t_{1/2}$ variable según contexto desde 9-31 h)⁸⁰. La rapidez de las 2 fases iniciales caracteriza los efectos clínicos del propofol, como son su rápido inicio de acción (entre 30 seg.) y la rápida desaparición de sus efectos sedantes (10-15 min.)^{80,81}. La tercera fase se alarga de forma importante en infusiones prolongadas, debido a la acumulación del fármaco en los tejidos periféricos, principalmente en la grasa^{82,83}. Habitualmente el lento retorno del fármaco, una vez suspendida la administración, tiene escasa repercusión clínica al mantenerse unos niveles sanguíneos sub-terapéuticos. No obstante y en algunas circunstancias, como son la administración de altas dosis, durante un tiempo prolongado, y sobre todo a pacientes obesos, puede producir retrasos en el despertar de hasta varias horas⁸⁴.

La cinética del propofol es lineal y, por tanto, predecible. Se une en una alta proporción a las proteínas (98-99%). Su aclaramiento ($23-50 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) excede al flujo sanguíneo hepático lo que sugiere la coexistencia de un metabolismo extra-hepático⁷⁹. A nivel hepático se hidroxila en el sistema P450 (CYP) 2C9 y, posteriormente, tras su conjugación a glucurónidos y a conjugados sulfatados, se producen metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. Menos de un 0.3% de propofol no metabolizado se elimina por orina⁸⁰.

1.3.2.2. Alteraciones farmacocinéticas en el paciente crítico

Las características farmacocinéticas del propofol varían poco en el paciente crítico. No se afectan significativamente por las alteraciones de la función hepática o renal⁸⁵. La instauración de técnicas dialíticas, como la HDFVVC, no modifican las concentraciones del propofol⁸⁶. Tampoco por las

alteraciones de las proteínas plasmáticas y aunque, teóricamente, su metabolismo se podría modificar durante la coadministración de fármacos que se metabolizan por la misma vía metabólica (amiodarona, fluconazol, fluoxetina, metronidazol, omeprazol) o que inducen este sistema enzimático (carbamazepina, fenitoína, fenobital, o rifampicina), no se han descrito cambios relevantes.

Pacientes en situación hemodinámica hiperdinámica pueden tener un mayor aclaramiento del propofol⁸⁷.

1.3.2.3. Farmacodinámica y dosificación.

El propofol produce depresión de la actividad del SNC produciendo efectos, dosis dependiente, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y anestésicos. Su mecanismo de acción no se conoce completamente. Actúa predominantemente en el macrorreceptor gabaérgico, produciendo la apertura directa de los canales del Cl⁻ y por tanto la hiperpolarización neuronal. También impide la actuación de los neurotransmisores excitatorios, al bloquear los receptores del glutamato.

El propofol produce un aumento de la resistencia vascular cerebral, una disminución del flujo sanguíneo cerebral, de la presión intracraneal (PIC) y del metabolismo neuronal⁸⁸. A altas dosis tiene efectos anticonvulsionantes⁸⁹. Como el midazolam, el propofol carece de efectos analgésicos.

El perfil farmacocinético del propofol permite una rápida recuperación del nivel de conciencia una vez suspendida la infusión del fármaco, facilitando la exploración neurológica del paciente o el inicio de las desconexiones del respirador. Por estos motivos el propofol se indica preferentemente para

pacientes que requieren un periodo corto de sedación, para no prolongar el proceso de desconexión, o para pacientes que requieran evaluaciones periódicas y frecuentes del nivel de consciencia^{79,80}.

El propofol puede producir hipotensión arterial por vasodilatación y depresión de la contractilidad cardiaca; además, tiene un discreto efecto cronotrope negativo⁹⁰. Comparativamente, el propofol administrado en “bolus” es el sedante que produce mayor depresión cardiovascular. Como la mayoría de anestésicos, se comporta como depresor de la ventilación. Inicialmente produce una disminución del volumen corriente y un aumento de la frecuencia respiratoria y a altas dosis, administradas rápidamente, puede producir apnea. Se han descritos efectos broncodilatadores y de disminución de la hiperreactividad laríngea ante maniobras como la colocación de la mascarilla laríngea o la intubación traqueal⁹¹.

El Propofol está relacionado químicamente con otros componentes fenólicos, como el tocoferol (Vitamina E), por lo que se ha sugerido que posee actividad antioxidante y de inhibición de la peroxidación lipídica. Estos efectos, así como otros potenciales efectos inmunomoduladores, aunque se han demostrado de forma experimental, de momento no se han traducido en beneficios clínicos relevantes^{92,93}. Sus efectos antieméticos y antipruríticos pueden tener utilidad en ciertas situaciones.

Por sus características farmacocinéticas y predictibilidad de sus efectos, el propofol tiene una gran utilidad en la sedación de los pacientes críticos. No obstante sus potenciales efectos secundarios y tóxicos obligan a una cuidadosa selección del paciente y a una experiencia en el manejo del fármaco.

Los efectos depresores hemodinámicos están directamente relacionados con la dosis, la rapidez en la administración, la edad y el estado clínico del paciente. Son más manifiestos en aquellos pacientes con depleción del volumen intravascular y en aquellos que ya se encuentran hemodinámicamente inestables por vasodilatación o depresión miocárdica⁹⁰. Estos factores hemodinámicos son muy comunes en el paciente crítico y, por tanto, el propofol no es el fármaco más adecuado para la inducción anestésica o para la administración IV continua en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica. Cuando se administra propofol se debe valorar la cantidad de lípidos administrados por su vehículo de emulsión, 1 ml aporta 1.1 Kcal, y se debe ajustar, por tanto, el aporte nutricional⁹⁴⁻⁹⁶. Se recomienda la monitorización rutinaria de los triglicéridos plasmáticos, al menos 2 veces por semana. Esta recomendación pasa a ser una exigencia en los pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) donde son frecuentes las alteraciones del metabolismo lipídico. El fármaco se debe suspender con valores de triglicéridos superiores a 500 mg/dl. Se han descrito cuadros de pancreatitis aguda, secundarias a la hipertrigliceridemia inducida por el propofol⁹⁷⁻¹⁰⁰.

El solvente lipídico puede favorecer la contaminación externa y el sobrecrecimiento bacteriano. Se ha descrito la transmisión de infecciones por un inadecuado manejo, no aséptico, de los envases¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Por tal motivo, y como ocurre con todas las soluciones lipídicas, se recomienda el cambio de los envases y de los sistemas de infusión cada 12-24 horas. Para evitar esta potencial contaminación, existen preparaciones comerciales de propofol a las que se añaden sustancias que retardan el crecimiento microbiano, como son

el edetato sódico (EDTA) o los bisulfitos. En EEUU es obligatorio el uso de propofol con estos preparados, no así en Europa. En España sólo hay una presentación comercial que contiene EDTA (Diprivan ®). El EDTA no produce alteraciones de la homeostasis de los diferentes iones (calcio, magnesio etc.), aunque puede producir mayor eliminación urinaria de hierro y zinc. La depleción de zinc puede ser importante en administraciones superiores a una semana¹⁰⁵.

Durante la administración de dosis bajas de propofol y durante la inducción anestésica, se han descrito efectos neuroexcitatorios, en los que parece más implicada la inhibición y depresión de los centros inhibitorios subcorticales que una directa excitación neuronal.

La excreción de metabolitos fenólicos puede producir coloración verdosa de la orina, sin repercusión en la función renal. También se han descrito coloraciones verdosas en el hígado y del pelo¹⁰⁶. La administración de propofol a través de venas de pequeño calibre puede producir dolor en el sitio de la inyección. El uso de venas de mayor calibre, el calentamiento a 37° de la emulsión o la administración conjunta de 10-20 mg de lidocaína reducen su incidencia.

La historia de alergia al huevo no implica necesariamente la alergia al propofol. La mayoría de estas alergias son secundarias a la albúmina de la clara, mientras que la lecitina de huevo, uno de los componentes del solvente lipídico, procede de la yema.

1.4. MONITORIZACION DE LA SEDACION

1.4.1 Generalidades.

Tanto la infrasedación, como el exceso en la profundidad de la sedación pueden abocar en un aumento de la morbilidad y de la mortalidad de los pacientes críticos. La sobrededación produce retrasos en el despertar, prolonga el tiempo de ventilación mecánica y, por tanto, el aumento de las complicaciones asociadas, como la neumonía o las lesiones laríngeas etc. Todo esto conduce a una prolongación en la estancia del paciente en el SMI y en el hospital. La imposibilidad de realizar una adecuada exploración neurológica induce a una mayor realización de pruebas diagnósticas con el consiguiente riesgo y coste. La sobrededación es consecuencia de la administración de dosis más altas de sedantes con el riesgo inherente de producir efectos secundarios y tóxicos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Recientemente, en estudios en el ámbito anestésico, se ha sugerido que el mantenimiento de grados anestésicos excesivamente profundos puede producir un aumento de la mortalidad a largo plazo¹¹⁰.

Es necesario, por tanto, protocolizar y monitorizar. La estrategia de sedación no protocolizada, con la administración de dosis fijas de sedantes, habitualmente provoca la acumulación del fármaco sedante y la sobrededación de los pacientes¹¹¹. Además, existen otros factores que también pueden influir en la sobrededación. La actitud y las creencias del personal ante el sufrimiento de un paciente en estado crítico y el conocimiento de los factores deletéreos de la infrasedación, probablemente, conducen a un exceso en la administración de sedantes. Una deficiente ratio enfermera / paciente, con la consiguiente

sobrecarga de trabajo, también induce a mantener al paciente excesivamente sedado, puesto que es más fácil controlar un paciente profundamente sedado que un paciente ventilado y despierto^{112,113}.

1.4.2. Instrumentos de control de la sedación.

Encontrar el balance adecuado entre proporcionar confort y evitar la sobrededación debe ser un objetivo del personal que atiende a los pacientes críticos. Se ha demostrado que el uso de instrumentos validados de control de la sedo-analgésia puede mejorar las prácticas, reducir el tiempo de ventilación mecánica, disminuir la morbilidad y reducir el consumo de recursos¹⁹⁻²⁶.

Para el control de la profundidad de la sedación se dispone de métodos de monitorización subjetivos, como son las escalas de sedación, y de métodos objetivos, cuyo uso, en el ámbito de los SMI, se ha extrapolado de su empleo habitual en procedimientos anestésicos¹¹⁴.

1.4.3. Escalas de sedación.

Actualmente, se han descrito más de 30 escalas. Todas ellas incluyen la gradación del nivel de conciencia ante estímulos de diferente intensidad. Algunas escalas valoran también parámetros de tolerancia al tubo orotraqueal o a la ventilación mecánica y otras incluyen y gradúan la agitación del paciente. La mayoría de las escalas publicadas reúnen unos requisitos mínimos, como son la simplicidad para la medición y para su registro, la aplicabilidad, la reproducibilidad intra o inter-observador y la capacidad para discriminar los diferentes niveles de sedación¹¹⁵⁻¹¹⁷. Actualmente, no existen estudios que demuestren la superioridad de una escala sobre otra y las 3 que se describen a

continuación se han seleccionado con criterios de su mayor difusión y de su mayor uso en estudios controlados sobre la sedo-analgesia en pacientes críticos.

1.4.3.1. Escala de Ramsay¹¹⁸.

Es la escala más usada y el patrón de referencia para validar nuevas escalas u otros métodos de monitorización objetiva. Fue descrita por Ramsay y col.¹¹⁸ en 1974 y, posteriormente, ha sido validada en los pacientes críticos^{119,120}. Tiene buena correlación intra e inter-observador y también con los métodos de monitorización objetiva, como son los potenciales evocados, el índice biespectral u otros^{121,122}. Ha sido la escala más utilizada en estudios controlados y aleatorizados con respecto a la calidad de sedación y su repercusión en la duración de la ventilación mecánica. La incorporación de esta escala de medición y el ajuste de los sedantes, por parte de enfermería, al nivel de sedación deseado, se ha asociado a una disminución del tiempo de ventilación mecánica, del número de traqueotomías y de la estancia en el SMI²⁰.

Esta escala estratifica el grado de sedación en 6 niveles, 3 de ellos corresponden a niveles de sedación ligera y 3 a mayor profundidad. Su mayor desventaja es que no distingue entre niveles de profundidad y niveles de calidad de sedación. Así, por ejemplo, un paciente en un nivel de Ramsay 4 (paciente dormido, con respuestas a estímulos auditivos intensos) también puede estar en un nivel 1 (paciente agitado)¹²³.

1.4.3.2. Sedation-agitation scale (SAS) ¹²⁴.

Fue descrita por Riker y col. ¹²⁴ en 1994 para evaluar la eficacia del uso del haloperidol. Fue la primera escala validada para su empleo en pacientes críticos. Esta validación se ha refrendado con respecto a otras escalas y a otros métodos de valoración objetiva^{125,126}.

Partiendo de un grado 4 (paciente en calma y colaborador), la escala estratifica el grado de conciencia y agitación en otras tres categorías diferentes. Aunque tiene evidentes similitudes en contenido y estructura con la escala de Ramsay, aporta la ventaja de graduar la presencia de agitación en tres niveles. Es de fácil aprendizaje, incluso para personal sin experiencia previa en el uso de escalas¹²⁷. La inclusión de una escala muy similar, escala MASS, en el protocolo de sedación de un SMI, demostró la reducción del tiempo de ventilación mecánica en un 28%, así como la estancia en el SMI¹²⁸.

1.4.3.3. Richmond agitation sedation scale (RASS) ¹²⁹.

Fue descrita por Sessler y col. en el año 2002¹²⁹. Su elaboración fue llevada a cabo por un equipo multidisciplinario, en el que se incluyeron médicos, enfermeras y el resto del personal involucrado en el manejo de los pacientes críticos. Ha sido validada tanto en pacientes ventilados como en los no ventilados y es la única escala que se ha estudiado específicamente para evaluar los cambios de sedación a lo largo del tiempo¹³⁰. Es de fácil aprendizaje y de rápida aceptabilidad¹³¹. Es una escala de 10 puntos, muy intuitiva en su descripción ya que los valores positivos indican agitación y los valores negativos son usados para analizar la sedación. Separa la estimulación física

de la verbal y gradúa el nivel según la intensidad del estímulo. El nivel 0 corresponde a un paciente tranquilo y despierto, el nivel +4 a la situación de máxima agitación y el nivel -5 al de mayor depresión del nivel de conciencia. Es la escala que ofrece más información tanto en la fase agitada como en la de sedación. Además, la RASS tiene una buena correlación con la aparición de delirio una vez detectada la presencia o ausencia de atención¹³²⁻¹³³.

1.4.3.4. Otras escalas.

Se han descrito en la literatura muchas otras escalas. La escala de Cook y Palma, validada por Carrasco y col^{134,135}., incluye parámetros de respiración y de capacidad para toser, por lo que le hace muy útil durante los periodos de desconexión del respirador. La incorporación, a protocolos de sedo-analgesia, de escalas como la de Bruselas¹³⁶, Vancouver¹³⁷ o ATICE¹³⁸ también ha demostrado una gran utilidad.

La existencia de un protocolo de sedación, en el que se incluya cualquier escala, probablemente es más importante que el uso de una escala en particular.

Escala de sedación: Ramsay ¹¹⁸

- [1]. Paciente ansioso y agitado
- [2]. Paciente colaborador, orientado y tranquilo
- [3]. Paciente dormido, que obedece a órdenes
- [4]. Paciente dormido, con respuestas a estímulos auditivos intensos
- [5]. Paciente dormido, con respuestas mínimas a estímulos
- [6]. Paciente dormido, sin respuestas a estímulos

Escala de sedación: SAS (Sedation-agitation scale) ¹²⁴

- [7] Agitación peligrosa, peligro de retirada de catéteres, tubos, etc.
- [6] Muy agitado, muerde el tubo, requiere sujeción mecánica
- [5] Agitado, se calma con instrucciones verbales
- [4] Tranquilo y colaborador
- [3] Sedado, despierta al estímulo auditivo intenso
- [2] Muy sedado, despierta ante estímulos físicos, no responde a instrucciones verbales
- [1] Excesivamente sedado, sin respuesta a estímulos intensos

Escala de sedación: RASS (Richmond agitation sedation scale) ¹²⁹

- [+4] Combativo. Ansioso, violento
- [+3] Muy agitado. Intenta retirarse los catéteres, el tubo orotraqueal, etc.
- [+2] Agitado. Movimientos frecuentes, lucha con el respirador
- [+1] Ansioso. Inquieto, pero sin conducta violenta ni movimientos excesivos
- [0] Alerta y tranquilo
- [-1] Adormilado. Despierta a la voz, mantiene los ojos abiertos más de 10 seg.
- [-2] Sedación ligera. Despierta a la voz, no mantiene los ojos abiertos más de 10 seg.
- [-3] Sedación moderada. Se mueve y abre los ojos a la llamada, no dirige la mirada
- [-4] Sedación profunda. No responde a la voz, abre los ojos a la estimulación física
- [-5] Sedación muy profunda. No respuesta a la estimulación física.

1.4.4. Monitorización objetiva de la sedación.

Las escalas y la observación clínica pueden distinguir si la sedación es insuficiente, adecuada o profunda. Sin embargo, son insensibles para detectar cambios en los grados profundos de sedación. Obviamente, las escalas de sedación no son aplicables a pacientes en tratamiento con bloqueantes neuromusculares y son exploraciones subjetivas que, a veces, valoran más la respuesta a estímulos dolorosos que la sedación en sí misma. Además, pueden interrumpir el descanso del paciente.

Por estas limitaciones, se ha estudiado la utilidad de diferentes métodos de monitorización objetiva usados en el campo anestésico, en el que por definición, se aplica un grado de sedación profundo. Sin embargo, la mayoría de estos métodos (variabilidad del ECG, tono del esfínter esofágico inferior, electromiograma del músculo frontal etc.) han demostrado poca utilidad o, como los potenciales auditivos o somatosensoriales, están poco difundidos por su difícil aplicabilidad. En este sentido, los potenciales evocados auditivos han sido los más estudiados y los que tienen mayor correlación con los niveles profundos de sedación. El primer requisito para su correcta interpretación es la integridad del nervio acústico. Las respuestas evocadas se producen a tres niveles, a nivel del tronco cerebral, a nivel cortical de forma precoz (latencia media) y a nivel cortical tardío. Las respuestas de latencia media son las que varían de forma gradual dependiendo de los niveles de los distintos sedantes¹³⁹⁻

140 .

Probablemente, los métodos de monitorización objetiva derivados de la señal electro-encefalográfica (EEG) sean los más útiles. La señal EEG se puede digitalizar, analizar y procesar para ser interpretada a pie de cama.

Actualmente, el método más estudiado y extendido, en los pacientes críticos, es el análisis biespectral (BIS®)^{141,142}. El BIS® analiza la señal EEG con respecto a parámetros de frecuencia, de amplitud y con el grado de coherencia y acoplamiento de sus frecuencias. Estas señales son analizadas, filtradas de artefactos, comparadas con una extensa base de datos de registro de pacientes en niveles distintos de profundidad anestésica y, por último, son convertidas estadísticamente, a través de un algoritmo dinámico, a una cifra que se correlaciona inversamente con los efectos hipnóticos de la mayoría de sedantes usados (propofol, midazolam, gases anestésicos, tiopental..). El índice BIS® es un número que oscila entre el 100 (paciente despierto) y el 0 (paciente con silencio eléctrico cerebral)^{143,144}. Los valores por debajo de 60 representan una capacidad mínima de recuerdo y cifras entre 40 y 60 se consideran adecuadas para el mantenimiento del plano anestésico durante una cirugía. El valor representa una medida directa del estado cerebral, no de la concentración de un fármaco, y reproduce la disminución de la actividad eléctrica producida ya sea por el sedante o anestésico o por cualquier otra situación que cause disminución de la actividad metabólica (hipoxia, hipoglucemia) y, por tanto, de la actividad cerebral. Existen estudios que correlacionan el valor de BIS® con la actividad metabólica cerebral medida por SPECT¹⁴⁵.

En condiciones cerebrales no patológicas, el BIS® proporciona una medida directa del efecto hipnótico, permitiendo la monitorización continua y el ajuste de la dosis según los requerimientos individuales, durante todo el proceso de sedación. Es, por tanto, un instrumento útil para vigilar, guiar e identificar

problemas durante la administración de sedantes en el paciente anestesiado o sedado profundamente.

El empleo de esta monitorización, en el campo anestésico, ha demostrado reducir el consumo de fármacos anestésicos, garantiza un despertar más rápido, disminuye los episodios de despertar intraoperatorio y los problemas derivados de la administración de anestésicos, como las náuseas y los vómitos postoperatorios¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Existen diferentes estudios sobre el empleo del BIS® en la sedación del paciente crítico¹⁵⁰⁻¹⁵⁶. Algunos autores demuestran una gran utilidad¹⁵⁰⁻¹⁵³, pero otros dudan de su aplicabilidad ya que no encuentran correlación entre la profundidad de la sedación medida por escalas o por el BIS®¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Sin embargo, la mayoría de estos estudios negativos encuentran una baja correlación sólo en los grados ligeros de sedación, ya que la señal del BIS® puede estar artefactada por la actividad electromiográfica (EMG), pero si encuentran buena correlación cuando la señal contaminante desaparece¹⁵⁸⁻¹⁵⁹.

Las escalas de sedación son los instrumentos más útiles para la monitorización de la sedación ligera; sin embargo, el BIS® es más útil durante la sedación profunda, puesto que nos ofrece información de la profundidad conseguida¹⁶⁰⁻¹⁶¹. Diferentes estudios han mostrado que un paciente profundamente sedado puede tener valores de BIS de entre 0 a 75. Valores entre 40-60 garantizan una sedación profunda y evitan cuadros de despertar y recuerdo en pacientes que están sometidos a tratamiento con bloqueantes neuromusculares¹⁶²⁻¹⁶³. Probablemente, valores por debajo de 40 no aportan ventajas en la sedación profunda. Esta situación se podría considerar como sobresedación¹⁵³. Existen estudios en el ámbito de la anestesia y, por tanto,

con menor tiempo de administración de sedantes que en el SMI, que sugieren que el mantenimiento de valores por debajo de 40-45 puede aumentar la mortalidad a largo plazo¹⁶⁴. Un paciente desadaptado de la ventilación mecánica, profundamente sedado desde el punto de vista clínico y con valores de 40, se beneficia más de la administración de bloqueantes neuromusculares que de la administración de más sedantes.

El monitor BIS®, además del valor numérico y de su tendencia, aporta información sobre la calidad de detección de la señal EEG, del porcentaje de tiempo en el que el EEG ha estado en silencio eléctrico en los últimos 61 seg. (valor TS, tasa de supresión), aporta información visual de la morfología de las ondas EEG, y de la posible interferencia del electromiograma en los valores mostrados (Figura 4). Para la correcta interpretación del valor numérico es necesario la valoración del resto de parámetros¹⁶⁴⁻¹⁶⁵.

Como toda monitorización, el BIS® también tiene sus limitaciones y existen factores que pueden alterar el registro. Para una correcta interpretación, primero se debe valorar clínicamente el nivel de conciencia. Se ha descrito valores bajos de BIS® en pacientes despiertos debido a un bajo voltaje de las ondas EEG. Esta variante de la normalidad está genéticamente determinada y puede representar el 5-10% de la población¹⁶⁶. El BIS® no sirve durante la sedación inducida por la ketamina¹⁶⁷. Otra importante limitación es el potencial artefacto de la actividad EMG. En el algoritmo de interpretación del BIS® se consideran todas las señales EEG y, por tanto, todas las señales detectadas en el espectro de 0.5-47 Hz. Sin embargo, el EMG puede generar señales en el espectro de entre 30 a 300 Hz. A veces, este solapamiento puede inducir una sobreestimación del valor real de BIS® que desaparece tras la administración

de un bloqueante neuromuscular¹⁶⁸. El monitor BIS® alerta de la detección de actividad electromiográfica por encima de 42 dB que puede contaminar la señal eléctrica, pero no cuantifica la sobreestimación provocada.



Figura 4. Monitor BIS® que muestra el valor de BIS, la señal de calidad (SQ), la tasa de supresión (SR) y el electromiograma (EMG).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 Concepto de sedación difícil.

Todos los fármacos se administran a unas dosis definidas, con el fin de obtener unos efectos predecibles. Existe una dosis mínima, bajo la cual no se alcanza el efecto deseado y una dosis máxima, por encima de la cual hay muchas posibilidades de producir toxicidad en el paciente. En cuanto a los sedantes existe una gran variabilidad interpersonal en la dosis necesaria para conseguir un mismo efecto, este hecho justifica la necesidad de una monitorización estricta para administrar la mínima dosis efectiva. Los sedantes, como cualquier fármaco, no están ajenos al fracaso terapéutico. Se estima que la mayoría de los fármacos sólo son efectivos en el 25% al 60% de los pacientes tratados¹⁶⁹. Esta gran variabilidad en la respuesta es de origen multifactorial y en ella se incluyen, entre otros, factores genéticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos¹⁷⁰. Los pacientes críticos, a su ingreso en los SMI, pueden presentar de inicio una inadecuada respuesta al sedante administrado, debido a factores metabólicos (genéticos o adquiridos), al consumo previo de benzodiazepinas, de psicotropos, de alcohol u de otros tóxicos. Esta situación la podemos denominar tolerancia primaria y puede producir un fracaso terapéutico precoz a la administración de los sedantes.

Por otro lado, la situación crítica puede producir alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que pueden aumentar la incidencia de fracaso terapéutico. Entre ellas se incluyen el aumento en el volumen de distribución, los cambios en la concentración de las proteínas transportadoras, el aumento en la metabolización por la inducción enzimática del sistema P450 producida por fármacos como la rifampicina, los barbitúricos, los antiepilépticos

o algún antirretroviral, o el aumento en el aclaramiento de los sedantes en situaciones de aumento del gasto cardiaco¹⁷¹⁻¹⁷³. Además, la administración continua de los sedantes puede inducir el desarrollo de la tolerancia por fenómenos de “down-regulation” de los receptores celulares¹⁷⁴. Estas situaciones obligan al aumento progresivo de la dosificación de los sedantes para conseguir un mismo efecto, en lo que denominamos tolerancia adquirida. Aunque desde el punto de vista teórico los fenómenos de tolerancia adquirida, ya sea de forma farmacocinética o farmacodinámica, son diferentes, la imposibilidad práctica de su distinción en el paciente crítico obliga a un abordaje común de ambas situaciones.

Por estas razones, en ocasiones, los pacientes necesitan altas dosis de sedantes, o elevación progresiva de la dosis para conseguir los efectos buscados, en lo que se denomina “sedación difícil”. Estas situaciones, no controladas, producen una respuesta hemodinámica, metabólica y neurohormonal que puede aumentar la morbi-mortalidad del paciente crítico. Por otro lado suponen un riesgo elevado de auto-extubaciones o de retirada de catéteres con la suspensión temporal de la medicación, a veces imprescindible para el tratamiento del paciente¹⁷⁵. Además, dificultan la retirada del soporte ventilatorio al tener que incrementar o instaurar la dosis de otros sedantes. La administración de altas dosis de sedantes o la combinación de diferentes fármacos aumentan la posibilidad de producir efectos farmacológicos adversos y, como consecuencia, la prolongación del tiempo de ventilación, de la estancia en los SMI y en el Hospital o incluso un aumento de la mortalidad ya sea de forma directa o indirecta¹⁰⁷.

El primer paso para la definición de fracaso a un fármaco es la definición de la dosis máxima a administrar. Necesidades superiores a esta dosis máxima obligaría al cambio de sedante o a la co-administración de un segundo fármaco. Sin embargo, los diferentes estudios y revisiones publicadas e incluso los textos de Medicina Intensiva, no ofrecen un claro acuerdo en cuál es la dosis máxima a administrar de los 2 fármacos habitualmente más usados en la sedación del paciente crítico ventilado. Esto conlleva a que, habitualmente, en situaciones de “sedación difícil” se proceda a una escalada sin control de la dosificación de los sedantes, con los riesgos inherentes que esta práctica puede provocar.

AUTOR	AÑO	Tiempo sed	Nº Mid	Dosis media Mid	Dosis mayor	Nº P	Dosis media P	Dosis mayor
Aitkenhead AR ¹⁷⁶	1989	3-47 h	47	0.1 ± 0.06 mg/kg/h	0.26	53	1.77 mg/Kg/h	5
Beyer R ¹⁷⁷	1992	24 h	10	0.11 mg/Kg/h	ND	10	1.9 mg/Kg/h	ND
Carrasco G ¹³⁵	1993	12-339 h	42	0.17 ± 0.03 mg/Kg/h	0.3	46	2.3 ± 0.3 mg/Kg/h	4
Kress JP ¹⁷⁸	1996	72 h	36	3.1 ± 3.2 mg/h	ND	37	1.2 ± 0.8 mg/Kg/h	ND
Chamorro C ¹⁷⁹	1996	84±26 h	48	0.14 ± 01 mg/Kg/h.	0.2	50	2.8 ± 1. mg/Kg/h	6
Barrientos R ¹⁸⁰	1997	141 h	54	0.3 mg/Kg/h	0.5	54	3.07 mg/Kg/h	6
Weinbroum AA ¹⁸¹	1997	3-6 días	36	0.07 ± 0.03 mg/Kg/h	ND	31	1.8 ± 0.08 mg/Kg/h	ND
Sanchez-Izquierdo JA ¹⁸²	1998	2-10 días	34	0.19 ± 0.1 mg/Kg/h	0.35	33	2.1 ± 1 mg/Kg/h	6
Sandiumenge A ¹⁸³	2000	87 ± 64 h	31	12.4 ± 4 mg/h	0.35	32	266 ± 75 mg/h	6
Kress JP ²²	2000	>48 h	66	0.05 ± 0.1 mg/Kg/h	0.07	62	1.9 mg/Kg/h	2.6
Helmy SA ¹⁸⁴	2001	>48 h	20	0.05 ± 0.1 mg/Kg/h	0.09	20	1.0 ± 0.4 mg/Kg/h	2.1

TABLA 1. Dosis de sedantes empleadas en diferentes estudios publicados comparativos entre midazolam (Mid) y propofol (P). En rojo se significan los valores más extremos en cuanto a dosis máximas. ND=no datos

AUTOR	AÑO	DOSIS MIDAZOLAM	DOSIS PROPOFOL
Chamorro C ³²	1994	0.03-0.2 mg/Kg/h	1-6 mg/Kg/h
Durbin CG ⁵	1994	10-40 mg/h	1-2 mg/Kg/h
Blanco J ¹⁸⁵	1994	3-30 mg/h	150-500 mg/h
Barr J ¹⁸⁶	1995	1-5 mg/h	1.5-4.5 mg/Kg/h
Murray MJ ¹⁸⁷	1995	0.05-0.25 mg/Kg/h	ND
Lund N ¹⁸⁸	1995	ND	0.5-25 mg/Kg/h
Kong KL ¹⁸⁹	1995	0.05-0.2 mg/Kg/h	1-3 mg/Kg/h
Mazzeo AJ ¹⁹⁰	1995	0.02-0.1 mg/Kg/h	0.25-3 mg/Kg/h
Mirenda J ¹⁹¹	1995	ND	0.5-7.9 mg/Kg/h
Kovarik WD ¹⁹²	1996	0.05-0.3 mg/Kg/h	0.3-3 mg/Kg/h
Gallagher TJ ¹⁹³	1997	0.01-0.4 mg/Kg/h	ND
Park GR ¹⁹⁴	1997	1-5 mg/h	1-6 mg/Kg/h
Citerio G ¹⁹⁵	2003	0.04-0.3 mg/Kg/h	3-12 mg/Kg/h
Liu LL ¹⁹⁶	2003	0.5-10 mg/h	1.5-6 mg/Kg/h

TABLA 2. Dosis de sedantes recomendadas por diferentes autores en revisiones publicadas en revistas de difusión nacional e internacional. En rojo se significan los valores más extremos en cuanto a dosis máximas

Libro	Dosis de midazolam	Dosis de propofol
Shoemaker ¹⁹⁷	1-20 mg/h	0.5-6 mg/Kg/h
Civetta ¹⁹⁸	0.05-0.15 mg/Kg/h	0.5-6 mg/Kg/h
Oxford ¹⁹⁹	0.03-0.4 mg/Kg/h	0.5-8 mg/Kg/h
Hall ²⁰⁰	0.01-0.02 mg/Kg/h	ND

TABLA 3. Dosis de sedantes recomendadas por diferentes autores en los capítulos dedicados a la sedo-analgésia del paciente crítico ventilado en los libros de texto de Medicina Intensiva. En rojo se significan los valores más extremos en cuanto a dosis máximas

Sociedad		Dosis de midazolam	Dosis de propofol
SCCM ²⁰¹	2002	0.04-0.2 mg/Kg/h	5-80 µg/Kg/h
SIAARTI ²⁰²	2006	No recomendaciones	0.5-5 mg/Kg/h
German Medical Association ³⁷	2006	No recomendaciones	0.5-4 mg/Kg/h

TABLA 4. Dosis de sedantes recomendadas por aquellas Sociedades de Medicina Intensiva que han publicado recomendaciones en sedación del paciente crítico. En rojo se significan los valores más extremos en cuanto a dosis máximas

AUTOR	AÑO	Nº	DOSIS max. MID	% FALLOS	Nº	DOSIS max. P	% FALLOS
Barrientos R ¹⁸⁰	1997	54	0.50 mg/Kg/h	20.4%	54	6mg/Kg/h	13%
Sanchez- Izquierdo JA ¹⁸²	1998	34	0.35 mg/Kg/h	17 %	33	6 mg/Kg/h	9 %
McCollam JS ²⁰³	1999				10	5.5 mg/Kg/h	20%
Swartz EL ²⁰⁴	1999	32	60 mg/h	9 %			
Sandiumenge A ¹⁸³	2000	31	0.35 mg/Kg/h		32	6 mg/Kg/h	35%
Woods JC ²⁰⁵	2004		0.2 mg/Kg/h	17%		6 mg/Kg/h	
Swartz EL ²⁰⁶	2005	54	80 mg/h	ND			

TABLA 5. Dosis de midazolam y propofol consideradas como fallo terapéutico en los únicos estudios publicados donde se valora este aspecto. % de fallos indica el % de pacientes que necesitaron dosis superiores a las definidas. Midazolam (Mid), propofol (P).

2.1.1. Fracaso terapéutico al midazolam

No existe en la literatura científica una clara definición sobre la dosis efectiva o máxima de midazolam para la sedación del paciente crítico. Diferentes revisiones ya sea en artículos, libros o guías de Sociedades de Medicina Intensiva recomiendan dosis de entre 0.05, 0.1 ó 0.2 mg/Kg/h y algunos autores justifican dosis de hasta 40-80 mg/h^{190,194,201,206}. (Tablas 1-6). En los estudios realizados en los SMI españoles y publicados en revistas internacionales la dosis media de midazolam utilizada osciló entre 0.14 mg/Kg/h a 0.30 mg/Kg/h^{179,182}, (Tabla 1), pero se observa, en algún estudio, una incremento progresivo de las dosis empleadas, de hasta un 231%, con dosis máximas de uso de hasta 0.43 mg/Kg/h¹⁸⁰ (Figura 5). En una reciente revisión sobre las prácticas habituales de sedo-analgésia de los SMI franceses, el 75% de los pacientes sedados necesitaron dosis menores de 0.11 mg/Kg/h³⁸. En los únicos estudios publicados en el que se contempla la definición de fallo terapéutico, las dosis definidas por los autores oscilan entre 0.2 mg/Kg/h²⁰⁵, 0.35 mg/Kg/h¹⁸², 0.5 mg/Kg/h¹⁸⁰ ó 60-80 mg/h^{204,206}. (Tabla 5). Shelly et al. plantean, desde el punto de vista teórico, que una dosis superior a 15 mg/h no aumenta la actividad gabaérgica y, por tanto, dosis superiores no producirían en aumento de la sedación²⁰⁷.

No se ha descrito una toxicidad directa del midazolam por lo que concepto de dosis tóxica no ha sido empleado. Sin embargo, se han publicado diferentes estudios que muestran que a mayor dosificación mayor probabilidad de producir efectos adversos. Pohlman et al²⁰⁸ mostraron que el 50% de los pacientes que recibieron más de 0.29 mg/Kg/h necesitaron, una vez

suspendida la administración del fármaco, más de 24 horas para despertar, Cammarano et al²⁰⁹ mostraron que 1 de cada 3 pacientes que recibió más de 450 mg/día mostró posteriormente signos de privación. Laviñeta et al²¹⁰ asociaron la administración de dosis superiores de 513 mg a la producción de síndromes de privación. Además, existen publicaciones que relacionan el empleo de dosis elevadas de benzodiazepinas con el desarrollo de delirio en el paciente crítico²¹¹. Por tal motivo, nosotros acuñamos el término de “Síndrome de infusión al midazolam” caracterizado por retraso en el despertar, la prolongación del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en UCI, y cuadros de privación como consecuencia de la administración de altas dosis de midazolam⁴⁴.

La tolerancia adquirida al midazolam es mucho más frecuente que al propofol. Diferentes estudios muestran el incremento diario de la dosis de midazolam para conseguir un nivel adecuado de sedación, aunque no se conoce la incidencia real de la tolerancia a este fármaco ni los factores relacionados con su aparición^{53,180,207}.(Figuras 5,6)

Day	No.	Midazolam		No.	Propofol	
		Dose ^a (mg/kg/hr)	Increment ^b Percentage		Dose ^a (mg/kg/hr)	Increment ^b Percentage
1	54	0.187	0.0	54	3.07	0.0
2	54	0.228	27.7	54	3.51	20.2
3	46	0.256	51.5	45	3.86	48.0
4	34	0.253	57.6	38	4.21	53.9
5	30	0.259	71.4	29	3.92	54.8
6	27	0.282	89.3	25	3.80	46.9
7	22	0.265	86.7	20	3.90	55.3
8	18	0.293	111.4	14	4.32	84.1
9	12	0.323	155.4	13	4.28	81.9
10	10	0.337	147.3	7	4.20	63.1
11	6	0.335	152.8	6	4.00	60.7
12	5	0.344	156.7	5	4.04	71.1
13	5	0.412	196.5	4	3.95	74.9
14	4	0.430	230.9	3	5.70	178.9

No., number.

^aDose indicates the mean dose of all patients who reached that particular point in time;

^bIncrement denotes the mean increment of patients reaching that particular point in time as compared with the dose of those same patients on day 1.

Figura 5 . Incremento de necesidades de midazolam y propofol a lo largo de la sedación continua de pacientes ventilados. Imagen obtenida del trabajo de Barrientos-Vega et al. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol. Impact on weaning and costs. Crit Care Med 1997;25:33-401¹⁸⁰.

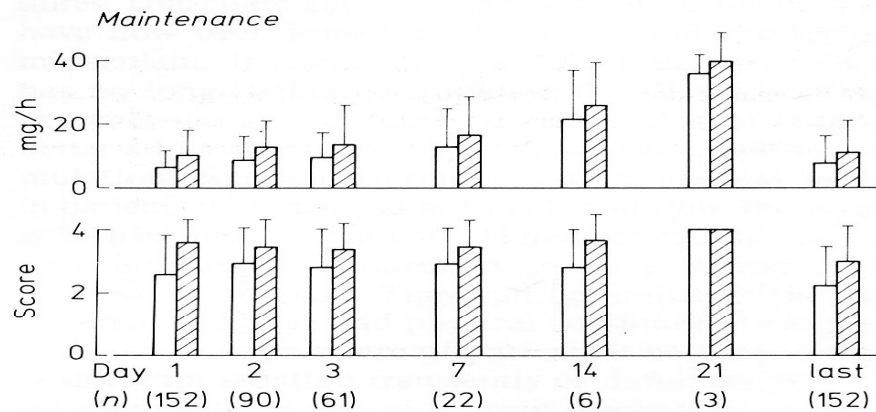


Fig. 2. 152 ventilated ICU patients sedated with midazolam: maintenance doses (mg/h); mean \pm SD of the highest (right columns) and lowest (left columns) doses on day 1 ($n = 152$), 2 ($n = 90$), 3 ($n = 61$), 7 ($n = 22$), 14 ($n = 6$), 21 ($n = 3$), and the last day ($n = 152$) on the respirator, respectively. Below: awakening score (1 = awake, 2 = drowsy, 3 = reacting on painful stimuli, 4 = comatose); mean \pm SD of the highest (right columns) and lowest (left columns) score on that day

Figura 6 . Incremento de necesidades de midazolam a lo largo de la sedación continua de pacientes ventilados. Imagen obtenida del trabajo de Ritz R et al. Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. Intensive Care Med 1991;17(suppl1):S11-14⁵³.

AUTOR	Año	Nº	Tiempo sedación	DOSIS MEDIA	DOSIS MAS ALTAS
Shapiro JM ²¹²	1986	6	48 h	0.01-0.02 mg/Kg/h	0.2 mg/Kg/h
Behne M ⁶⁰	1987	16	24 h	7.5-15 mg/h	15 mg/h
Dirksen MS ⁴⁹	1987	20	24 h	4-14 mg/h	14 mg/h
Shelly MP ⁶⁴	1987	6	10-369 h	2.7-7 mg/h	7 mg/h
Oldenhof H ²¹³	1988	17	20-326 h	0.025-0.212 mg/Kg/h	0.21 mg/Kg/h
Michalk S ⁵⁰	1988	13	48 h	0.06 ± 0.02 mg/Kg/h	ND
Shafer A ⁷²	1990	4	16-101 h	11.6 mg/h	76 mg/h
Shelly MP ²⁰⁷	1991	50	2-9 días	4.7 ± 1.9 mg/h	9.5 mg/h
Ritz R ⁵³	1991	355	2-11 días	2.1-14 mg/h	14 mg/h
Ritz R ⁵³	1991	152	1-21 días	5.9-10.3 mg/h	40 mg/h
Nishiyama T ²¹⁴	1997	87	>12 horas	0.07 ± 0.04 mg/Kg/h	0.2 ± 0.1 mg/Kg/h
Kinoshita K ²¹⁵	2001	14	ND	0.03-0.4 mg/Kg/h	0.4 mg/Kg/h
Tsutsumi K ²¹⁶	2001	9	ND	0.08-0.24 mg/Kg/h	0.24 mg/Kg/h
Bonet A ²¹⁷	2003	115	ND	0.10-0.25 mg/Kg/h	2.3 mg/Kg/h

TABLA 6. Dosis habituales y máximas de midazolam, empleadas en diferentes estudios sobre el uso de midazolam en la sedación de pacientes críticos ventilados. En rojo se significan los valores extremos en la dosificación usada de midazolam.

2.1.2 Fracaso terapéutico al propofol

En cuanto al propofol existen recomendaciones de empleo de una dosis máxima desde 2 mg/Kg/h hasta 25 mg/Kg/h¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ (Tabla 2). Hay autores que recomiendan el uso de altas dosis para la sedación de pacientes con traumatismo craneoencefálico grave buscando un teórico efecto neuroprotector²¹⁹.

La mayoría de los estudios publicados muestran que la dosis media de propofol necesaria para la sedación de pacientes críticos oscila entre 1.5 a 3.6 mg/Kg/h¹⁷⁶⁻¹⁸⁴ (Tablas 1,7). En los estudios realizados en SMI españolas y publicados en revistas internacionales la dosis media de propofol utilizada osciló entre 2.1 a 3.6 mg/Kg/h^{135,179,180,182,183} (Tabla 1), aunque en alguno de ellos se observa el incremento de la dosis de hasta un 179% con respecto a la del primer día¹⁸⁰.(Figura 5). En una reciente revisión sobre las prácticas habituales de sedo-analgésia de los SMI franceses, el 75% de los pacientes sedados con propofol necesitaron dosis menores de 2.4 mg/Kg/h³⁸. En los únicos estudios publicados en el que se contempla la definición de fallo terapéutico al propofol las dosis definidas por los autores, en la mayoría de los casos, fue de 6 mg/Kg/h^{180,182,183} (Tabla 5).

La administración de propofol a altas dosis puede producir toxicidad. En los últimos años se ha acuñado el término de “síndrome de infusión al propofol” como aquel síndrome caracterizado por la aparición de fallo miocárdico, trastornos de la conducción y del ritmo ventricular, acidosis láctica progresiva y en algún caso hipertrigliceridemia y rabdomiolisis⁸⁷. Este síndrome está

asociado al uso de altas dosis de propofol y tiene una mortalidad de más del 80%. Su desarrollo está muy ligado al uso de altas dosis de propofol, en unos casos por sedación inefectiva con las dosis habituales y en otros casos por búsqueda de efectos distintos al sedante, como es la supresión de la actividad metabólica y eléctrica cerebral.

La primera descripción data del año 1992, en la que Parke et al ²¹⁹ describen la inexplicable e inesperada evolución mortal de 7 niños, de entre 4 semanas y 6 años de vida, sometidos a ventilación mecánica por presentar insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección viral. Todos los niños tuvieron una sintomatología muy similar, con acidosis metabólica progresiva, lipidemia y fallo miocárdico. Los autores sugirieron que el uso de propofol como sedante pudiera haber contribuido en parte a esta evolución. Las dosis de propofol usadas oscilaron entre 7.4 a 10 mg/Kg/h, dosis mucho más altas que las usadas habitualmente para la sedación de pacientes adultos. Esta relación fue largamente debatida y, ante la limitada información disponible, se recomendó la restricción en el uso de propofol para la sedación de pacientes infantiles. En 1998, Bray²²⁰ revisó 18 casos publicados, todos ellos en niños, con una sintomatología y evolución muy similares a los anteriores. En todos ellos el propofol se usó a dosis altas, incluso hasta 27 mg/Kg/h. Aunque la relación causa-efecto no fue completamente probada, este autor propuso el nombre de “Síndrome de infusión al propofol”, a la coexistencia de los signos y síntomas anteriormente enumerados con la administración de propofol a una dosis superior a 4mg/Kg/h y administradas durante más de 48 horas.

En el año 2000 Perrier et al²²¹ describieron un paciente adulto, que tras tres días de sedación con dosis altas de propofol, de hasta 7.6 mg/Kg/h,

presentó rhabdomiolisis, acidosis metabólica progresiva y shock con fallo miocárdico refractario al tratamiento. Sin embargo, no es hasta el año 2001 cuando se sugiere una clara asociación entre el uso de propofol a altas dosis en adultos y el denominado "Síndrome de infusión al propofol". Cremer y col.²²² publicaron en la revista Lancet, una serie retrospectiva en la que describen la evolución mortal de 7 pacientes adultos con traumatismo craneoencefálico grave, sedados con propofol y que fallecieron con una sintomatología muy similar a la descrita en los pacientes infantiles. En este estudio retrospectivo, los autores compararon la dosis de propofol administrada a estos 7 pacientes, con la administrada a otros 60 pacientes, también ingresados y sedados por traumatismo craneoencefálico grave. La dosis media de propofol en estos 7 pacientes fue de 6.5 mg/Kg/h comparada con 4.8 mg/Kg/h en los otros 60 (p=0.002). Este síndrome no ocurrió en ningún paciente que recibió dosis menores de 5 mg/Kg/h, tuvo una incidencia del 17% cuando se administraron dosis de entre 5 y 6 mg/Kg/h y del 31% cuando se superaron los 6 mg/Kg/h. Los autores concluyeron que no se debería superar una dosis de 5 mg/Kg/h, hasta que la seguridad de dosis superiores pudiera demostrarse, y cuantificó una OR de 1,93 de padecer el síndrome, por unidad (mg/Kg/h) de incremento en la dosis de propofol.

Posteriormente se han publicado numerosos artículos en referencia a casos similares, ocurridos en diferentes tipos de pacientes críticos adultos. En todos ellos, la dosis de propofol usada, ya sea para sedación o con fines de disminución de la actividad metabólica o eléctrica cerebral, fue superior a los 5 mg/Kg/h²²³⁻²²⁵.

Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos responsables del cuadro. El propofol a dosis altas puede inducir alteraciones celulares en la fosforilación oxidativa y, por tanto, de la producción energética celular. También puede inhibir la oxidación de los ácidos grasos libres, con el consecuente aumento de los niveles sanguíneos de estas sustancias y de su toxicidad miocárdica. Se han identificado diferentes factores que pueden influir en el desarrollo de este síndrome, entre los que se incluyen la presencia de sepsis, el uso de dosis altas de catecolaminas o de esteroides, el bajo aporte calórico en forma de glúcidos o el exceso de aporte de lípidos, sin poderse excluir una predisposición genética^{87,223-225}.

Diferentes autores refieren que, para conseguir un mismo nivel de sedación, es necesario administrar dosis mayores de propofol al 2% que de propofol al 1%, por lo que la incidencia de este síndrome pudiera ser mayor en los sedados con propofol al 2%^{180,183,222}.

Otra clara limitación al uso de propofol es la hipertrigliceridemia provocada por la emulsión lipídica en la que se administra el fármaco. Aunque el empleo de propofol al 2%, de uso mayoritario en España, disminuye la incidencia de este problema, siempre que se administre propofol hay que tener en cuenta la carga calórica lipídica de su excipiente y ajustar el aporte lipídico de la nutrición parenteral y enteral^{79,226}. Hasta un 20% de los pacientes sedados con propofol al 1% presentan una hipertrigliceridemia que obliga a la suspensión del fármaco¹⁸³.

AUTOR	AÑO	Nº	TIEMPO SEDACION	DOSIS MEDIA	DOSIS MAS ALTAS
Newman LH ²²⁷	1987	10	8 horas	1.93 mg/Kg/h	2.81 mg/Kg/h
Beller JP ²²⁸	1987	14	3 días	2.85 ± 0.12 mg/Kg/h	3 mg/Kg/h
Albanese J ⁸²	1990	9	3 dias	3 mg/Kg/h	ND
Harris CE ²²⁹	1990	15	18-189 h	1.32 ± 0.24 mg/Kg/h	3.73 mg/Kg/h
Beauvoir C ²³⁰	1992	30	1-15 días	2.1 mg/Kg/h	6 mg/Kg/h
Bailie GR ⁸³	1992	12	32-178 h	2.6 ± 1.7 mg/Kg/h	8.5 mg/Kg/h
Frenkel C ²³¹	1995	18	1 día	1 mg/Kg/h	3.5 mg/Kg/h
Eddleston JM ⁸⁶	1995	10	5-148 h	0.63-3.45 mg/Kg/h	3.45 mg/Kg/h
Buckley PM ²³²	1997	23	135±76	1.4±0.8 mg/Kg/h	5.4 mg/Kg/h
Kelly DF ²¹⁸	1999	23	95±87	3.3 ± 2.5 mg/Kg/h	ND
Higgins TL ²³³	2000	210	149	2.1mg/Kg/h	9.2 mg/Kg/h
Abraham E ²³⁴	2000	83	96±111	2.4±1.4 mg/Kg/h	ND
Barr J ²³⁵	2000	37	1-11 días	0.5-2.7 mg/Kg/h	2.7 mg/Kg/h
Herr DL ²³⁶	2000	126	41-43 h	1.9 ± 0.9 mg/Kg/h	ND
Barr J ⁸⁴	2001	30	1.5h-14 días	2.6 mg/Kg/h	7 mg/Kg/h
Barrientos R ²³⁷	2001	52	122±89	3.1±1.4 mg/Kg/h	5.7±2.6 mg/Kg/h
Bonet A ²¹⁷	2003	43	ND	0.85-3 mg/Kg/h	12 mg/Kg/h
Olson DM ¹⁵²	2004	53	ND	3.5 ± 2.3 mg/Kg/h	10.8 mg/Kg/h
Woods JC ²⁰⁵	2004	ND	ND	4.63 mg/Kg/h	11.5 mg/Kg/h

TABLA 7. Dosis habituales y máximas de propofol, empleadas en diferentes estudios sobre el uso de propofol en la sedación de pacientes críticos ventilados. En rojo se significan los valores extremos en la dosificación usada de midazolam.

2.2 OBJETIVOS

Por las razones anteriormente expuestas, en las que se recalca la importancia de la adecuada sedación en los pacientes críticos ventilados, así como de la selección de los fármacos y en especial de sus dosis, pero en el que existe una clara indefinición de las dosis máximas a utilizar, nos ha motivado a la realización de esta tesis doctoral con los siguientes objetivos.

2.2.1 Objetivo primario. Variable de valoración.

Como objetivo primario de esta tesis nos planteamos definir una dosis máxima de los 2 sedantes que habitualmente se usan para la sedación del paciente crítico ventilado, es decir del midazolam y del propofol. Una dosis máxima a partir de la cual, si no se consigue los efectos de sedación buscados, se pudiera considerar como fallo terapéutico al sedante utilizado y se valore el inicio de otra estrategia farmacológica de control de la sedación.

Variable de valoración. *Dosis de fracaso terapéutico con midazolam (mg/día) y con propofol (mg/h).*

Para la definición de esta dosis nos basaremos en el análisis de las necesidades de sedación de una amplia muestra de pacientes críticos ventilados, más de 2500 pacientes y que, por tanto, pensamos se cubren todas las posibilidades demográficas y clínicas de este tipo de pacientes. Definiremos como dosis de fracaso a aquella superior a la que normalmente necesitan los pacientes estudiados, es decir a las que necesitaron los

pacientes que estadísticamente se comportan como “outliers” o fuera de rango.

2.2.2 Objetivos secundarios. Variables de valoración.

Como objetivos secundarios y una vez establecida la “dosis de fracaso” es analizar la incidencia de pacientes que presentan fallo terapéutico precoz (dentro de las primeras 48 horas de tratamiento con sedantes) o de tolerancia adquirida (fallo terapéutico durante el tratamiento continuado con sedantes). Además se analizan los factores demográficos o clínicos que puedan influir en la aparición de este fracaso terapéutico.

Variables de valoración. Porcentaje de fracaso terapéutico. Factores clínicos asociados al fracaso terapéutico.

Pensamos que la aplicación de los resultados de esta tesis podría mejorar las estrategias de sedo-analgésia, así como ayudaría a identificar pacientes de alto riesgo para el desarrollo de “sedación difícil”, con la consecuente implementación en los protocolos de control de estos pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Ámbito del estudio.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Puerta Hierro de Madrid. Este Servicio consta de 11 camas donde ingresan pacientes adultos con patología crítica, especialmente derivada de problemas médicos o surgidos tras un politraumatismo. Anualmente el número de pacientes ingresados oscila entre 400-450, de los cuales, aproximadamente, un 50% necesita de ventilación mecánica.

La sedación y analgesia de los pacientes y, en especial, de los sometidos a ventilación mecánica, ha sido un objetivo prioritario en este SMI. Existe un protocolo de administración y monitorización de los sedantes y analgésicos. Desde el año 1993 se emplean, como sedantes de elección, el midazolam y el propofol, combinados con opiáceos, fentanilo o morfina dependiendo de la situación del paciente. La administración de sedantes es llevada a cabo por el equipo de enfermería de acuerdo a las instrucciones de tratamiento pautadas por los médicos del Servicio. Se considera como sedación adecuada cuando el paciente tolera las técnicas necesarias para su tratamiento, sobre todo la ventilación mecánica. Habitualmente, antes de la administración de una dosis de sedante o de subir su infusión continua, la enfermera o los médicos responsables descartan o tratan otras causas potenciales de agitación o desadaptación a la ventilación mecánica, como el dolor, la hipoxia, la aparición de complicaciones neurológicas etc.

A lo largo del tiempo del estudio se han producido pequeñas diferencias del protocolo o de la selección de los fármacos. Entre éstos destaca el cambio, desde el año 1997, de propofol de una concentración del 1%, al uso

mayoritario de propofol al 2%. En el año 2003 se introdujo el remifentanilo para la estrategia de sedo-analgésia de unos pacientes muy concretos. La escala de Ramsay y, en los últimos 2 años, la escala de RASS han sido las 2 escalas de monitorización de la profundidad de la sedación más usadas, con el objetivo de conseguir un nivel de sedación 4-5 en la escala de Ramsay ó de -3,-4 en la RASS. En el año 2003 se ha incorporado la tecnología del índice biespectral, BIS®, para la monitorización de la profundidad de la sedación en pacientes con necesidades de sedación profunda o con necesidad de empleo de bloqueantes neuromusculares. En estos casos los sedantes se ajustan a conseguir valores de entre 40-60.

Los principales aspectos del protocolo, para la selección inicial de propofol o midazolam, son los siguientes.

1. Uso de propofol en pacientes con necesidad prevista de ventilación de menos de 72 horas. Excluyendo los pacientes en situación de shock no controlado.
2. Uso de propofol en pacientes con necesidad prevista de ventilación de más de 72 horas, pero que requieran evaluaciones repetidas y periódicas del nivel de conciencia.
3. Uso de propofol como estrategia secuencial, tras sedación previa con midazolam, cuando se prevé la retirada de la ventilación mecánica en horas o 1-2 días.
4. Uso de propofol en pacientes con incapacidad de lograr la sedación con midazolam.

5. Uso de midazolam en pacientes con necesidad prolongada de ventilación mecánica.
6. Uso de midazolam en pacientes con necesidad de bloqueo neuromuscular continuo.
7. Uso de midazolam en pacientes con contraindicación a la administración de propofol o por la incapacidad de lograr una sedación adecuada con este fármaco.

3.2. Población estudiada.

Nuestro estudio es prospectivo y descriptivo en el que se incluyen los 3091 pacientes, intubados o que necesitaron intubación a lo largo de su estancia, admitidos de forma consecutiva desde Enero de 1993 a Abril del 2007 en el SMI. Esta muestra supone el 49.6 % de todos los ingresos de este periodo, 6237 pacientes. A 50 pacientes intubados no se les aplicó ventilación mecánica. En la tabla 8 se exponen las características de la muestra estudiada. Se analiza la edad, el sexo, el peso y la gravedad al ingreso en el SMI, valorada por la escala APACHE II. El motivo de ingreso se clasifica en 15 posibles orígenes (neurológico, respiratorio, politraumatismo, infeccioso, parada cardiorrespiratoria (PCR), cardiológico, digestivo, intoxicación, postquirúrgico, hepático, shock de otro origen, monitorización, nefrológico, hematológico, y metabólico). El motivo de la intubación y ventilación se agrupa en 6 razones (neurológico, respiratorio, shock, post-operatorio, electivo o por PCR). Se analiza el tiempo de ventilación mecánica en horas, la necesidad de sedación y el tipo de sedantes administrados, así como el tiempo, en horas, de su

administración, el tiempo de estancia en el SMI expresado en días y la mortalidad en el SMI.

Para la realización del estudio se han seleccionado todos aquellos pacientes a los que se les ha administrado midazolam o propofol para la sedación intravenosa continua durante el periodo de ventilación mecánica. Se excluyen los pacientes ventilados que no han recibido sedantes o sólo han recibido dosis aisladas de forma puntual. Se considera como tiempo de ventilación mecánica el transcurrido desde el momento de la conexión al respirador hasta el inicio de maniobras progresivas de desconexión del soporte ventilatorio. Los pacientes que necesitaron reintubación con ventilación mecánica y nuevamente sedación, se consideraron como un caso independiente, siempre y cuando hubiera transcurrido al menos 12 horas entre la nueva estrategia de sedación y la anterior.

PACIENTES INTUBADOS	Pacientes ventilados	Pacientes no ventilados
Número	3041	50
Edad	55 ± 18	63 ± 16
Sexo % ♂	62.9 %	56 %
Peso	74 ± 22	ND
Apache II	24 ± 8 (24)	22 ± 8 (21)
Motivo ingreso		
- Neurológico	29.2 %	8.0 %
- Respiratorio	18.4 %	10.0 %
- Politraumatismo	13.5 %	2.0 %
- Infeccioso	7.9 %	4.0 %
- PCR	7.5 %	28.0 %
- Cardiológico	6.8 %	24.0 %
- Digestivo	4.8 %	4.0 %
- Intoxicación	4.7 %	10.0 %
- Postquirúrgico	3.1 %	0.0 %
- Hepático	1.4 %	2.0 %
- Shock	1.4%	4.0 %
- Otras	1.3 %	4.0 %
Causa ventilación o IOT		
- Neurológica	43.6 %	22.0 %
- Respiratoria	28.9 %	4.0 %
- Shock	11.3 %	8.0 %
- Postoperatorio	7.2 %	0.0 %
- Electiva	5.6 %	0.0 %
- PCR	3.4 %	66.0 %
Horas ventilación	132 ± 213 (48)	0
Días estancia SMI	11.8 ± 14.5 (7)	3.2 ± 9.7
Exitus %	38 %	84 %

TABLA 8. Descripción de los pacientes intubados incluidos en la muestra del estudio. Los pacientes se clasifican de acuerdo a si se les aplicó o no ventilación mecánica. Los datos se expresan en medias ± DE y (mediana). ND= sin datos.

3.3. Definición de fracaso terapéutico.

Para la definición de fracaso terapéutico se estudian aquellos pacientes cuya estrategia principal de sedación incluya midazolam o propofol. Se consideró como estrategia principal a la usada en el inicio de la sedación. En los pacientes sedados con midazolam también se consideró como estrategia principal a la iniciada dentro de las primeras 24 horas de sedación, independientemente del uso previo de otro sedante.

En este grupo de pacientes se analiza la dosis de fármaco recibida para conseguir un nivel de sedación que se consideró adecuado. En los casos que recibieron midazolam, la dosis se expresa en mg/día y en los que recibieron propofol, la dosis se expresa en mg/hora. En la cuantificación se incluye tanto la dosis total administrada en infusión continua (diaria u horaria respectivamente), como la administrada en dosis aisladas, en forma de "bolus" de medicación, para situaciones puntuales. La dosis recibida por cada paciente se obtuvo de la gráfica de enfermería. La cuantificación fue llevada a cabo por el investigador de esta tesis y fue realizada día o día, o tras revisión de la historia al alta del SMI.

Para la definición de dosis habitual, y para evitar una probable interferencia con la aparición de tolerancia adquirida, se valoran las dosis de sedantes administradas sólo durante los tres primeros días. Para la definición de fallo terapéutico se tienen en cuenta 2 opciones, la dosis usada en cada día de sedación durante los tres primeros días (caso-día de sedación) y la media de las dosis administradas en los 3 primeros días de sedación en cada paciente (caso-paciente sedado).

La descripción de las dosis administradas a los pacientes, para conseguir el objetivo de sedación, se representa en diagrama de cajas. Cada caja está formada por la mediana y limitada por arriba por el percentil 75 y por abajo por el percentil 25. Las patillas de la caja incluyen los valores entre 1 vez y media la diferencia intercuartil (dosis del percentil 75 menos dosis del percentil 25). Se considera paciente outlier (paciente con fracaso terapéutico) aquel que recibió dosis superiores a las limitadas por la patilla superior (figura 7).

Los rangos de dosis incluidos en la caja y sus patillas fueron consideradas como dosis habituales y el rango de dosis superior al limitado por la patilla superior de la caja fue considerada como fallo terapéutico.

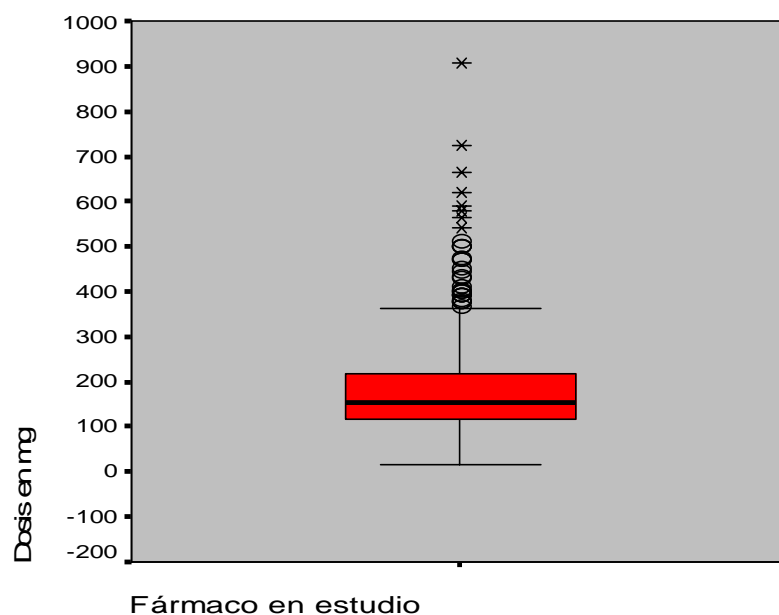


FIGURA 7. Representación de los resultados en forma de diagrama de cajas. La caja representa los valores de los percentiles 25, 50 (línea gruesa) y 75. Las patillas de la caja abarcan todos los valores entre 1.5 veces la diferencia intercuartil (percentil 75 – percentil 25). Los puntos y asteriscos son los casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces respectivamente).

3.4 Definición de fracaso terapéutico precoz y de tolerancia.

Se considera como fracaso terapéutico precoz a la necesidad de usar dosis de sedantes superiores a las definidas previamente como dosis normal, en las primeras 48 horas de administración del sedante o a la necesidad de uso de 2 o más fármacos para el control de la situación. Se analizan los factores demográficos y clínicos que puedan influir en su aparición.

Se considera como tolerancia adquirida a la necesidad de usar dosis superiores a las definidas, durante el tiempo en el que el paciente ha estado en tratamiento con sedantes. Para el estudio de la tolerancia al midazolam se evalúan todos los pacientes sedados con midazolam, independientemente si la administración del fármaco fue como estrategia principal o como continuación de la iniciada con otros fármacos. Para el estudio de la tolerancia al propofol se evalúan sólo aquellos pacientes que recibieron propofol como estrategia principal de sedación.

3.5 Pacientes excluidos.

Se excluyen del estudio todos aquellos pacientes que aunque hubieran recibido midazolam o propofol en infusión continua, estos fármacos se administraron con objetivos distintos al de conseguir la sedación durante el tiempo de ventilación mecánica, como por ejemplo la administración de sedantes para el control de convulsiones, o para uso exclusivo de sedación nocturna o la administración de sedantes dentro de una estrategia de limitación del esfuerzo terapéutico

3.6. Método estadístico.

El estudio consta de una parte descriptiva, en la cual los datos cualitativos obtenidos se presentan tabulados según su valor absoluto o relativo, y los datos cuantitativos se describen mediante la media, mediana y desviación típica. Las variables categóricas se contrastaron mediante el test χ^2 de Pearson o χ^2 con la corrección por continuidad. En general las variables estudiadas en el trabajo (dosis en tiempo) no cumplen las hipótesis de normalidad y de homogeneidad de varianzas, por lo que se realizan pruebas no paramétricas. Se utilizó el test de Mann-Whitney para comparar ambos grupos.

La representación gráfica de las dosis de midazolam y propofol se realizó mediante gráficos de cajas, siendo la mediana la barra central y los percentiles 25 y 75 los límites de la caja, los valores extremos superan 1,5 veces la diferencia entre los percentiles 75 y 25.

Es preciso establecer puntos de corte en aquellas variables continuas que sean significativamente distintas en los análisis descriptivos previos al comparar los grupos respecto a la tolerancia. De este modo se establecieron los siguientes puntos de corte: edad 45 y 65 años, días de midazolam.....

Se calcularon para cada variable los riesgos relativos (RR) de fracaso terapéutico, según esté o no presente el factor de riesgo estudiado, siempre precedidos de los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Las variables que presentaron asociación significativa respecto al fracso terapéutico, se analizaron en un modelo de regresión múltiple. El modelo de regresión logística sirve para medir la influencia simultánea e independiente de los factores de riesgo sobre el fracaso al midazolam y al propofol en los pacientes estudiados.

En el modelo logístico multivariante, el coeficiente b_i establece que e^{b_i} es la OR (odds ratio) (riesgo relativo en este caso) entre dos individuos que se diferencian en una unidad en la variable x_i , pero son iguales respecto a las demás variables, es decir, controlado por las restantes variables. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $P < 0.05$.

Los datos fueron almacenados y tratados mediante el programa estadístico SPSS V14.0.

4. RESULTADOS

4.1 Descripción de la población.

Durante el periodo de estudio, 3041 pacientes requirieron ventilación mecánica y a 2505 (82.3%) se les administró sedantes en infusión continua. 110 pacientes necesitaron de un segundo episodio de ventilación mecánica y de sedación, lo que hace una muestra de estudio de 2616 casos.

En la tabla 9 se exponen las características de los pacientes estudiados. En resumen se trata de una población de 54 ± 18 años, predominantemente varones (63.4%), con un alto índice de gravedad, Apache II de 24 ± 8 , y cuyas principales causas de ingreso fueron las de origen neurológico (28.3%), respiratorio (21.5%) y postraumático (14%). El motivo de su intubación y ventilación mecánica fue principalmente por razones neurológicas (38.8%) y respiratorias (35.5%), la ventilación mecánica se prolongó una media de 153 ± 221 horas y durante más de un 72% del tiempo de ventilación mecánica recibieron algún sedante en infusión continua. La estancia en el SMI fue 13.3 ± 14.9 días, con una mortalidad del 31.9%.

El sedante usado como estrategia principal de sedación fue el propofol en 1696 casos (64.9%), el midazolam en 767 (29.3%), el remifentanilo en 140 (5.4%) y el tiopental en 13 (0.5%) (Figura 8). El 41.4% (1083 casos) de los pacientes sedados recibió midazolam en algún momento de su estrategia de sedación el midazolam, y el 77.4% (2025) recibió propofol.

Estrategia inicial de sedación

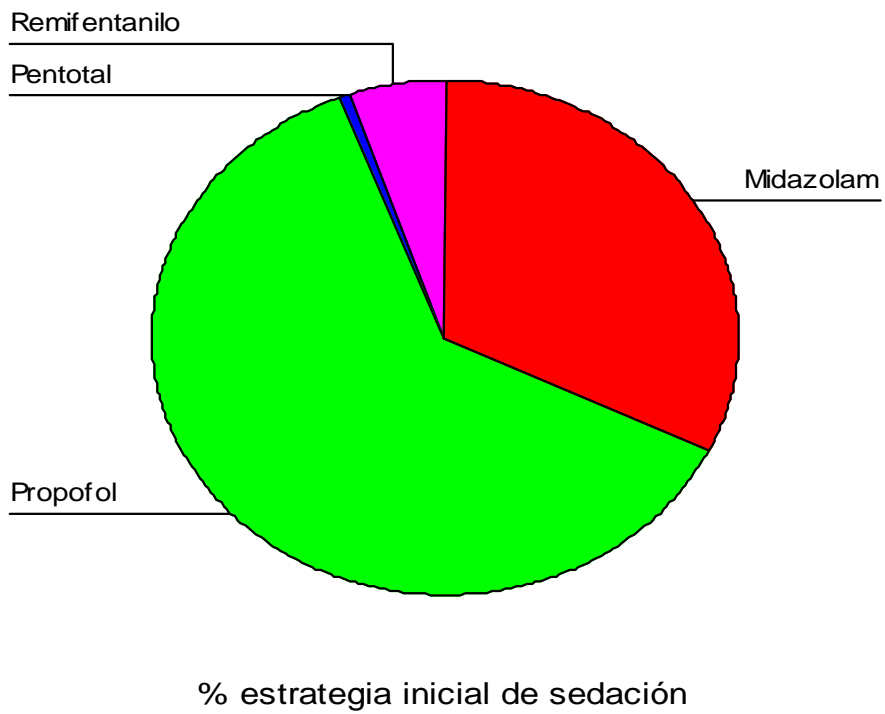


Figura 8. Representa el porcentaje de casos que reciben los diferentes fármacos como estrategia inicial de sedación.

	Pacientes sedados	Pacientes no sedados
Número	2616	535
Edad	54 ± 18	57 ± 19
Sexo % ♂	63.4 %	60.2 %
Peso	74 ± 21	ND
Apache II	24 ± 8 (24)	No datos
Motivo ingreso		
- Neurológico	28.3 %	31.7 %
- Respiratorio	21.5 %	6.6 %
- Politraumatismo	14.0 %	11.1 %
- Infeccioso	8.9 %	3.4 %
- PCR	4.1 %	22.5 %
- Cardiológico	7.0 %	6.0 %
- Digestivo	5.3 %	2.3 %
- Intoxicación	3.8 %	8.6 %
- Postquirúrgico	2.9 %	3.9 %
- Hepático	1.5 %	1.1 %
- Otras	2.7 %	2.9 %
Causa ventilación		
- Neurológica	38.8 %	61.5 %
- Respiratoria	35.5 %	7.5 %
- Shock	11.4 %	8.8 %
- Postoperatorio	7.0 %	6.8 %
- Electiva	6.2 %	1.3 %
- PCR	1.1 %	13.9 %
Horas ventilación	153 ± 221 (72)	45 ± 164 (13)
Horas de sedación	110 ± 157 (48)	0
Días estancia SMI	13.3 ± 14.9 (8)	3.2 ± 9.7
Exitus %	31.9 %	66.2 %

TABLA 9. Descripción de los pacientes intubados incluidos en el estudio. Los pacientes se clasifican de acuerdo a si se les administró o no sedación continua. Los datos se expresan en medias ± DE y (mediana).

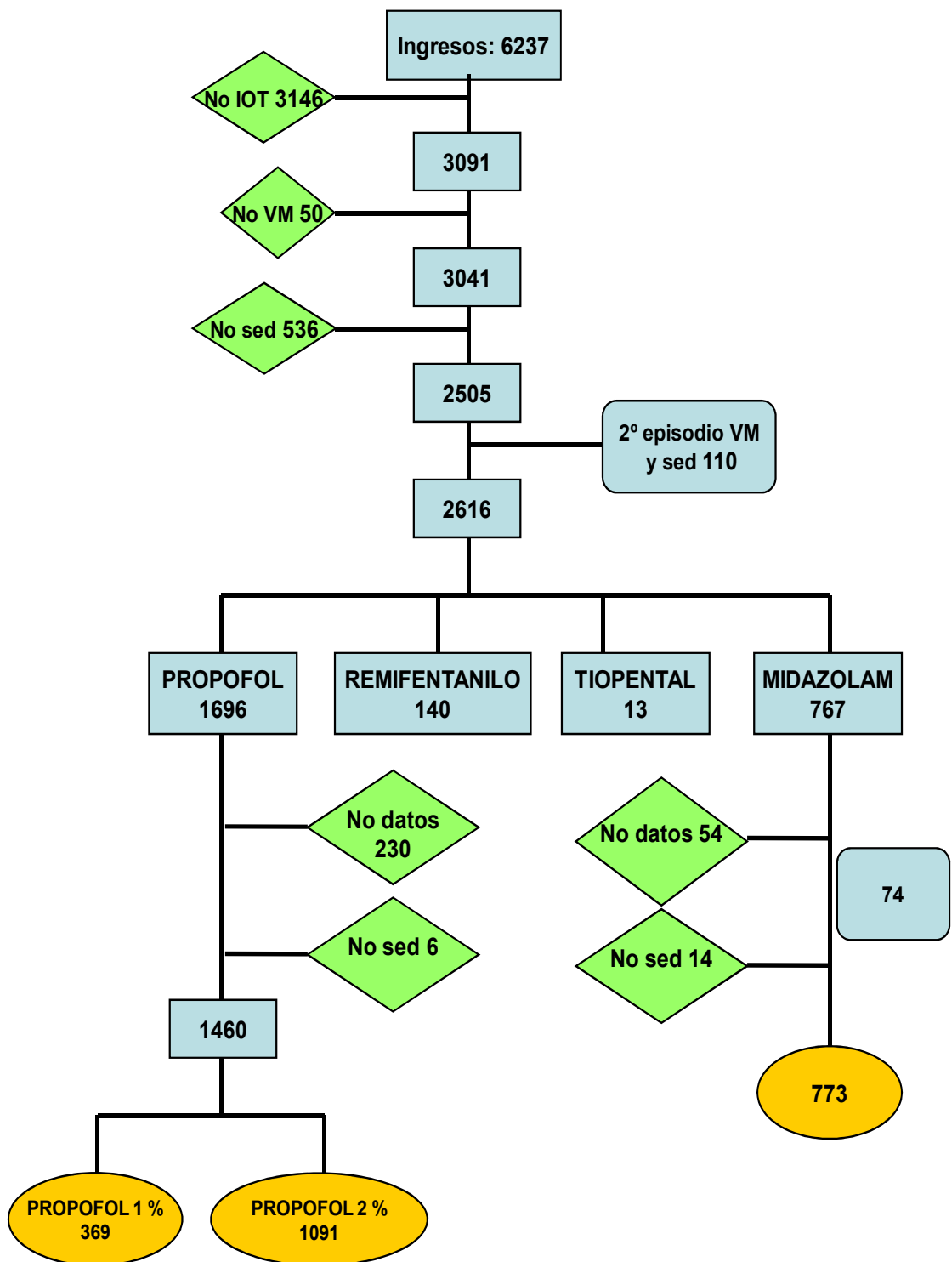


FIGURA 9. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

	Pacientes sedados con midazolam	Pacientes sedados con propofol
Número	773	1460 369 (P1%), 1091 (P2%)
Edad	57 ± 17	54 ± 18
Sexo % ♂	64.4 %	64.5 %
Peso	73 ± 19	74 ± 16
Apache II	27 ± 7 (26)	22 ± 8 (21)
Motivo ingreso		
- Neurológico	6.6 %	36.2 %
- Respiratorio	38.3 %	16.9 %
- Politraumatismo	7.4 %	18.5 %
- Infeccioso	20.1 %	4.4 %
- PCR	2.7 %	3.8 %
- Cardiológico	9.6 %	5.5 %
- Digestivo	7.8 %	4.7 %
- Intoxicación	1.8 %	4.4 %
- Postquirúrgico	0.6 %	2.2 %
- Hepático	1.8 %	1.2 %
- Shock	1.7%	1.0 %
- Otras	1.4 %	1.3 %
Causa ventilación		
- Neurológica	13.3 %	52.1 %
- Respiratoria	62.0 %	27.5 %
- Shock	22.4 %	6.6 %
- Postoperatorio	1.8 %	7.1 %
- Electiva	0.1 %	5.8 %
- PCR	0.3 %	0.9 %
Horas ventilación	248 ± 284 (154)	136 ± 185 (65)
Horas sedación	184 ± 202 (120)	94 ± 126 (48)
Horas sed fármaco	144 ± 178 (80)	69 ± 91 (38)
Días estancia SMI	18 ± 19 (12)	12.7 ± 13 (9)
Exitus %	47.5 %	26.4 %

TABLA 10. Descripción de los pacientes ventilados y sedados con midazolam y propofol. Los datos se expresan en medias ± DE y (mediana) o porcentajes (%).

4.2. Fracaso terapéutico al midazolam.

En este apartado se incluyen los 767 pacientes que recibieron midazolam como estrategia inicial de sedación y otros 74, que recibieron previamente otro sedante, pero con una duración menor a 24 horas. El tiempo de administración del midazolam fue de 144 ± 178 horas, lo que en total supone 112.853 horas valoradas.

Se excluyen del análisis 54 pacientes por pérdidas de datos, lo que supone una pérdida de 925 horas de sedación (0.82% del total). Otros 14 pacientes recibieron midazolam con objetivos distintos al de sedación (Figura 9).

Durante toda la estrategia de sedo-analgesia, el 54.3%, de los 773 casos estudiados (420), sólo recibieron midazolam y 353 recibieron otro fármaco, mayoritariamente propofol, en otros momentos de su sedación,.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 10. En resumen se trata de una población de 57 ± 17 años, predominantemente varones (64.4%), con un alto índice de gravedad, Apache II de 27 ± 7 , y cuyas principales causas de ingreso fueron las de origen respiratorio (38.3%), infeccioso (20.1%) y cardiológico (9.6%). El motivo de su intubación y ventilación mecánica fue principalmente por razones respiratorias (62%) y por shock en el 22.4% de los casos, la ventilación mecánica se prolongó una media de 248 ± 284 horas y el midazolam se administró una media de 144 ± 178 horas, mediana de 80 horas. La estancia en el SMI fue de 18 ± 19 días con una mortalidad del 47.5 %.

4.2.1. Necesidades de midazolam en el 1º día de sedación

Durante el primer día de sedación, los 773 pacientes estudiados necesitaron una media de 177 ± 97 mg/día, con una mediana de 154 mg. El percentil 25 fue de 116.5 y el percentil 75 de 216 mg/día. (Figura 10)

El 90% de los pacientes necesitó menos de 288 mg día y el 95% menos de 357 mg día.

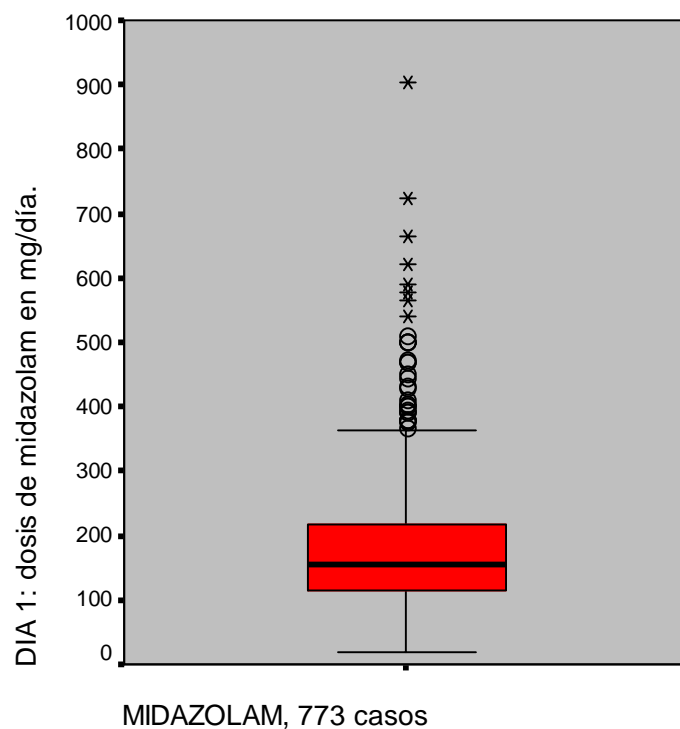


FIGURA 10. Necesidades de midazolam en el 1º día de sedación, expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil).

4.2.2. Necesidades de midazolam en el 2º día de sedación

Durante el segundo día de sedación, los 558 pacientes estudiados necesitaron una media de 201 ± 132 mg día, con una mediana de 169 mg. El percentil 25 fue de 116 y el percentil 75 de 246. (Figura 11)

El 90% de los pacientes necesitó menos de 360 mg día y el 95% menos de 430 mg.

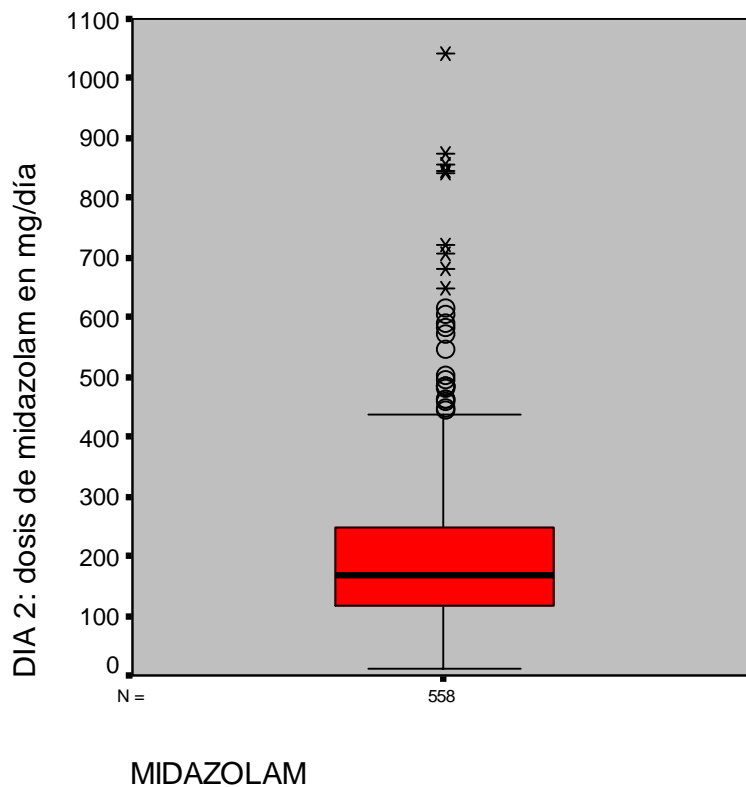


FIGURA 11. Necesidades de midazolam en el 2º día de sedación, expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil).

4.2.3. Necesidades de midazolam en el 3º día de sedación

Durante el tercer día de sedación, los 450 pacientes estudiados necesitaron una media de 211 ± 150 mg día, con una mediana de 174 mg. El percentil 25 fue de 108 y el percentil 75 de 262 mg día. (Figura 12)

El 90% de los pacientes necesitó menos de 405 mg día y el 95% menos de 499 mg/día.

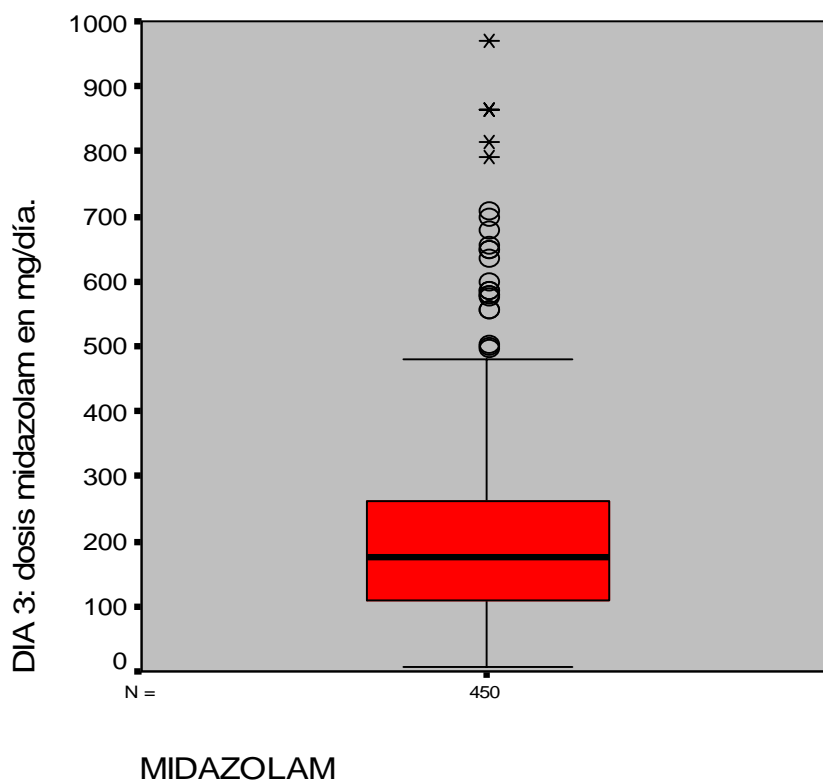


FIGURA 12. Necesidades de midazolam en el 3º día de sedación, expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil).

4.2.4. Necesidades de midazolam durante los 3 primeros días (caso-día de sedación).

Se analizan las necesidades de sedación durante los 3 primeros días de sedación, cada día se considera como un caso independiente. Durante 1781 días de sedación las necesidades medias fueron de 193 ± 124 mg día, con una mediana de 166 mg. El percentil 25 fue de 115 y el percentil 75 de 240. Se consideran “outliers” los pacientes que necesitaron más de 427 mg. (Figura 13). El 90% de los pacientes necesitó menos de 341 mg día. El 95% de los pacientes necesitó menos de 420 mg.

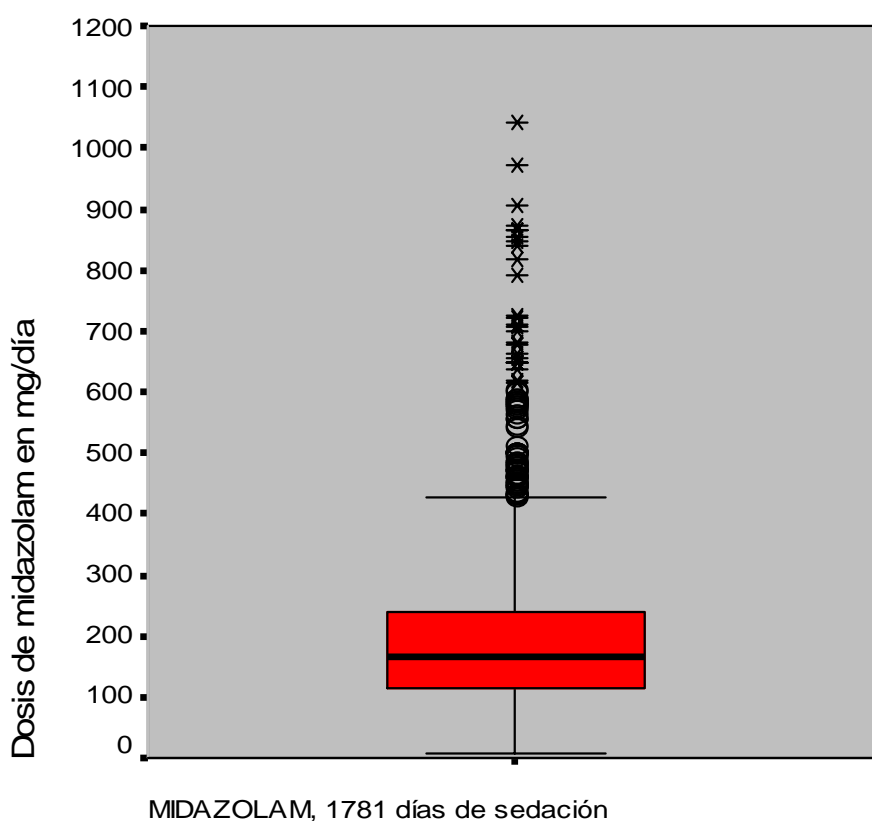
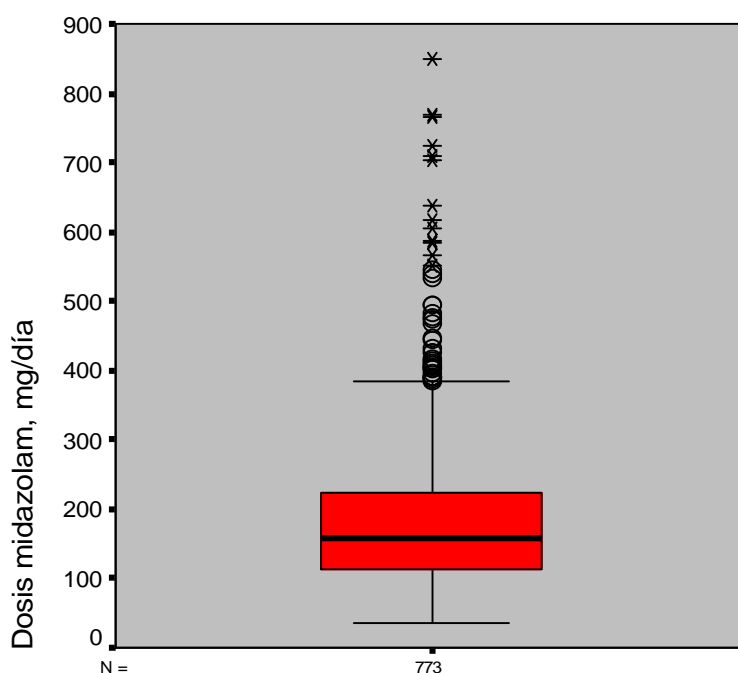


FIGURA 13. Necesidades de midazolam durante los 3 primeros días, expresada en diagrama de caja. Cada día de sedación se considera como un caso diferente. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil).

4.2.5. Necesidades de midazolam durante los 3 primeros días (caso-paciente sedado).

Se analizan las necesidades de sedación durante los 3 primeros días de sedación. Cada caso se considera como la dosis media de cada paciente recibida durante los tres primeros días. Los 773 pacientes estudiados necesitaron una media 184 ± 111 mg día, con una mediana de 158 mg. El percentil 25 fue de 114.5 y el percentil 75 de 223. Se consideran “outliers” los pacientes que necesitaron más de 386 mg día (Figura 14). El 90% de los pacientes necesitó menos de 320 mg día. El 95% de los pacientes necesitó menos de 390 mg.



MIDAZOLAM, dosis media de 3 días

FIGURA 14. Necesidades de midazolam durante los 3 primeros días, expresada en diagrama de caja. Cada caso es la media de las necesidades de los tres primeros días de sedación. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil

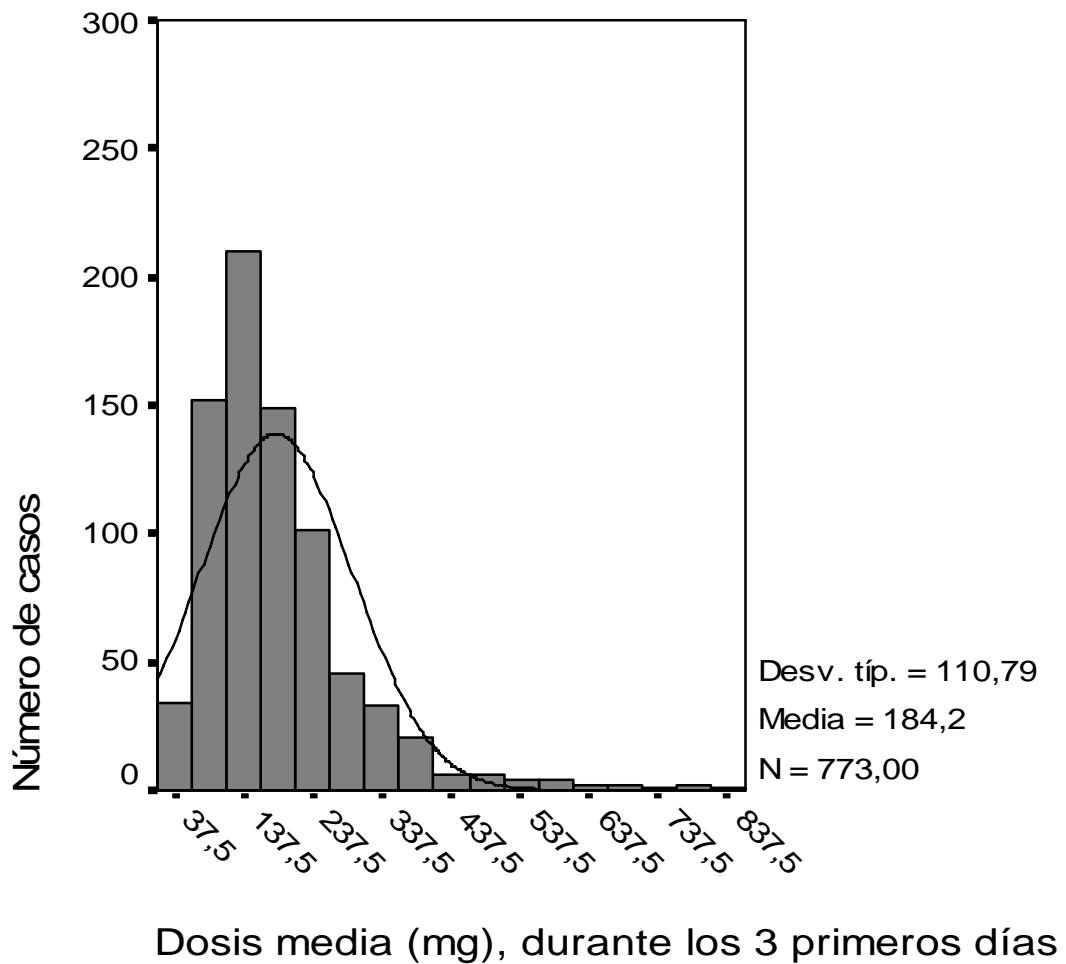


FIGURA 15. Histograma de distribución de las dosis medias de midazolam en mg/día. Cada caso es la media de las necesidades de los tres primeros días de sedación.

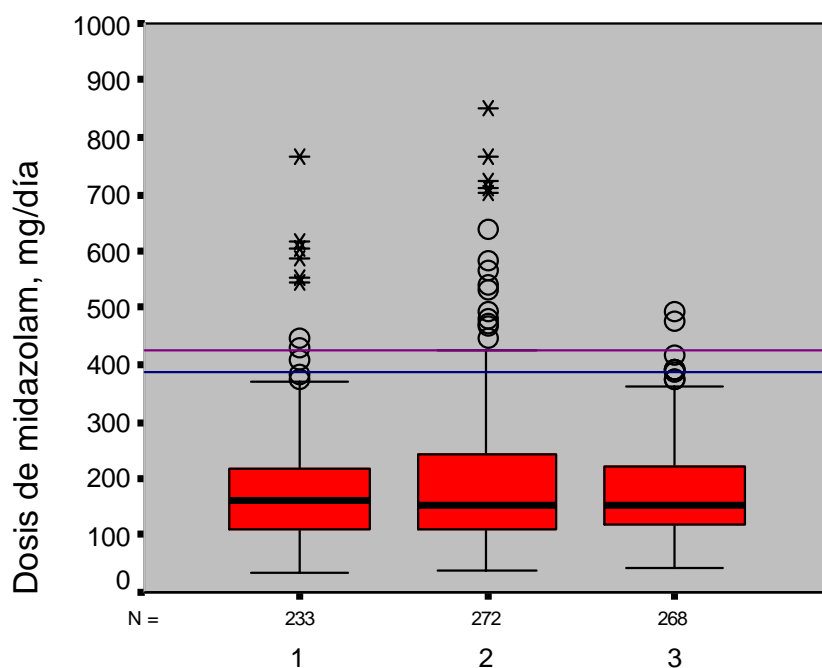
4.2.6 Resultados definición de fracaso terapéutico al midazolam.

Con las dosis previamente descritas y considerando como casos outliers los descritos como dosis media en mg/día en caso-día de sedación o en caso-paciente, pensamos que la dosis máxima de midazolam al día se debería establecer entre 386 y 427 mg/día, lo que supone para la población descrita de 73 Kg, una dosis de entre 0.22 a 0.23 mg/Kg/h. (Tabla 11)

MIDAZOLAM DOSIS mg/día	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Caso-día Dias 1,2,3	Caso-paciente Media D1,2,3
N ^a	773	558	450	1781	773
Media	177	201	211	193	184
DE	97	132	150	124	111
Mediana	154	169	174	166	158
Percentil 25	116	116	108	115	114
Percentil 50	154	169	174	166	158
Percentil 75	216	246	262	240	223
Percentil 90	288	360	405	341	320
Percentil 95	357	430	499	420	390
Outliers	366	441	493	427	386

TABLA 11. Resumen de las dosis administradas de midazolam en los días y casos descritos. En rojo se significan los valores que se consideran outliers.

Para comprobar si ha habido cambios importantes en las prácticas de uso de midazolam, durante el largo periodo de estudio, hemos realizado un estudio comparativo “post-hoc”, donde analizamos la dosis media diaria administrada en tres periodos de estudio. Se analiza los casos como caso-paciente sedado. Los periodos de estudio establecidos son del año 1993 al 1997, de 1998 al 2002 y a partir del año 2003. En los que no se encuentran diferencias significativas (Figura 16).



mg/día midazolam por periodos de años

Periodo 1:1993-97.

Periodo 2: 1997-2002. Periodo 3: 2003-07

FIGURA 16. Dosis de midazolam (mg/día) empleadas en 3 periodos distintos. Cada caso es la media de midazolam en los tres primeros días de sedación. Las líneas azul y violeta horizontales representan las dosis outliers previamente establecidas.

4.2.7. Incidencia de fracaso terapéutico al midazolam.

En este apartado se incluyen los 1083 pacientes que recibieron midazolam en algún momento de su estrategia de sedo-analgesia, de los que se excluyen 54 por datos perdidos y 14 por haber recibido midazolam por razones diferentes a las de sedación. De los 1015 pacientes valorados, el 17.3% (176 pacientes) tuvieron fracaso terapéutico al midazolam, con aparición en el día 5 ± 5 de sedación, con una mediana de aparición en el día 3.

El 36% de los casos de fracaso terapéutico (63 pacientes) se desarrolló en las primeras 48 horas de sedación, es decir se considera como fracaso terapéutico precoz y el 64% restante ocurrió durante el tratamiento continuado con midazolam (tolerancia).

En la figura 17 se muestra la incidencia diaria de desarrollo de fracaso terapéutico así como la incidencia acumulada. Aproximadamente en cada día de sedación se desarrolló un nuevo episodio de tolerancia en el 2% de los sedados, con picos de 4.5% y del 5% en los días 3º y 7º.

El desarrollo de fracaso terapéutico acumulado fue del 7.3 % en los dos primeros días, del 17% en el 5º día de sedación, del 24% tras 7 días de tratamiento, del 31% al 10º día y del 42% tras 15 días de sedación con midazolam.

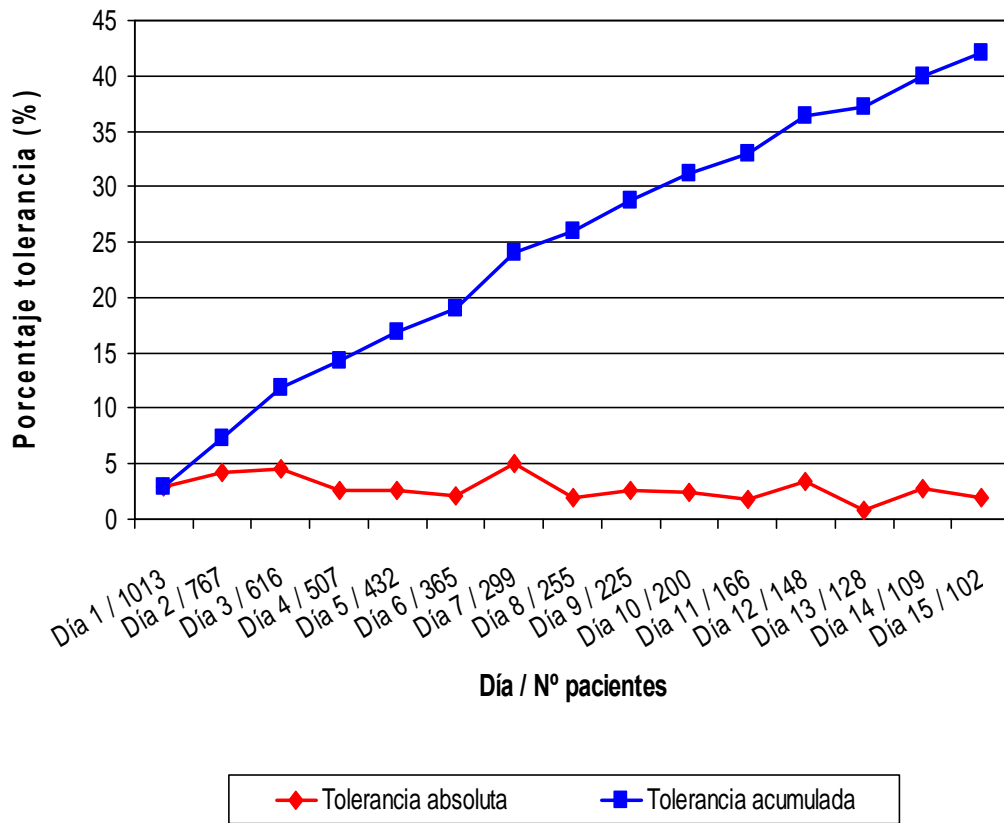


Figura 17. Incidencia absoluta y acumulada de fracaso terapéutico (precoz o tolerancia) al midazolam a lo largo de los días de tratamiento.

4.2.8. Factores asociados al fracaso terapéutico al midazolam.

Los pacientes que presentaron o desarrollaron fracaso terapéutico al midazolam, con respecto al grupo de pacientes que no la desarrollaron, fueron de forma estadísticamente significativa, más jóvenes ($p < 0.05$), predominantemente varones (< 0.05), fueron ingresados y ventilados más frecuentemente por causa respiratoria y tuvieron más horas de sedación con midazolam, más horas de ventilación mecánica y más días de ingreso en el SMI, ($p < 0.001$) (tabla 17). Para el análisis univariante se seleccionaron las variables de mayor interés clínico y se obtuvieron los siguientes resultados.

El sexo varón, con respecto mujer, supone un RR de 1.4 (1.02-1.86, IC 95%), $p = 0.03$, de presentar tolerancia (Tabla 12) (Figura 20).

Tabla de contingencia

			TOLERANCIA		Total
			SI	NO	
SEXO	MUJER	Recuento	50	309	359
		% de SEXO	13,9%	86,1%	100,0%
	HOMBRE	Recuento	126	530	656
		% de SEXO	19,2%	80,8%	100,0%
Total		Recuento	176	839	1015
		% de SEXO	17,3%	82,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,512 ^b	1	,034	,037
Corrección por continuidad ^a	4,152	1	,042	
Razón de verosimilitudes	4,639	1	,031	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	1015			

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 62,25.

TABLA 12. Tabla de contingencia, sexo-fracaso terapéutico al midazolam

La edad menor de 45 años, supone un RR de 2.1 (1.6-2.7, IC 95%), $p < 0.001$, de presentar tolerancia con respecto al tramo de edades comprendido entre 45-65 años y de 5.1 (3.4-5.7, IC 95%), $p < 0.001$, con respecto al tramo de edad de mayores de 65 años. El tramo de edad de entre 45-65 presenta un RR de presentar fracaso terapéutico de 2.4 (1.6-3.8, IC 95%), $p < 0.001$, con respecto al tramo de edad de mayores de 65 años. (Tabla 13) (Figura 21)

Tabla de contingencia

			TOLERANCIA		Total
			SI	NO	
EDAD3	≥65	Recuento	26	364	390
		% de EDAD3	6,7%	93,3%	100,0%
	45-65	Recuento	59	300	359
		% de EDAD3	16,4%	83,6%	100,0%
	<45	Recuento	91	175	266
		% de EDAD3	34,2%	65,8%	100,0%
Total	Recuento	176	839	1015	
	% de EDAD3	17,3%	82,7%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	84,022 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	82,687	2	,000
Asociación lineal por lineal	81,380	1	,000
N de casos válidos	1015		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 46,12.

TABLA 13. Tabla de contingencia, edad-fracaso terapéutico al midazolam.

La necesidad de ventilación por insuficiencia respiratoria supone un RR de 2.8 (2.1-3.9, IC 95%), $p < 0.001$, de presentar fracaso de un con respecto al de otras causas de ventilación mecánica. (Tabla 14) (Figuras 18,19)

Tabla de contingencia

			TOLERANCIA		Total
			SI	NO	
RESPIRATORIO	NO	Recuento	37	400	437
		% de RESPIRATORIO	8,5%	91,5%	100,0%
	SI	Recuento	139	439	578
		% de RESPIRATORIO	24,0%	76,0%	100,0%
Total		Recuento	176	839	1015
		% de RESPIRATORIO	17,3%	82,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	42,153 ^b	1	,000	
Corrección por continuidad	41,073	1	,000	
Razón de verosimilitudes	45,132	1	,000	
Estadístico exacto de Fisher				,000
N de casos válidos	1015			

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 75,78.

TABLA 14. Tabla de contingencia, ventilación por insuficiencia respiratoria aguda-fracaso terapéutico al midazolam

La administración de midazolam durante 5 o más días supone un RR del 7.4 (5.1-10.8 IC 95%), $p < 0.000$, de presentar fracaso con respecto a la administración de menos de 5 días. (Tabla 15)

Tabla de contingencia

			TOLERANCIA		Total
			SI	NO	
DIASMDZ2	<5	Recuento	29	581	610
		% de DIASMDZ2	4,8%	95,2%	100,0%
	>=5	Recuento	146	254	400
		% de DIASMDZ2	36,5%	63,5%	100,0%
Total	Recuento	175	835	1010	
	% de DIASMDZ2	17,3%	82,7%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	169,966 ^b	1	,000	,000
Corrección por continuidad	167,757	1	,000	
Razón de verosimilitudes	173,010	1	,000	
Estadístico exacto de Fisher				
N de casos válidos	1010			

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 69,31.

TABLA 15. Tabla de contingencia, días de administración midazolam-fracaso terapéutico al midazolam

En el análisis multivariante los 5 factores seleccionados fueron predictores de desarrollo de fallo terapéutico al midazolam. (Tabla 16)

Variables en la ecuación

	B	Sig.	RR	I.C. 95,0% para RR	
				Inferior	Superior
SEXO V/M	,470	,031	1,600	1,045	2,450
EDAD 45-65 / >65	1,029	,000	2,798	1,657	4,724
EDAD <45 / >65	2,347	,000	10,456	6,102	17,918
RESPIRATORIO SI /NO	1,064	,000	2,897	1,839	4,562
DIAS_MDZ >=5 / <5	2,414	,000	11,182	7,075	17,674
Constante	-5,206	,000	,005		

Variables en la ecuación

	B	Sig.	RR	I.C. 95,0% para RR	
				Inferior	Superior
SEXO V/M	,470	,031	1,60	1,05	2,45
EDAD 45-65 / >65	1,029	,000	2,80	1,66	4,72
EDAD <45 / >65	2,347	,000	10,46	6,10	17,92
RESPIRATORIO SI /NO	1,064	,000	2,90	1,84	4,56
DIAS_MDZ >=5 / <5	2,414	,000	11,18	7,08	17,67
Constante	-5,206	,000	,005		

TABLA 16. Análisis multivariante factores asociados al desarrollo de fracaso terapéutico.

Nuestro análisis multivariante se ha realizado únicamente con fines de valorar el peso independiente de cada variable en la posibilidad de desarrollo de tolerancia. Sin embargo, también podríamos realizar un modelo estimativo de la posibilidad de desarrollo de tolerancia en cada paciente en particular. Dicho modelo estimativo, podría ser definido con la fórmula de regresión

logística, descrita posteriormente y que en nuestro caso podría estimar el riesgo de tolerancia hasta en el 77% de los casos (70,8-80, IC 95%).

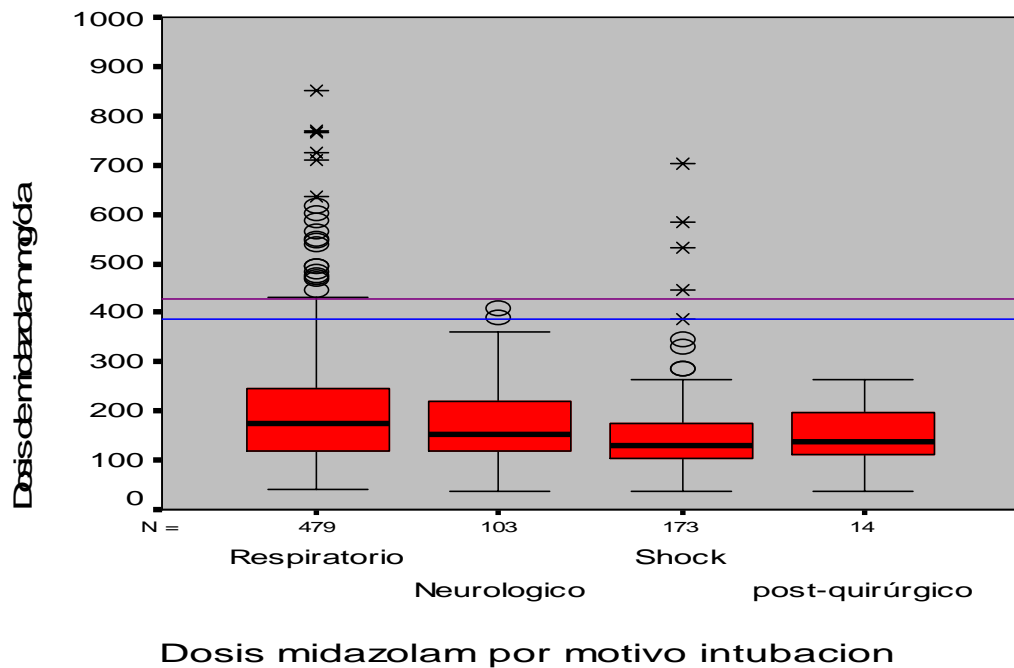
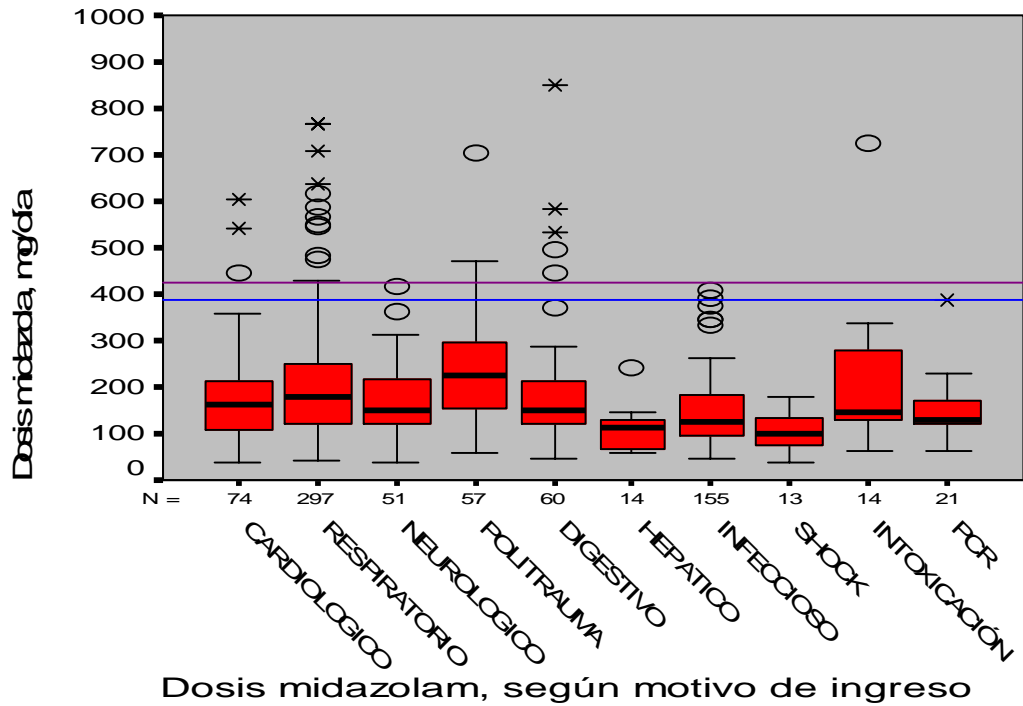
$$P = \frac{e^z}{1 + e^z}$$

$z = \text{constante} + 0.47(\text{sexo masculino}) + 1.03(\text{edad } 45-65) + 1.06(\text{ventilación por causa respiratoria}) + 2.41(\text{midazolam mas de 5 días})$.

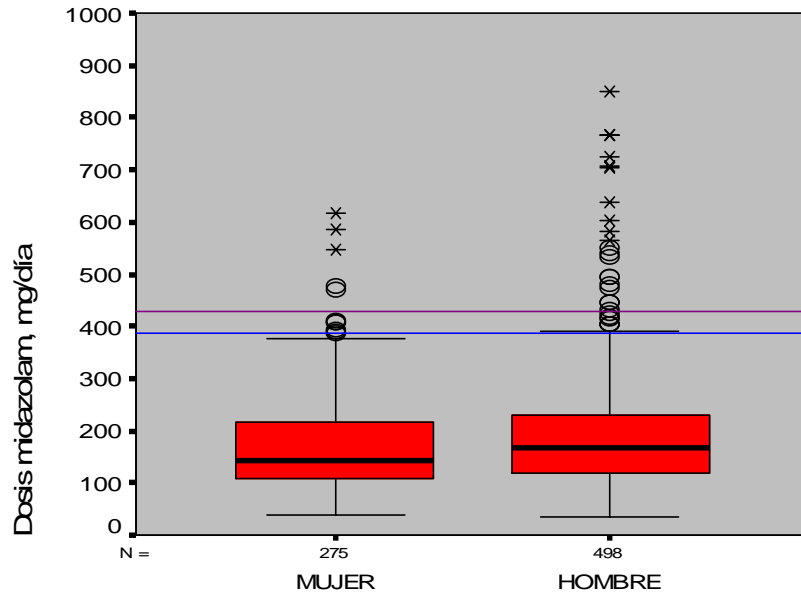
$z = \text{constante} + 0.47(\text{sexo masculino}) + 2,34(\text{edad } <45) + 1.06(\text{ventilación por causa respiratoria}) + 2.41(\text{midazolam mas de 5 días})$.

PACIENTES SEDADOS CON MIDAZOLAM	Sin fracaso al midazolam	Con fracaso al midazolam	P
Número	839	176	
Edad	58 ± 17	45 ± 16	P<0.05
Sexo % ♂	63 %	72 %	P<0.05
Peso			
Apache II	27 ± 8	23 ± 7 (22)	
Motivo ingreso			
- Neurológico	11.7 %	4.5 %	P<0.01
- Respiratorio	30.9 %	51.1 %	
- Politraumatismo	8.2 %	17.6 %	
- Infeccioso	19.7 %	9.7 %	
- PCR	4 %	1.1%	
- Cardiológico	9.2 %	6.3 %	
- Digestivo	7.5 %	5.7 %	
- Intoxicación	2.1 %	2.8 %	
- Postquirúrgico	0.7 %	0.6 %	
- Hepático	2.3 %	0 %	
- Shock	1.7 %	0 %	
- Otras	1.8 %	0.6 %	
Causa ventilación			
- Neurológica	22.4 %	10.2 %	P<0.01
- Respiratoria	52.3 %	79 %	
- Shock	22.6 %	10.8 %	
- Postoperatorio	1.9 %	0 %	
- Electiva	0.1 %	0 %	
- PCR	0.5 %	0 %	
Horas ventilación	217 ± 256 (140)	432 ± 327 (432)	P<0.01
Horas sedación	152 ± 160 (104)	384 ± 275 (302)	P<0.01
Horas sed midazolam	102 ± 130 (60)	316 ± 244 (243)	P<0.01
Días estancia SMI	16 ± 16 (11)	28 ± 22 (21)	P<0.01
Exitus %	50.4 %	35 %	

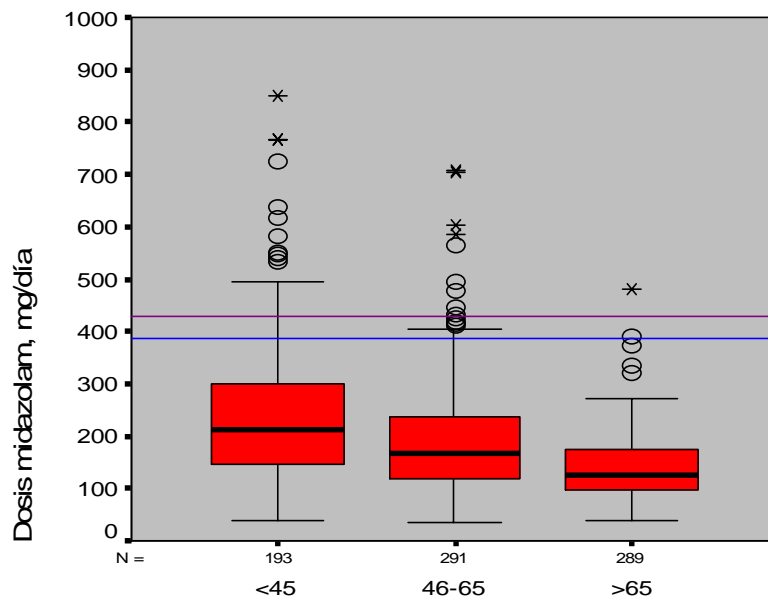
TABLA 17. Descripción pacientes sedados con midazolam de acuerdo a desarrollo o no de fracaso terapéutico.



Figuras 18,19. Dosis media de midazolam durante los tres primeros días de sedación, en la parte superior dosis según motivo de ingreso y en la parte inferior según motivo de IOT. Las líneas azul y violeta horizontales delimitan las dosis outliers previamente establecidas. Los puntos y asteriscos representan los casos outliers



Dosis midazolam por sexo



Dosis por tramos de edades

Figuras 20,21. Dosis media de midazolam durante los tres primeros días de sedación, en la parte superior dosis según sexo y en la parte inferior según edad (en tres tramos). Las líneas azul y violeta horizontales delimitan las dosis outliers previamente establecidas . Los puntos y asteriscos representan los casos outliers

Los pacientes ventilados por SDRA tuvieron, con significancia estadística $p < 0.01$, una mayor incidencia de tolerancia (29% de los casos) que los que no desarrollaron SDRA. Los pacientes que desarrollaron fracaso multiorgánico (FMO) tuvieron mayor incidencia de tolerancia que los que no la desarrollaron pero sin significación estadística (19.7% vs 15.8%) (Tabla 18).

Los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal o hepática, durante la sedación con midazolam, tuvieron una menor incidencia de tolerancia (15% y 14.5% respectivamente) pero estadísticamente no diferente que la de aquellos pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal o hepática (19.6% y 18.6% respectivamente) (Tablas 19,20).

PACIENTES SEDADOS CON MIDAZOLAM	Con SDRA	Sin SDRA	P
Número	376	639	
Edad	53 ± 17	57 ± 17	
Sexo % ♂	62 %	66 %	
Apache II	27 ± 7	25 ± 8	
Horas ventilación	312 ± 293 (228)	220 ± 272 (138)	P<001
Horas sedación	262 ± 244 (208)	151 ± 166 (103)	
Horas sed midazolam	212 ± 218 (144)	96 ± 126 (53)	P<001
Dosis de midazolam mg/día, tres primeros días	211 ± 125 (182)	171 ± 96 (146)	
Presencia de tolerancia	29 %	10 %	P<001
Días estancia SMI	21 ± 20 (15)	16 ± 17 (11)	
Exitus %	57 %	42 %	

Tabla 18. Incidencia de tolerancia y característicos de los pacientes que tuvieron o desarrollaron SDRA durante la sedación con midazolam.

PACIENTES SEDADOS CON MIDAZOLAM	Con FRA	Sin FRA	P
Número	471	544	
Edad	58 ± 16	54 ± 18	
Sexo % ♂	65 %	64 %	
Apache II	29 ± 7	23 ± 6	
Horas ventilación	246 ± 260 (168)	261 ± 303 (168)	
Horas sedación	193 ± 212 (130)	193 ± 200 (136)	
Horas sed midazolam	147 ± 184 (80)	134 ± 168 (72)	
Dosis de midazolam mg/día, tres primeros días.	168 ± 103 (144)	204 ± 114 (180)	
Presencia de tolerancia	15 %	19.7 %	
Días estancia SMI	16 ± 17 (11)	19 ± 19 (14)	
Exitus %	67 %	31 %	

PACIENTES SEDADOS CON MIDAZOLAM	Con fallo hepático	Sin fallo hepático	P
Número	292	710	
Edad	54 ± 16	57 ± 17	
Sexo % ♂	64.4 %	64.5 %	
Peso			
Apache II	30 ± 8	25 ± 7	
Horas ventilación	247 ± 272 (163)	258 ± 288 (168)	
Horas sedación	199 ± 232 (120)	190 ± 194 (139)	
Horas sed midazolam	160 ± 213 (76)	131 ± 158 (75)	
Dosis de midazolam mg/día, tres primeros días	174 ± 207 (144)	192 ± 111 (170)	
Presencia de tolerancia	14.4 %	18.7 %	
Días estancia SMI	16 ± 17 (10)	19 ± 18	
Exitus %	70%	39 %	

Tablas 19,20. Incidencia de tolerancia y características de los pacientes que tuvieron o desarrollaron FRA o hepático durante la sedación con midazolam.

4.3. Fracaso terapéutico al propofol.

En este apartado se incluyen los 1696 pacientes que recibieron propofol como estrategia inicial de sedación. El propofol se administró durante 69 ± 91 horas, lo que supone 102.462 horas de sedación evaluadas.

Se excluyen del análisis 230 casos por pérdida de datos. Estos casos suponen 2049 horas de sedación, es decir una pérdida del 2% del total de horas de sedación. El 53.5 % de los pacientes con datos perdidos recibieron sedación durante un periodo menor a 5 horas. Otros 6 pacientes se excluyen por haber recibido propofol con objetivos distintos a los de sedación (figura 9).

De los 1460 casos analizados, 369 recibieron propofol al 1% y 1091 al 2%. El 78.6% %, es decir 1148, recibieron propofol como único fármaco sedante durante toda la estrategia de sedación y 312 recibieron otros fármacos en algún momento posterior al propofol, en especial midazolam en 212 casos y tiopental en 45.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 10. En resumen se trata de una población de 54 ± 18 años, predominantemente varones (64.5%), con un alto índice de gravedad, Apache II de 22 ± 8 , y cuyas principales causas de ingreso fueron las de origen neurológico (36.2%), tras politraumatismo (18.5%) y respiratorio (16.9%). El motivo de su intubación y ventilación mecánica fue principalmente por razones neurológicas (52.1%) y respiratorias en el 27.5% de los casos, la ventilación mecánica se prolongó una media de 136 ± 185 horas y el propofol se administró una media de 69 ± 91 horas. La estancia en el SMI fue 12.7 ± 13 días con una mortalidad del 26.4%.

4.3.1 Necesidades de propofol en el 1º día de sedación

Durante el primer día de sedación, los 369 pacientes estudiados que recibieron propofol al 1% necesitaron una media 158 ± 76 mg/h, con una mediana de 150 mg/h. El percentil 25 fue de 100 mg/h y el percentil 75 de 200 mg/h. Los 1091 pacientes estudiados que recibieron propofol al 2% necesitaron una media 171 ± 71 mg/h, con una mediana de 160 mg/h. El percentil 25 fue de 120 y el percentil 75 de 200, (Figura 22).

El 90% de los pacientes sedados con P1% necesitó menos de 250 mg/h y el 95% menos de 300 mg/h. El 90% de los pacientes sedados con P2% necesitó menos de 280 mg/h y el 95% menos de 300 mg/h.

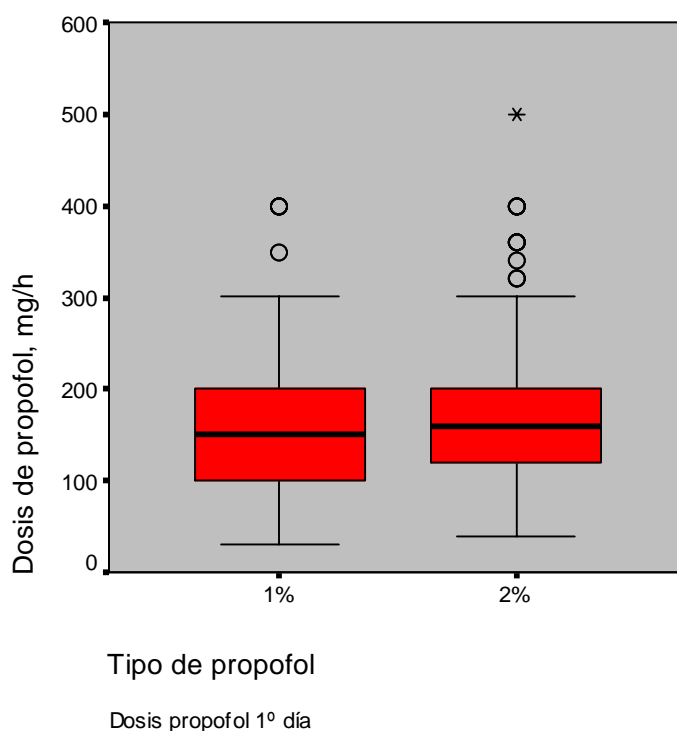


FIGURA 22. Necesidades de propofol en el 1º día de sedación, expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil).

4.2.2 Necesidades de propofol en el 2º día de sedación

Durante el segundo día de sedación, los 202 pacientes estudiados que recibieron propofol al 1% necesitaron una media 173 ± 80 mg/h, con una mediana de 150 mg/h. El percentil 25 fue de 100 y el percentil 75 de 220. Los 557 pacientes estudiados que recibieron propofol al 2% necesitaron una media 165 ± 72 mg/h, con una mediana de 160 mg/h. El percentil 25 fue de 100 y el percentil 75 de 200 mg/h (Figura 23).

El 90% de los pacientes sedados con P1% necesitó menos de 300 mg/h y el del 95% menos de 300 mg/h. El 90% de los pacientes sedados con P2% necesitó menos de 260 mg y el 95% menos de 300 mg/h.

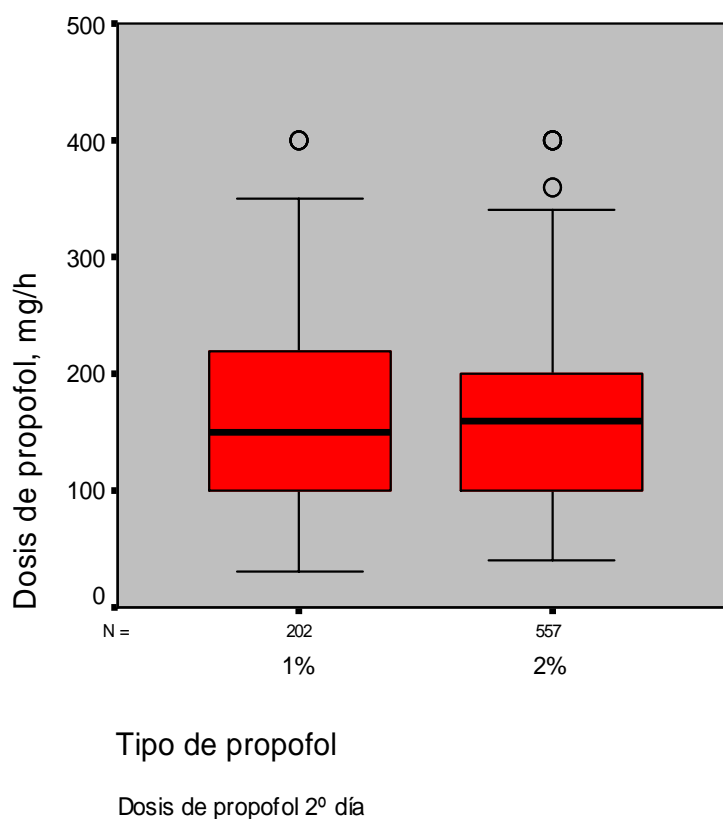


FIGURA 23. Necesidades de propofol en el 2º día de sedación, expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil)

4.2.3. Necesidades de propofol en el 3º día de sedación

Durante el tercer día de sedación, los 131 pacientes estudiados que recibieron propofol al 1% necesitaron una media 162 ± 74 mg/h, con una mediana de 150 mg/h. El percentil 25 fue de 100 y el percentil 75 de 200. Los 407 pacientes estudiados que recibieron propofol al 2% necesitaron una media 157 ± 70 mg/h, con una mediana de 160 mg/h. El percentil 25 fue de 100 y el percentil 75 de 200 mg/h (figura 24).

El 90% de los pacientes sedados con P1% necesitó menos de 250 mg/h y el 95% menos de 300 mg/h. El 90% de los pacientes sedados con P2% necesitó menos de 240 mg y el 95% menos de 300 mg/h

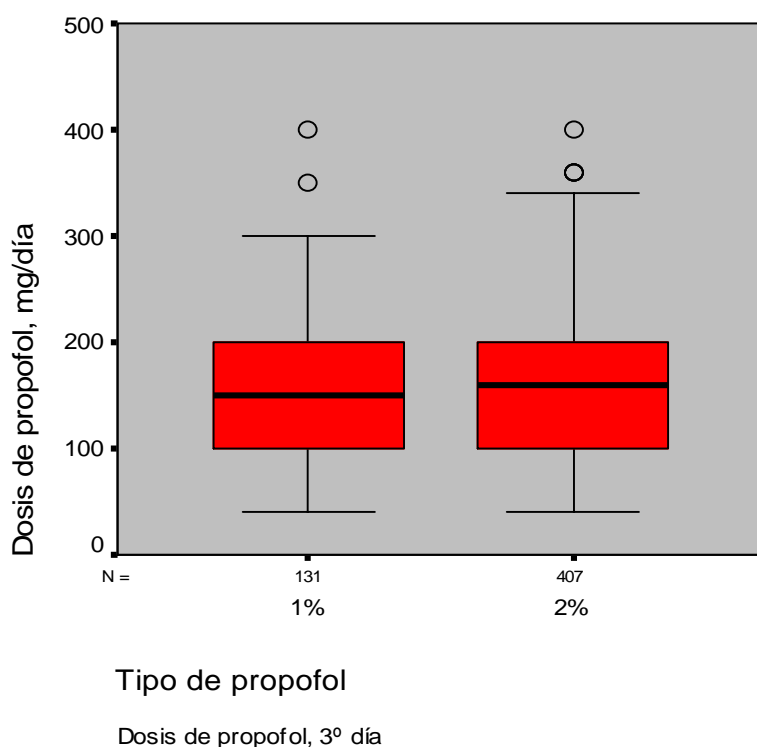


FIGURA 24. Necesidades de propofol en el 3º día de sedación, expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil.

4.2.4 Necesidades de propofol durante los 3 primeros días (caso-día de sedación).

Se analizan las necesidades de sedación durante los 3 primeros días de sedación, cada día se considera como un caso diferente.

Durante 702 días de sedación con P 1% las necesidades medias fueron de 163 ± 77 mg/h, con una mediana de 150 mg/h. El percentil 25 fue de 100 y el percentil 75 de 200. Se consideran “outliers” los pacientes que necesitaron más de 350 mg/h (Figura 25).

Durante 2042 días de sedación con P 2% las necesidades medias fueron de 167 ± 71 mg/h, con una mediana de 160 mg/h. El percentil 25 fue de 100 y el percentil 75 de 200. Se consideran “outliers” los pacientes que necesitaron más de 350 mg/h (Figura 26).

El 90% de los pacientes sedados con propofol al 1% necesitó menos de 250 mg/h. El 95% de los pacientes necesitó menos de 300 mg.

El 90% de los pacientes sedado con propofol al 2% necesitó menos de 260 mg/h. El 95% de los pacientes necesitó menos de 300 mg.

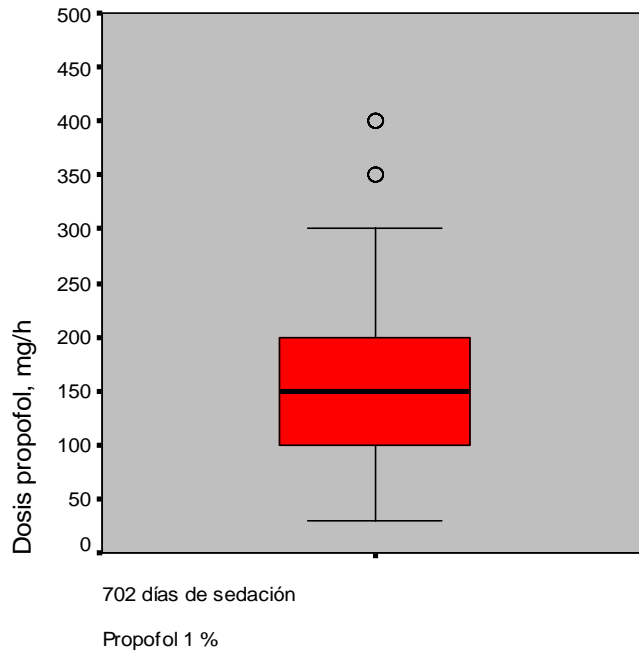


FIGURA 25. Necesidades de propofol al 1%. Cada caso es un día de sedación con propofol (caso-día). Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil)

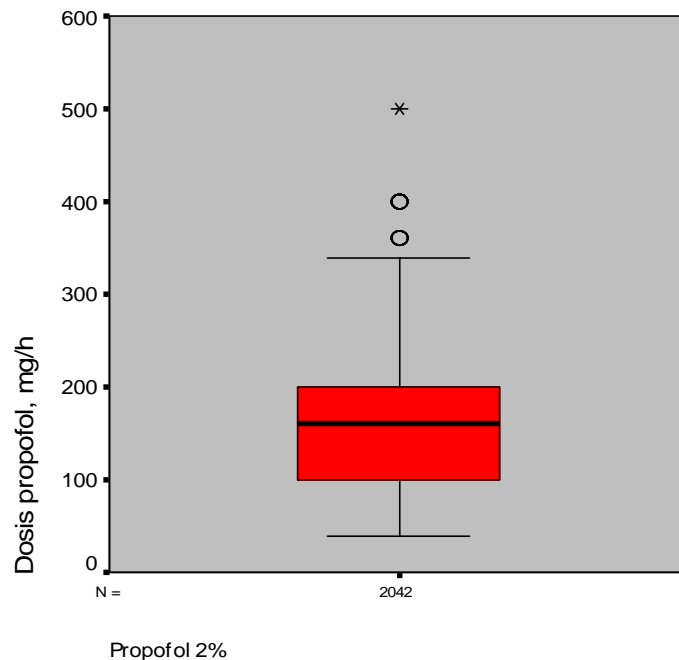


FIGURA 26. Necesidades de propofol al 2%. Cada caso es un día de sedación con propofol (caso-día). Los puntos y asteriscos son casos outliers (por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil).

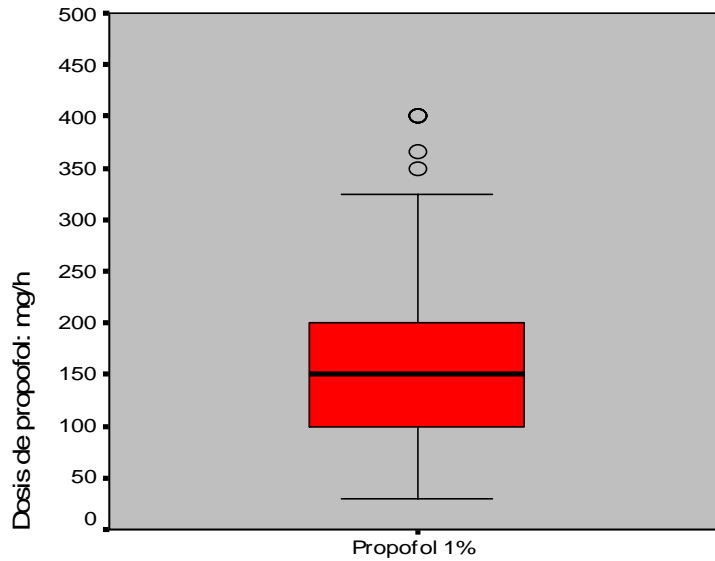
4.2.5 Necesidades de propofol durante los 3 primeros días (caso-paciente sedado).

Se analizan las necesidades de sedación durante los 3 primeros días de sedación. Cada caso se considera como la dosis media de cada paciente recibida durante los tres primeros días. Los 369 pacientes estudiados que recibieron propofol al 1% necesitaron una media 159 ± 74 mg/h, con una mediana de 150 mg/h. El percentil 25 fue de 100 mg/h y el percentil 75 de 200 mg/h. Se consideran “outliers” los pacientes que necesitaron más de 350 mg/h (Figura 27).

Los 1091 pacientes estudiados que recibieron propofol al 2% necesitaron una media 169 ± 69 mg/h, con una mediana de 160 mg/h. El percentil 25 fue de 113 y el percentil 75 de 207. Se consideran “outliers” los pacientes que necesitaron más de 348 mg/h (Figura 28).

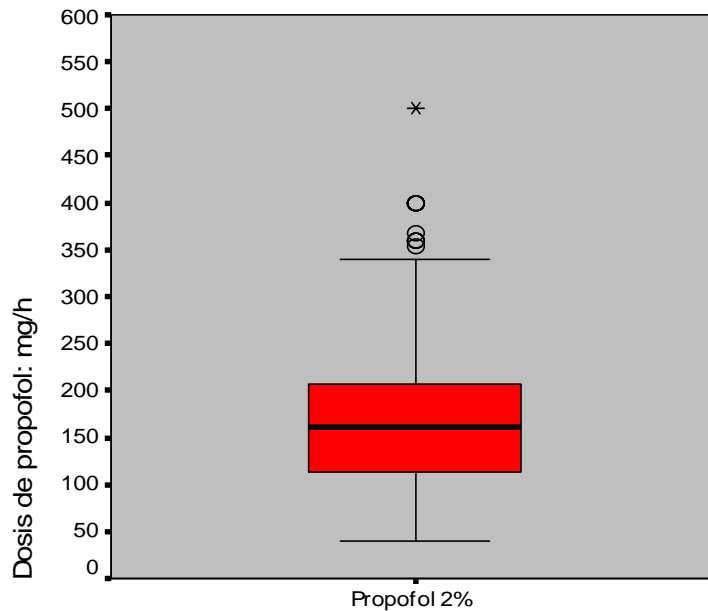
El 90% de los pacientes sedados con P1% necesitó menos de 250 mg/h y el 95% menos de 300 mg/h.

El 90% de los pacientes sedados con P2% necesitó menos de 260 mg/h y el 95% menos de 300 mg/h.



369 casos

FIGURA 27. Necesidades medias de propofol al 1% durante los 3 primeros días (caso-paciente), expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers, por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil



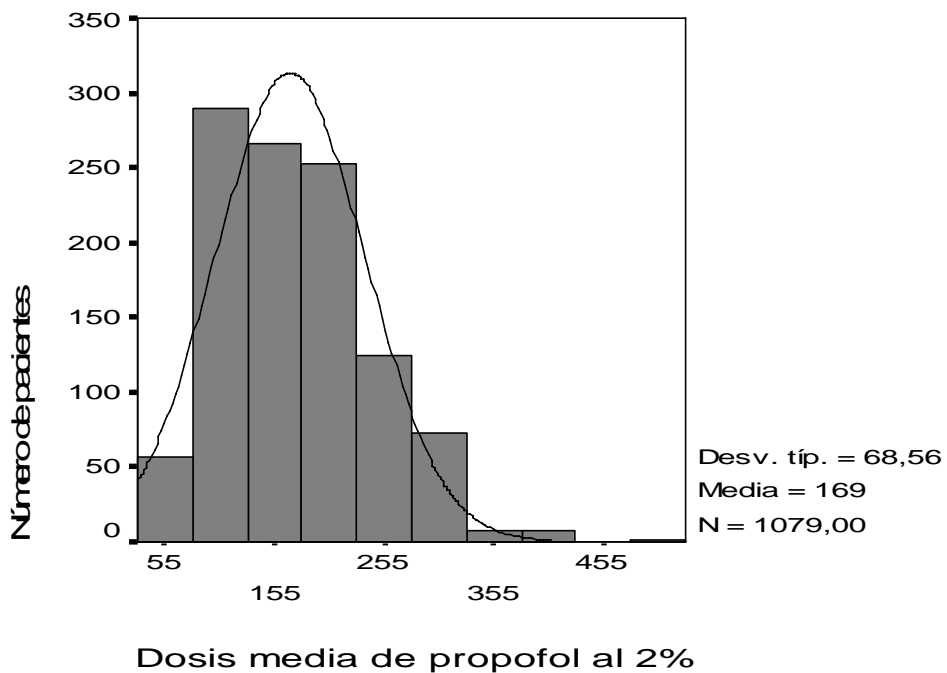
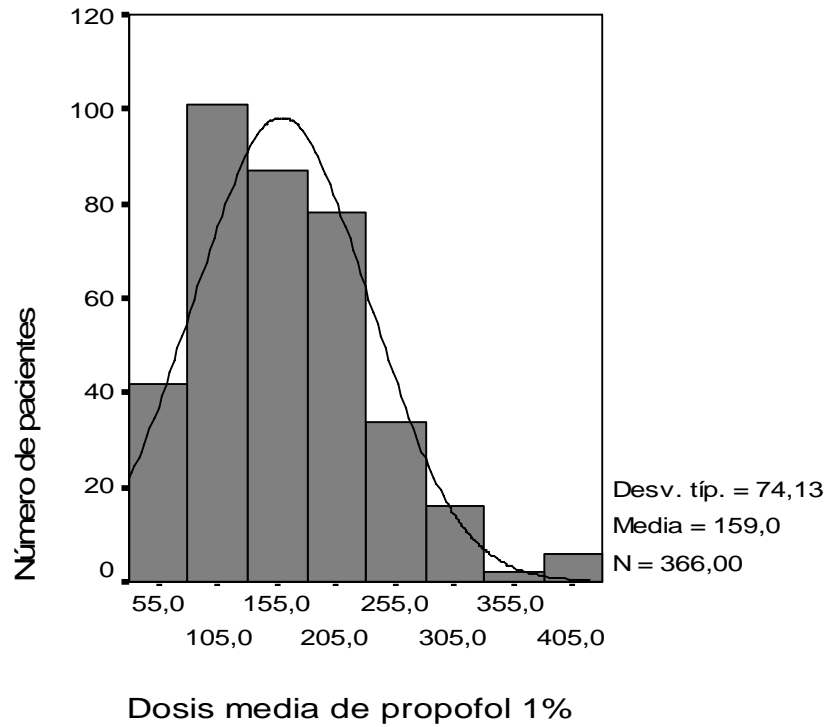
1091 casos

FIGURA 28. Necesidades medias de propofol al 2% durante los 3 primeros días (caso-paciente), expresada en diagrama de caja. Los puntos y asteriscos son casos outliers, por encima de 1.5 o 2 veces, respectivamente, la diferencia intercuartil

PROPOFOL 1% (dosis mg/h)	Día 1	Día 2	Día 3	Caso-día Días 1,2,3	Caso-paciente Media Días 1,2,3
N^a	369	202	131	702	369
Media	158	173	162	163	159
DE	76	80	74	77	74
Mediana	150	150	150	150	150
Percentil 25	100	100	100	100	100
Percentil 50	150	150	150	150	150
Percentil 75	200	220	200	200	200
Percentil 90	250	300	250	250	250
Percentil 95	300	300	300	300	300
Outliers	350	400	350	350	350

PROPOFOL 2% (dosis mg/h)	Día 1	Día 2	Día 3	Caso día Días 1,2,3	Caso-paciente Media Días 1,2,3
N^a	1091	557	407	2042	1091
Media	171	165	157	167	169
DE	71	72	70	71	69
Mediana	160	160	160	160	160
Percentil 25	120	100	100	100	113
Percentil 50	160	160	160	160	160
Percentil 75	200	200	200	200	207
Percentil 90	280	260	240	260	260
Percentil 95	300	300	300	300	300
Outliers	320	350	350	350	348

TABLA 21,22. Resumen de las dosis administradas de propofol al 1%, tabla superior, y propofol al 2%, tabla inferior, en los días y casos descritos. En rojo se significan los valores que se consideran outliers.

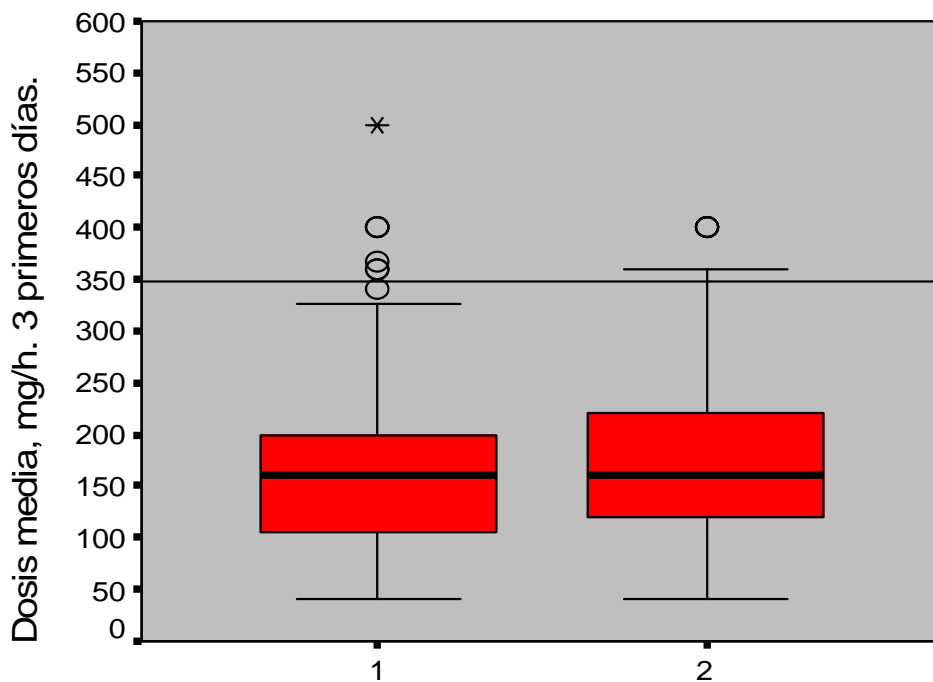


FIGURAS 29 y 30. Histograma de distribución de las dosis medias de propofol en mg/hora (propofol al 1% parte superior, propofol al 2% parte inferior). Cada caso es la dosis media de hasta los tres primeros días de sedación.

4.2.6 Resultados definición de fracaso terapéutico al propofol

Con las dosis previamente descritas y considerando como casos outliers los descritos como dosis media en mg/día en caso-día de sedación o en caso-paciente, pensamos que las dosis máxima de propofol, independientemente de su concentración (1% o 2%), **se debería establecer en 350 mg/h, lo que supone para la población descrita de 74 Kg, una dosis de 4.7 mg/Kg/h.** **(Tablas 21,22)**

Desde el año 2001 surgieron publicaciones que alertaban de una posible toxicidad del propofol en adultos (Síndrome de infusión del propofol) cuando se superaban dosis 5 mg/Kg/h. Para comprobar si este hecho ha influido en las prácticas de administración, hemos realizado un estudio comparativo “post-hoc” de las dosis administradas de propofol al 2% en los periodos 1997-2000 o a partir del 2001, sin que hayamos encontrado diferencias significativas (Figura 31).



Propofol 2%. Dosis por años

1= Periodo 1997-2001

2= Periodo 2001-2007

Figura 31. Dosis comparativa de propofol al 2% en 2 periodos, antes y después de la descripción del Síndrome de infusión al propofol

4.2.7. Incidencia de fracaso terapéutico al propofol.

En este apartado se incluyen los 1460 pacientes que recibieron propofol como estrategia inicial de sedación. El 3.7 %, 54 pacientes, cumplieron el diagnóstico de fracaso terapéutico, 16 al propofol al 1% (4.3 % incidencia) y 38 al propofol al 2% (3.5% de incidencia). Las características de los pacientes que presentaron o no tolerancia se describen en la tabla 27.

La mediana de aparición del fracaso terapéutico fue en el día 1, con una media de 2 ± 2 . El 61% de los casos (33), se desarrolló en el 1º día y el 15 % (8) en el día 2, lo que supone que el 76% de los casos de fracaso terapéutico fueron por fracaso terapéutico precoz.

La incidencia absoluta de fracaso fue del 3.2% en las primeras 48 horas y de entre un 0.45 a un 0.79% en cada día posterior, con un pico de incidencia (1.42%) en el día 8º de sedación. En nuestra serie de pacientes no hemos detectado ningún nuevo caso de tolerancia a partir del 8º día de sedación. La incidencia acumulada en el 8º día de sedación fue del 7.7%. (Figura 32)

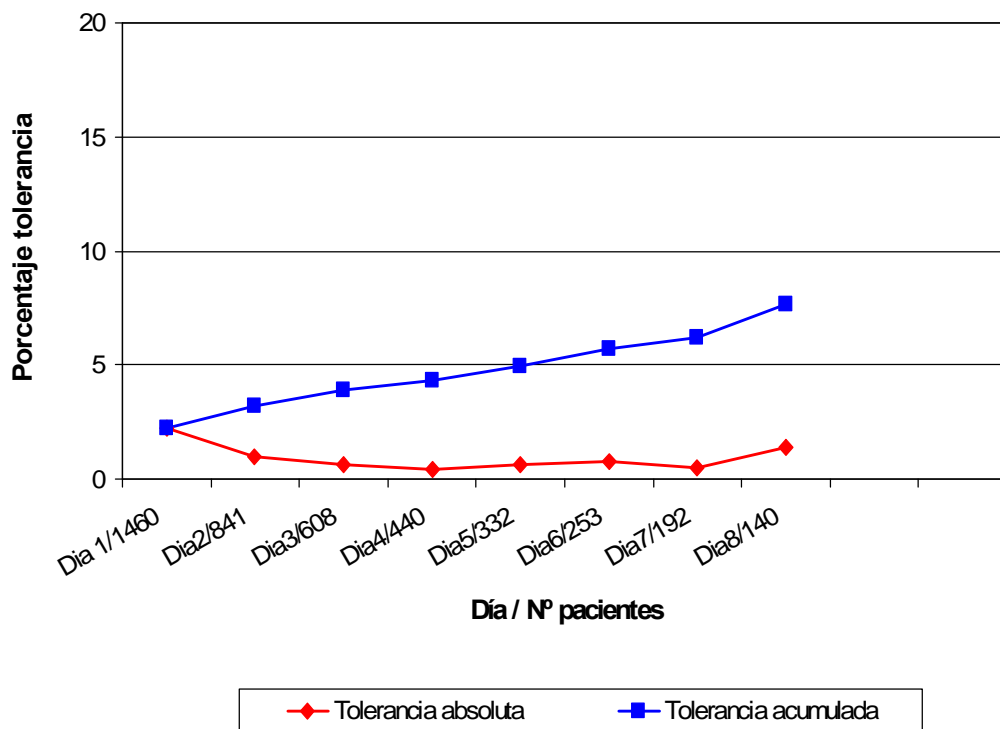


FIGURA 32. Incidencia absoluta y acumulada de fracaso terapéutico (precoz o tolerancia) al propofol a lo largo de los días de tratamiento.

4.2.8 Factores asociados al fracaso terapéutico al midazolam.

Los pacientes que presentaron o desarrollaron fracaso terapéutico al propofol, con respecto al grupo de pacientes que no la desarrollaron, fueron de forma estadísticamente significativa, mas jóvenes ($p < 0.01$), predominantemente varones (< 0.01) y fueron ingresados tras sufrir un politraumatismo (tabla 27) (figuras 33-35). Para el análisis univariante se seleccionaron las variables de mayor interés clínico y se obtuvieron los siguientes resultados.

El sexo varón, con respecto mujer, supone un RR de 1.4 (1.02-1.86 IC 95%), $p = 0.03$, de presentar tolerancia (tabla 23).

Tabla de contingencia

			tolerancia pro		Total
			no	si	
SEXO	MUJER	Recuento	510	8	518
		% de tolerancia pro	36,3%	14,8%	35,5%
	HOMBRE	Recuento	896	46	942
		% de tolerancia pro	63,7%	85,2%	64,5%
Total		Recuento	1406	54	1460
		% de tolerancia pro	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,460 ^b	1	,001		
Corrección por continuidad	9,544	1	,002		
Razón de verosimilitudes	11,974	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,001	,001
Asociación lineal por lineal	10,453	1	,001		
N de casos válidos	1460				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 19,16.

TABLA 23. Tabla de contingencia, sexo-fracaso terapéutico al propofol

La edad menor de 45 años supone un RR de 5.2 (2.9-9.0), $p < 0.001$, de presentar fracaso terapéutico con respecto a los mayores de 45 años (tabla 24).

Tabla de contingencia edad45 * tolerancia pro

			tolerancia pro		Total
			no	si	
edad45	>46	Recuento	980	16	996
		% de edad45	98,4%	1,6%	100,0%
	<45	Recuento	426	38	464
		% de edad45	91,8%	8,2%	100,0%
Total		Recuento	1406	54	1460
		% de edad45	96,3%	3,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38,515 ^b	,000	
Corrección por continuidad	36,689	,000	
Razón de verosimilitudes	35,163	,000	
Estadístico exacto de Fisher			,000
N de casos válidos	1460		

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 17,16.

TABLA 24. Tabla de contingencia, edad-fracaso terapéutico al propofol

El ingreso por causa de politraumatismo supone un RR 2.9 (1.7-4.9, IC 95%), $p < 0.01$, de presentar fracaso terapéutico con respecto al ingreso por otras causas (tabla 25).

Tabla de contingencia

			tolerancia pro		Total
			no	si	
politrauma	no	Recuento	1158	32	1190
		% de politrauma	97,3%	2,7%	100,0%
	si	Recuento	248	22	270
		% de politrauma	91,9%	8,1%	100,0%
Total	Recuento		1406	54	1460
	% de politrauma		96,3%	3,7%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,413 ^b	1	,000		
Corrección por continuidad ^a	16,912	1	,000		
Razón de verosimilitudes	15,041	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	18,400	1	,000		
N de casos válidos	1460				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,99.

TABLA 25. Tabla de contingencia, motivo de ingreso por politraumatismo-fracaso terapéutico al propofol

En el análisis multivariante de los factores seleccionados, el motivo de ingreso por politraumatismo perdió significancia, al estar estrechamente relacionado con la edad. En la tabla 26 se especifica el peso de cada variable en la posibilidad de desarrollar fracaso terapéutico al propofol.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Paso 1 ^a politraumatismo	,342	,317	,282	1,407	,755	2,622
sexo(1)	1,160	,397	,003	3,190	1,466	6,941
edad45(1)	1,597	,329	,000	4,940	2,590	9,421
Constante	-5,034	,418	,000	,007		

a.Variable(s) introducida(s) en el paso 1: politrauma, sexo, edad45.

TABLA 26. Análisis multivariante factores asociados al desarrollo de fracaso terapéutico al propofol.

PACIENTES SEDADOS CON PROPOFOL	Sin fracaso al propofol	Con fracaso al propofol	p
Número	1406	54	
Edad	54 ± 18	37 ± 16	<0.01
Sexo % ♂	63.9 %	85.2 %	<0.01
Peso	73 ±	73 ±	
Apache II	22 ± 8	17 ± 6	
Motivo ingreso			
- Neurológico	37.2 %	22.2 %	<0.01
- Respiratorio	16.1 %	20.4 %	
- Politraumatismo	17.9 %	44.4 %	
- Infeccioso	4 %	1.9 %	
- PCR	4.2 %	1.9 %	
- Cardiológico	5.7 %	1.9 %	
- Digestivo	4.6 %	1.9 %	
- Intoxicación	4.6 %	3.7%	
- Postquirúrgico	2.1 %	1.9 %	
- Hepático	1.4 %	0 %	
- Shock	0.9 %	0 %	
- Otras	1.3 %	0 %	
Causa ventilación			
- Neurológica	53 %	59.3 %	ns ns
- Respiratoria	26.6 %	35.2 %	
- Shock	6 %	3.7%	
- Postoperatorio	7.3 %	1.9 %	
- Electiva	6.1 %	0 %	
- PCR	0.9 %	0 %	
Horas ventilación	134 ± 190 (64)	200 ± 247 (98)	
Horas sedación	91 ± 126 (44)	173 ± 181 (96)	
Horas sed propofol	67 ± 89 (38)	141 ± 156 (75)	
Días estancia SMI	12.8 ± 13.5 (9)	14.7 ± 11.8	
Exitus %	26 %	5.6 %	

TABLA 27. Descripción pacientes sedados con propofol de acuerdo a desarrollo o no de fracaso terapéutico.

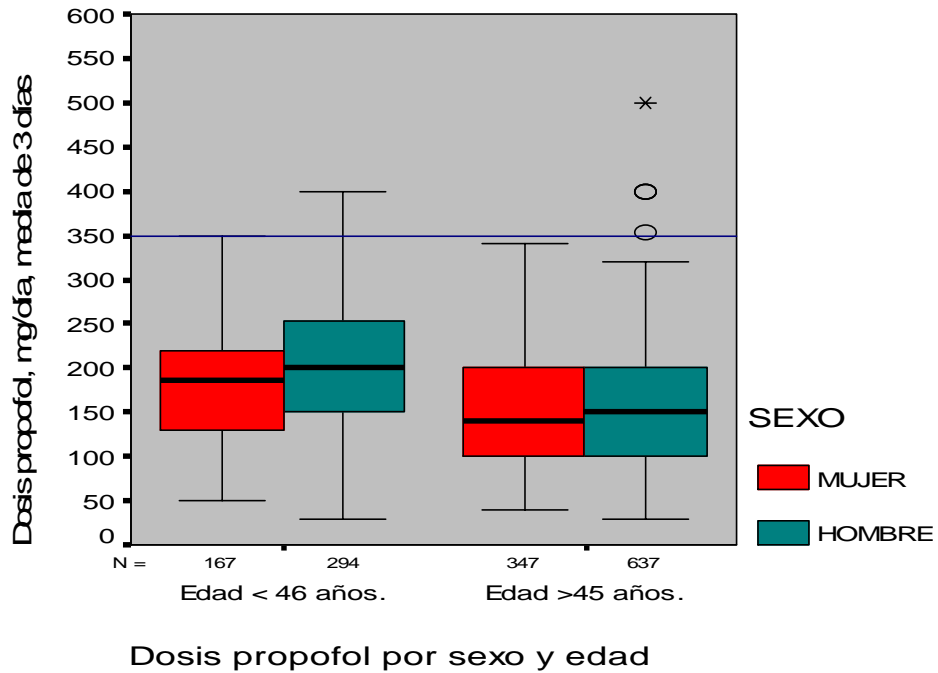


Figura 33. Dosis de propofol por sexo y edad mayor o menor de 45 años. La línea azul corresponde al límite de la dosis de fracaso terapéutica definida

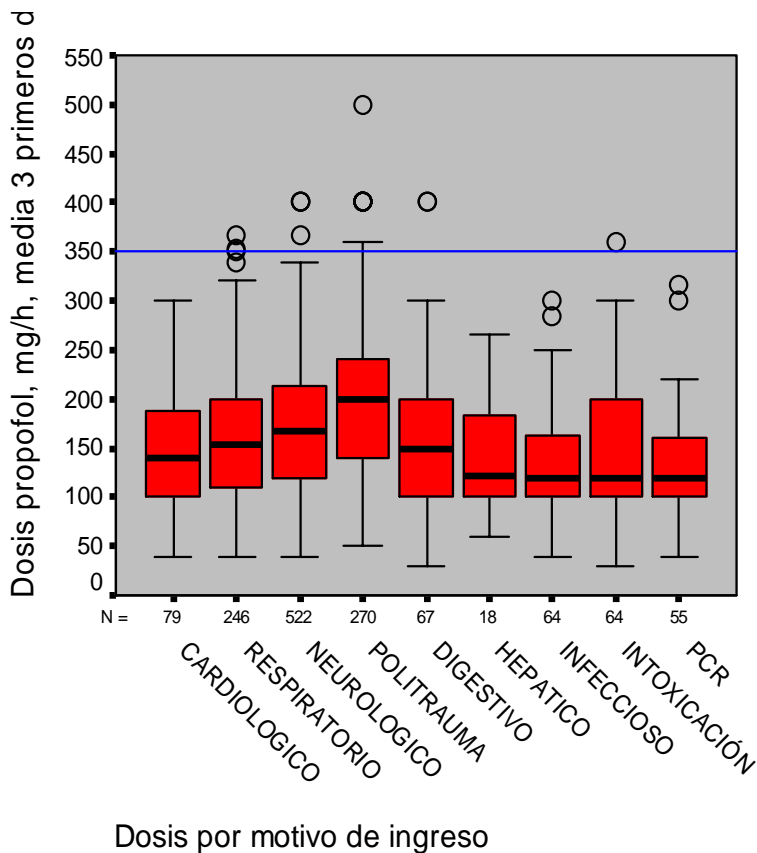


Figura 34. Dosis de propofol por motivo de ingreso. La línea azul corresponde al límite de la dosis de fracaso terapéutico definida.

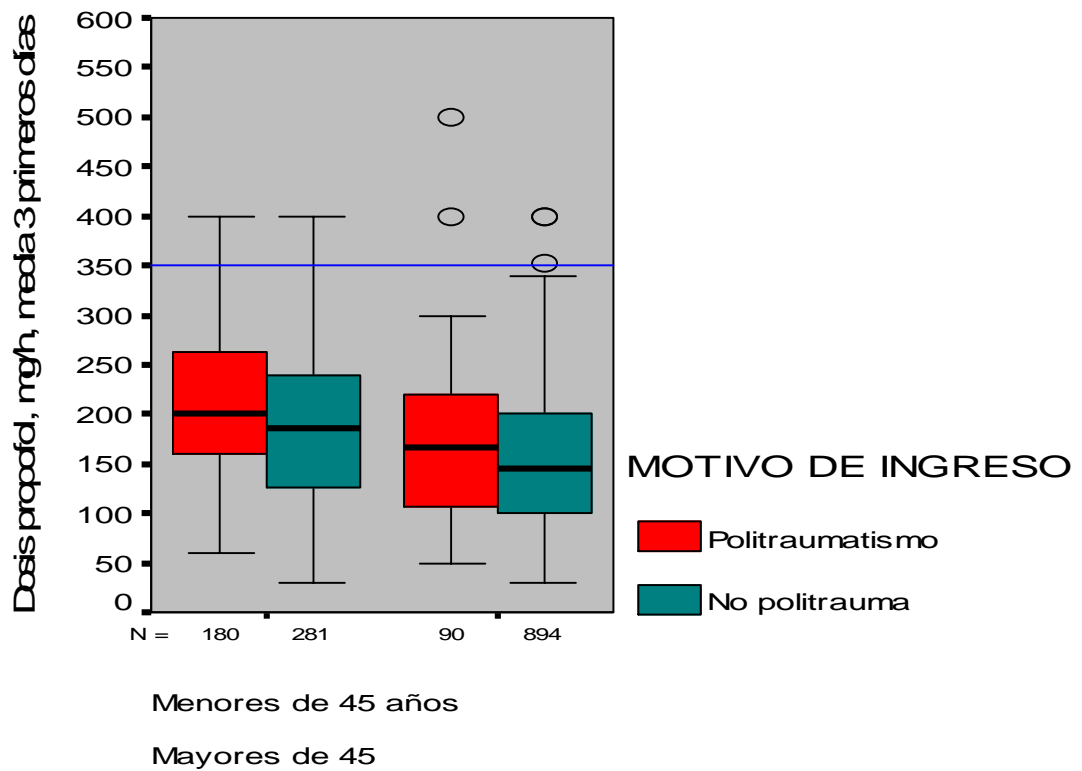
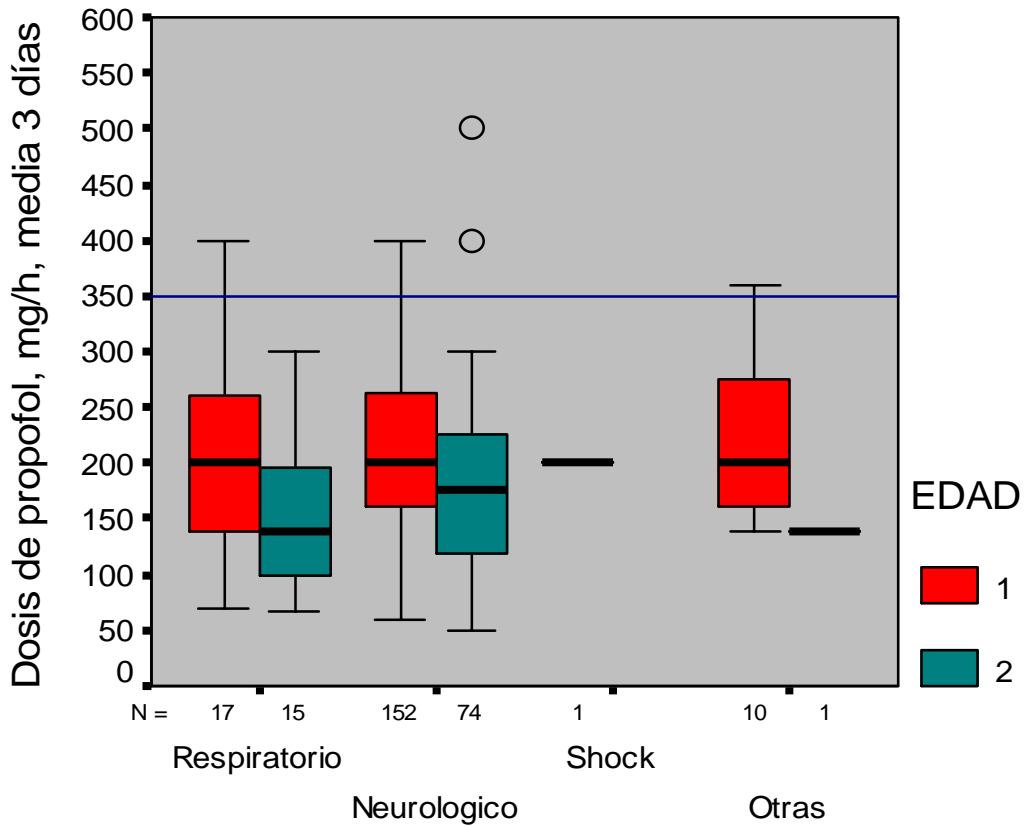


Figura 35. Dosis de propofol según edad (menor o mayor de 45 años) y por motivo de ingreso (politraumatismo o no). Las cajas de la izda representan los casos menores de 45 años. La línea azul corresponde al límite de la dosis de fracaso terapéutica definida



Motivo intubacion

Pacientes ingresados por politraumatismo

FIGURA 36. Dosis de propofol en pacientes ingresados por politraumatismo, de acuerdo a su motivo de intubación y ventilación y edad.

5. DISCUSSION

Los resultados de esta tesis sugieren: Que para la sedación continua de los pacientes críticos en ventilación mecánica, se podría establecer una dosis máxima de administración de los sedantes, en 386-427 mg/día para el midazolam y en 350 mg/hora para el propofol. La necesidad de administrar dosis superiores, para conseguir los objetivos de sedación, podría ser considerada como fallo terapéutico al sedante y debería ser reconsiderada otra alternativa de sedación, ya sea el cambio o la combinación con otros sedantes.

5.1 Discusión de la metodología

La intra e inter-individualidad farmacocinética y farmacodinámica explica la gran variabilidad en la dosis de sedantes necesaria para conseguir los objetivos de sedación. Este aspecto es todavía más importante en los pacientes críticos, en los que a esta alta variabilidad interindividual se une la heterogeneidad de los pacientes, las frecuentes y variables alteraciones orgánicas, las interacciones entre los fármacos que reciben y los efectos sedantes de los metabolitos que se pueden acumular. Sin embargo, esta situación no puede, ni debe justificar el uso de dosis muy elevadas para conseguir los objetivos. Ante la agitación de los pacientes ventilados y en ausencia de una causa médica evidente, los clínicos responden con un incremento progresivo de la dosis de sedantes administrados. Probablemente la carencia de recomendaciones, en cuanto a la dosis máxima y límite de los sedantes, ha conducido a la aparición de toxicidad, a veces mortal, con el uso de estos fármacos.

El objetivo de nuestra tesis ha sido definir esta dosis máxima o límite. Para esta definición nos hemos basado en la necesidad de sedantes en la amplia y heterogénea población de pacientes críticos ingresados, ventilados y sedados en nuestro SMI, en el que existe un minucioso protocolo de sedación y analgesia. Como observamos en las figuras 15, 29 y 30, las dosis administradas, desde el punto de vista estadístico, no siguen una distribución normal, por lo que hemos tenido que usar otros instrumentos estadísticos, para definir lo que hemos considerado como una dosis “normal o habitual” y, por tanto, una dosis de fracaso o “inusualmente alta”. El instrumento elegido ha sido la representación en diagramas de cajas, con sus diferentes percentiles y extremos que definen a aquellos pacientes que se han comportado como outliers o fuera de rango. En general, los diagramas de cajas resultan muy apropiados para representar las variables que presentan una gran desviación de la distribución normal y son muy útiles para mostrar, interpretar y comprender los resultados encontrados^{238,239}. Con esta representación queda claramente establecida una población de pacientes que se comportan estadísticamente como fuera de rango y que, por tanto, presentan alguna particularidad que les hace manifestarse como pacientes que necesitan dosis no habituales y en los que las dosis habituales fracasan.

Para la definición de fracaso terapéutico e intentando abarcar la mayoría de posibilidades, nos hemos basado en la dosis de sedantes que han necesitado nuestros pacientes en los tres primeros días y en dos escenarios aparentemente distintos.

1) Los pacientes críticos presentan grandes y rápidos cambios en su evolución clínica, sobre todo en los primeros días, de tal forma que la situación

clínica de un paciente en el primer día de ingreso puede ser completamente distinta a su situación en el segundo y a su vez en su tercer día de evolución. Este hecho puede provocar que las necesidades de sedación puedan ser completamente diferentes en cada día de ventilación. Por tal motivo hemos valorado la dosis administrada en cada día de sedación, como día independiente, en lo que hemos denominado “caso-día de sedación”. Esto nos ha permitido valorar la dosis de sedantes administrada en 1781 días de ventilación, en los pacientes sedados con midazolam y en 2744 días, en los sedados con propofol.

2) Probablemente, en algún caso, la dosis necesaria de sedantes en un paciente, ya sea por sus características personales, clínicas o psicológicas, sean muy altas o bajas en el primer día y las dosis necesarias en días sucesivos sean dependientes, desde el punto de vista estadístico. Por este motivo también hemos valorado como en un solo caso a la media de las dosis usadas en los primeros 3 días de sedación en cada paciente, en lo que hemos denominado “caso-paciente sedado”. Esto nos ha permitido valorar la dosis de sedantes administrada a 773 pacientes sedados con midazolam y a 1460 pacientes sedados con propofol.

Sin embargo, como podemos observar en los resultados (tablas 11, 21, y 22), no hemos encontrado diferencias en las dosis administradas, tanto de midazolam como de propofol, en estas 2 teóricamente diferentes valoraciones. Sólo en el caso de las dosis administradas de midazolam ha habido pequeñas diferencias, de 386 mg/día en caso-paciente a 427 mg en caso-día, diferencias que desde el punto de vista práctico pensamos que carecen de trascendencia. Esta ausencia de diferencias, cuando valoramos la dosis de sedantes

administradas en los tres primeros días, por un método u otro, pensamos que refuerza la validez de los datos obtenidos

Otro aspecto que merece consideración es la elección y valoración solamente de las dosis administradas en los 3 primeros días. Como podemos apreciar en la tabla 9, la mediana de días ventilación de los pacientes ingresados fue de 3 días y éste ha sido el razonamiento para la elección del periodo de tiempo a evaluar. Probablemente, si hubiéramos elegido un mayor periodo de tiempo, las dosis administradas estarían muy influidas por la de aquellos pacientes que, día a día, desarrollan tolerancia y, por tanto, las dosis valoradas hubieran sido falsamente elevadas.

5.2. Discusión resultados del fracaso terapéutico al propofol.

Sin considerar una definición de fracaso terapéutico, la administración de sedantes, en algunos pacientes, conlleva a la administración de dosis cada vez mayores con el objetivo de conseguir el nivel de sedación deseado. Esto puede provocar el uso de fármacos a dosis tóxicas y, a veces, mortales. El síndrome de infusión al propofol es una muestra clara de este hecho. Diferentes estudios publicados, primero en niños y posteriormente en adultos, asocian la aparición de este síndrome al uso de propofol a dosis superiores a 5 mg/Kg/h, lo que para un peso de 70 Kg representaría la administración de más de 350 mg/h^{220,225}. Sin embargo, la revisión de la literatura sobre el uso y recomendaciones de empleo del propofol son muy variadas e incluyen, en algún caso, el empleo de dosis superiores a los 5 mg/Kg/h (Tabla 2). Así, por ejemplo, hay autores que incluso recomiendan dosis tan altas como 25 mg/Kg/h, en pacientes con TCE grave, con el fin de disminuir la actividad metabólica y eléctrica cerebral y conseguir un efecto neuroprotector¹⁸⁸. En un reciente estudio de prevalencia de sedación en los SMI de Cataluña, se describen pacientes que estaban recibiendo, en el día de estudio, propofol a dosis de 12 mg/Kg/h²¹⁷.

Nuestra tesis demuestra que, para conseguir los efectos sedantes deseados con propofol, el 95% de nuestros pacientes necesitaron dosis inferiores a 300 mg/h, el 98% dosis inferiores a 350 mg/h (dato no mostrado) y, de acuerdo a nuestra definición, la necesidad de dosis superiores de 350 mg/h se debería considerar como fallo terapéutico (Tablas 21,22). Esta dosis máxima

que proponemos como fallo terapéutico casi es coincidente con la dosis mínima de aparición de toxicidad con el propofol, descrita en los últimos años²²². En nuestra opinión, este hecho refuerza la validez de la metodología empleada en esta tesis para definir una dosis máxima de los fármacos sedantes y evitar el riesgo de la sobredosificación y por tanto de toxicidad. También confiere validez a nuestros resultados el hecho de que las dosis utilizadas a lo largo de los 14 años de estudio no hayan sido diferentes en los distintos periodos de tiempo. La publicación de casos de toxicidad del propofol en adultos, a partir del año 2001, podría haber influido en las prácticas de administración del propofol en los últimos años y, por tanto, podrían haber alterado los resultados obtenidos. Sin embargo, como mostramos en la figura 31, las dosis usadas, ya sea con propofol al 1%, periodo de tiempo 1993-1996, o con propofol al 2% en los años 1997-2001, periodo de tiempo en el que no se habían descrito cuadros de toxicidad o a partir del 2001, no muestran diferencias significativas

Otro hallazgo relevante de nuestra tesis es que no hemos encontrado diferencias en las dosis empleadas con las 2 formulaciones existentes de propofol, ya sea al 1% o al 2%. Hay 2 estudios publicados, ambos en SMI españoles, que muestran la necesidad de administrar dosis más altas de propofol al 2%, con respecto al 1%, para conseguir los mismos objetivos de sedación^{183,237}. Estas diferencias, según los autores, son más manifiestas en los primeros días de sedación, para posteriormente igualarse en el tiempo (figura 37)¹⁸³. Como explicación de este hallazgo, los autores refieren teóricos cambios en la biodisponibilidad y distribución del propofol cuando se emulsiona a una mayor concentración. Esto podría predisponer a una mayor incidencia de aparición del Síndrome de infusión al propofol cuando se emplea el

preparado al 2%. Sin embargo, nuestros resultados así como la de algún otro estudio publicado no muestran esta particularidad²⁴⁰.

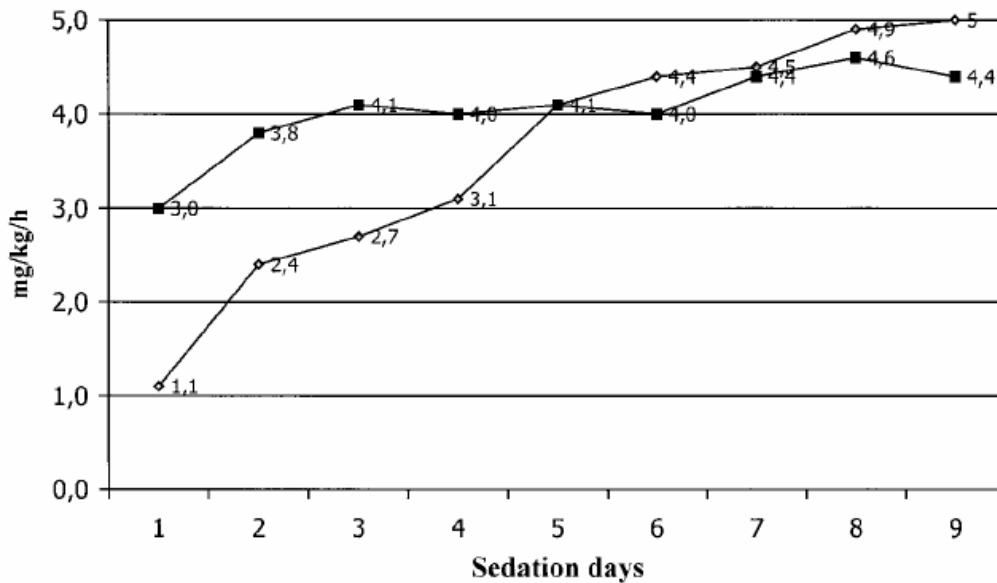


Figure 2. Dosage requirements (mg/kg/hr) in both preparations of propofol (1% propofol [Pf 1%], diamonds, and 2% propofol [Pf 2%], squares). Higher dosages of sedative are required in the 2% propofol group to achieve the same sedation level in the first sedation days ($p < .05$). Dosage requirements become the same after the fifth sedation day.

FIGURA 37. Necesidad de administrar más dosis con propofol al 1% que al 2% , encontradas en el trabajo de Sandiumenge et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. Crit Care Med 2000;28:3612-19.¹⁸³

Con la definición propuesta en la tesis, hemos encontrado una baja incidencia de fracaso terapéutico al propofol. Sólo el 3.7% de nuestros pacientes cumplen con los criterios definidos, con una incidencia similar cuando se usa propofol al 1% o al 2%, (4.3% vs 3,5% respectivamente). Este fracaso terapéutico ocurrió de forma precoz, en los primeros 2 días de administración (76% de los casos) y fue más frecuente en pacientes varones, en pacientes jóvenes (<45 años) y en aquellos que fueron intubados y ventilados después de haber sufrido un politraumatismo.

La edad menor de 45 años es el factor más importante para presentar fracaso terapéutico, con un RR de 5.2 (IC 95% 2.9-9). No existen estudios en el ámbito de los pacientes críticos, sedados con propofol, que refrenden estos hallazgos. Sin embargo, la edad juvenil siempre ha sido uno de los factores más importantes asociados a la mayor necesidad de sedantes, cuando se han evaluado otros fármacos, como el midazolam o loracepam^{205,241}. Se han implicado factores farmacodinámicos como causa de esta mayor necesidad. Así, por ejemplo, Bremer et al²⁴¹ encuentran que los pacientes más jóvenes están menos sedados que los ancianos, aún teniendo los mismos niveles sanguíneos del sedante. Algunos autores explican este hallazgo por el mayor consumo de sustancias estupefacientes o psicotropos en los pacientes jóvenes²⁰⁵, factor que por la recogida de datos de nuestra tesis no podemos confirmar. Probablemente en este hecho influyen también factores farmacocinéticos. Así, en el ámbito anestésico, es decir en administraciones cortas de sedantes, se ha demostrado que los pacientes más jóvenes, al tener

un mayor volumen de distribución y aclaramiento de propofol, necesitan más propofol que los pacientes mayores^{242,243}.

Los otros 2 factores asociados a mayor un riesgo de fracaso terapéutico son el sexo varón, con un RR 1.4, IC 95% 1.02-1.86, y el ser intubado y ventilado tras sufrir un politraumatismo, RR 2.9, IC 95% 1.7-4.9. En este último caso, independientemente de si el mantenimiento de la ventilación fue por causa neurológica o respiratoria (Figura 36). La existencia de dolor no detectado y, por tanto, no controlado, pudiera haber contribuido a la mayor necesidad de propofol en los pacientes politraumatizados. Sin embargo, cuando hemos realizado el análisis multivariante, el factor politraumatismo pierde significancia estadística al estar estrechamente relacionado con la edad menor de 45 años. Así mismo, podemos observar como los pacientes mayores de 45 años con o sin politraumatismo tuvieron las mismas necesidades de sedación (Figura 35).

Como hemos visto los pacientes varones tienen mayor riesgo de presentar fallo terapéutico al propofol que las mujeres. Sin embargo, como podemos observar, en la figura 33, esta diferencia ocurre sólo entre los pacientes jóvenes. Por la metodología del estudio no tenemos una explicación, pero probablemente no sólo factores farmacocinéticos, si no farmacodinámicos puedan jugar un papel en este hallazgo.

También existe escasa información publicada con respecto a la incidencia de desarrollo de tolerancia durante la sedación continua con propofol. En nuestra amplia serie, la incidencia de tolerancia fue considerablemente más baja que la que aparece con el midazolam. Sólo entre

un 0.45% a un 0.8 % de los pacientes que reciben propofol diariamente, desarrollaron tolerancia. Al 8º día de tratamiento hemos encontrado una tolerancia acumulada del 7.7 %.

Hay autores que tampoco encuentran una tolerancia reseñable al propofol⁸⁴ y en cambio otros estudios relacionan su aparición a partir de la semana de tratamiento continuado²⁴⁴. En nuestra serie, hemos evaluado 153 pacientes que recibieron propofol más de una semana y sólo 2 desarrollaron tolerancia a partir del 7º día. Buckley²³², en el único estudio publicado y diseñado para evaluar la incidencia de tolerancia al propofol, estudió 11 pacientes sedados con propofol durante 136 ± 76 horas. Este autor analizó la dosis diaria necesaria para conseguir un nivel de sedación estable y analizó los niveles sanguíneos del propofol para discernir si la tolerancia desarrollada era de origen farmacocinética (necesidad de aumentar la dosis para mantener la misma concentración sanguínea) o farmacodinámica (necesidad de aumentar dosificación para aumentar concentraciones y mantener un mismo nivel de sedación). Sus resultados mostraron que 6 de los 11 pacientes estudiados, desarrollaron tolerancia, 3 por criterios farmacocinéticos y 3 por criterios farmacodinámicos. Sin embargo, sólo 1 de los 6 pacientes, que el autor consideró como tolerantes al propofol, necesitó dosis mayores 350 mg/h para conseguir un nivel adecuado de sedación. De acuerdo a nuestra definición sólo el 9% de su corta serie desarrolló tolerancia, cifra similar a la encontrada en nuestro estudio (7.7%).

5.3. Discusión resultados del fracaso terapéutico al midazolam.

En nuestra tesis también proponemos una definición de fracaso terapéutico al midazolam. Si la indefinición de la dosis máxima al propofol es evidente, la de midazolam es todavía mayor (Tablas 1-4). Como hemos revisado existe gran discrepancia, entre los diferentes autores, respecto a cuál debe ser la dosis considerada como fracaso (Tabla 5). La SCCM considera un rango de dosis de uso de midazolam y establece el rango superior en 0.2 mg/Kg/h y, por otra parte, hay autores que hablan de fracaso terapéutico sólo cuando los pacientes necesitan más de 80 mg/h (aproximadamente 1.1 mg/Kg/h), es decir casi 5 veces más que la dosis propuesta por nosotros, 386-427 mg/día, es decir entre 0.22 y 0.23 mg/Kg/h.

Clásicamente, el midazolam se ha considerado un fármaco seguro, por lo que casi nunca se ha estimado una dosis máxima. Sin embargo, recientemente se han descrito múltiples complicaciones relacionadas con la administración de altas dosis de benzodiazepinas, en especial con el midazolam, que hemos denominado “Síndrome de infusión al midazolam”. Desde un punto de vista teórico, para aplicar el concepto de dosis máxima de un fármaco, es necesario que exista una potencial toxicidad cuando se supera la dosis considerada como máxima. Por la metodología aplicada en nuestro estudio, no podemos discernir, ni afirmar, que superando la dosis propuesta pueda aparecer una clara toxicidad. Sin embargo, la metodología para su definición, es igual que la aplicada al propofol, donde sí hemos encontrado que la máxima dosis propuesta por nosotros es a la recientemente sugerida

mínima dosis tóxica. Este hecho puede refrendar nuestra propuesta o, al menos, que se valore como un punto de partida para próximos estudios de potencial toxicidad y de efectividad del midazolam.

Esta dosis de 386-427 mg/día (0.22-0.23 mg/Kg/h) puede ser considerada en algunos SMI como una dosis muy baja. Clásicamente, en los SMI españoles las prácticas de sedo-analgésia han estado basadas en el sedante, dejando en un plano secundario el analgésico. Este hecho puede provocar una mayor necesidad de administración de sedantes, en este caso de midazolam. Algún autor español, en artículos de ámbito internacional y dentro del material y métodos de su estudio, ha aplicado el concepto teórico de fracaso terapéutico al midazolam. Así por ejemplo, Sánchez-Izquierdo et al¹⁸², consideraron en su estudio como dosis de fracaso la necesidad de administrar más de 0.35 mg/Kg/h y Barrientos et al¹⁸⁰, la de administrar más de 0.5 mg/Kg/h. Si en el ámbito nacional, nuestra propuesta puede ser considerada, “a priori” como una dosis baja, en el ámbito internacional es difícil de valorarlo. Nuestro resultado es muy parecido al que la SCCM considera como rango superior de la dosis de midazolam, 0.2 mg/Kg/h. Sin embargo, esta Sociedad no considera, como tal, el fracaso al fármaco y por tanto no contempla una dosis máxima de utilización. Recientemente, se han publicado 2 estudios sobre el uso de midazolam en los pacientes críticos de los que podemos extraer comparaciones. En Enero del 2007, se ha publicado un estudio de prevalencia sobre las prácticas de uso de sedantes en pacientes ventilados en 44 SMI franceses³⁸. Los autores exponen las dosis usadas en forma de percentiles y encuentran que, en los 284 pacientes evaluados, la dosis mediana de utilización del midazolam fué de 116.8 mg/día y la dosis de los percentiles 25 y

75, fueron de 65.7 y 189,8 mg/día respectivamente. Según la metodología aplicada en nuestro trabajo y aplicando la fórmula de los outlier o fuera de rango (diferencia intercuartil x 1.5 + dosis del percentil 75), esta dosis máxima sería de 376 mg, es decir 0.21 mg/Kg/h para una persona de 73 Kg, dosis que es parecida a la dosis máxima que proponemos. Otro estudio reciente, diseñado para valorar la utilidad de los niveles sanguíneos de midazolam, expone las necesidades de midazolam para lograr diferentes grados de profundidad de sedación en los pacientes críticos²⁴¹. Para conseguir un nivel 5 de sedación, según la escala de Ramsay, la dosis mediana utilizada de midazolam fue de 115.2 mg/día, y la de los percentiles 25 y 75, fueron de 86.4 y 230.4 mg/día, respectivamente. Nuevamente aplicando la fórmula de outliers, la dosis que se podría considerar como fracaso sería de 403.2 mg/día, lo que para una población de 73 Kg, sería de 0.23 mg/Kg/h, igual que la propuesta por nosotros (Tabla 28).

	Nº pacientes o casos	Escala Ramsay	Dosis Percentil 25	Dosis Mediana	Dosis Percentil 75	Outliers
Payen³⁸	284	ND	65.7	116.8	189.8	376
Bremer²⁴¹	294	5	86.4	115.2	230.4	403.2
Tesis	773	4-5	114	158	223	386
Tesis	1781	4-5	115	166	240	427

Tabla 28. Resultados comparativos tesis con otros estudios

En nuestro estudio, con esta definición, el 17.3 % de los pacientes sedados con midazolam presentaron fracaso terapéutico. A diferencia de los resultados con propofol, la mayor parte de los casos de fracaso terapéutico fue por tolerancia adquirida, 64% de los casos, con una incidencia diaria de entre el 2% al 5% de los pacientes sedados. La incidencia acumulada de tolerancia observada fue del 31% en los pacientes sedados durante 10 días de tratamiento y hasta el 42% cuando la sedación se extendió por un periodo de 15 días.

Existen diferentes publicaciones en donde podemos observar la necesidad de usar dosis progresivamente mayores de midazolam para conseguir los objetivos de sedación^{53,180}. Sin embargo, sólo hemos encontrado un estudio publicado, cuyo diseño fuera para evaluar la incidencia de fracaso a los sedantes y de los factores asociados a este hecho. Woods et al²⁰⁵ estudiaron 143 pacientes ventilados y sedados, considerando como fracaso a los sedantes la presencia de agitación y la necesidad de usar dosis de sedantes mayores a las recomendadas por la SCCM (Tabla 4). Desafortunadamente, el fármaco mayoritariamente usado en este estudio fue el loracepam, una benzodiazepina no comercializada ni en España, ni en la mayoría de los países Europeos. Sin embargo, los resultados de este estudio son muy similares a los que hemos encontrado nosotros, lo que hace suponer que los factores implicados en el desarrollo de la tolerancia, son comunes al grupo de las benzodiazepinas. La incidencia global de agitación o tolerancia, fue del 16.1%, con una incidencia del 7% en el primer día y del 33.5 % en el día 14 de sedación. Nuestro estudio muestra una incidencia global de fracaso

terapéutico del 17.3%, con una incidencia del 7.3% en los 2 primeros días y del 31% a los 10 días de sedación.

Estos autores, en su análisis multivariante, encuentran que la edad (jóvenes), la procedencia de otros hospitales, la acidosis metabólica y el desarrollo de insuficiencia respiratoria, fueron los factores relacionados con el desarrollo de fracaso terapéutico al loracepam. Nuestro estudio muestra unos resultados muy parecidos. La edad menor de 45 años, supuso un RR de 2.1 (1.6-2.7, IC95%) de desarrollar fracaso terapéutico en relación a los pacientes de entre 45-65 años y de un 5.1 (3.4-5.7, IC 95%) con respecto a los pacientes mayores de 65 años. Así mismo la insuficiencia respiratoria supuso un RR de 2.8 (2.1-3.9, IC 95%) y los pacientes ventilados por SDRA tuvieron una mayor incidencia de tolerancia (Tabla 18). También la administración de más de 5 días de midazolam supuso un alto riesgo de desarrollo de tolerancia, RR de 7.4 (5.1-10.8, IC 95%) (Tabla 17), (Figuras 18-21). Este último factor puede estar muy relacionado con el que encuentran Woods et al²⁰⁵, donde la procedencia de otros Hospitales y, probablemente, con un tiempo añadido de sedación, juega un papel muy importante en el desarrollo de tolerancia. Aunque estos autores no relacionan, como nosotros, al sexo masculino como factor de fracaso terapéutico, en su estudio podemos observar que el 57% de los pacientes que desarrollaron agitación fueron varones.

En nuestra tesis no hemos realizado niveles sanguíneos de los sedantes (midazolam o propofol) para evaluar el probable origen del fracaso terapéutico. Como explica Buckley²³² en su trabajo de tolerancia al propofol, el hallazgo de niveles sanguíneos progresivamente más bajos, manteniendo una misma dosificación del fármaco, apuntaría a un origen farmacocinético y, en cambio, la

necesidad de aumentar la dosis del fármaco, para aumentar los niveles y mantener el mismo grado de sedación, abogaría por un origen farmacodinámico. Aunque desde el punto de vista teórico, el origen de esta tolerancia es diferente y probablemente el abordaje terapéutico también pueda serlo, la imposibilidad práctica de su diferenciación obliga al abordaje común del problema. Nuestro estudio no está diseñado para diferenciar cual de los 2 procesos es el predominante, aunque algún dato obtenido nos puede orientar. Así, por ejemplo, cuando hemos evaluado la incidencia de tolerancia en pacientes con fallo multiorgánico o específicamente en pacientes con fracaso renal agudo o fracaso hepático (Tablas 19,20) encontramos que no hay diferencias significativas en la incidencia de tolerancia con respecto a la de los pacientes sin fracaso renal o hepático. El midazolam, por su metabolismo y eliminación previamente descritos, se acumula en estas situaciones y, teóricamente, este hecho debiera haber inducido a un acúmulo de su efecto sedante y no al desarrollo de tolerancia. La existencia de este último proceso sugiere que el mecanismo farmacodinámico, probablemente de alteración de la configuración de los receptores benzodiazepínicos y/o el agotamiento del GABA, pudieran ser los factores más implicados.

5.4. Limitaciones del estudio.

Los resultados de nuestro estudio sólo son aplicables al uso del midazolam y del propofol en los casos descritos. Tal vez, el empleo de estos fármacos en otras situaciones, por ejemplo el uso de propofol de forma prolongada en pacientes con SDRA, tenga un perfil diferente al que hemos encontrado. Sin embargo, el protocolo de uso y selección de fármacos empleado es, de acuerdo a las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y de coste, el más lógico y el más utilizado por la mayoría de los SMI.

Nuestro criterio de administración de sedantes ha buscado en todo momento el confort del paciente para conseguir una perfecta adaptación a las técnicas usadas para su manejo y tratamiento, principalmente a la ventilación mecánica. Este criterio ha estado basado, en la mayoría del tiempo, en el uso de escalas de sedación, siendo difícil la valoración del probable dolor existente. En algún caso, la administración de una mejor analgesia podría haber supuesto un descenso en las dosis de los sedantes. No obstante, las dosis que hubiéramos encontrado hubieran sido menores de las propuestas. Ante la carencia actual de recomendaciones, los resultados de esta tesis pretenden establecer un límite máximo a las dosis de sedantes, límite que con el desarrollo e implementación de técnicas objetivas de monitorización de la sedación y de la analgesia, pudieran ser probablemente reducidas.

5.5. Propuesta de actuación ante pacientes con fracaso terapéutico.

Ante pacientes con necesidades mayores a las dosis propuestas se debería buscar las posibles causas de este fracaso terapéutico. En primer lugar se debería descartar la presencia de dolor, garantizando una adecuada analgesia. Todos los pacientes tienen derecho a un control adecuado del dolor. Sin embargo, diferentes estudios muestran que hasta el 30% de los pacientes sedados y ventilados no reciben analgésicos²⁴⁵. El dolor no controlado puede producir agitación y hacer fracasar la pauta de sedación. La valoración del dolor en el paciente sedado y no comunicativo es difícil pero no imposible. En casos de duda se debe administrar una dosis de analgésicos que al menos, como ocurre con los pacientes post-quirúrgicos, garantiza una teórica buena analgesia como sería una pauta de morfina de 3-5 mg/h o de fentanilo de 75-100 µg/h.

El segundo paso sería distinguir entre un paciente profundamente sedado y desadaptado al respirador, de un paciente infrasedado y desadaptado al respirador. En el primer caso, una vez asegurado el mejor modo ventilatorio tolerado, el paciente no necesita más sedación sino la administración de bloqueantes neuromusculares. Es en el segundo caso donde debemos establecer una estrategia de control de la sedación difícil (Figura 38).

Pacientes que muestran tolerancia al propofol o al midazolam pueden ser sedados efectivamente con el cambio del fármaco. No se han descrito cuadros de tolerancia cruzada entre ambos fármacos aunque parte del efecto farmacológico sedante se produzca en los mismos receptores cerebrales.

La combinación de sedantes tiene efecto sinérgico. Diferentes estudios muestran que la combinación de midazolam y propofol reduce los requerimientos de cada fármaco en más de un 30% ^{182,246}. La introducción de un 2º fármaco debería mantener la estrategia de sedación usada previamente. Por ejemplo, si el paciente estaba sedado con midazolam, porque se preveía una sedación larga o no había necesidad de evaluaciones frecuentes del nivel de conciencia o presentaba inestabilidad hemodinámica, el fármaco base debería ser el midazolam asociado en este caso a propofol a la menor dosis necesaria para conseguir los objetivos de sedación.

Los alfa2-agonistas son fármacos que disminuyen la eferencia simpática y la actividad noradrenérgica contrarrestando, por tanto, la hiperactividad simpática típica de los cuadros de tolerancia y deprivación ^{46,247}. Se usan frecuentemente para el control de la deprivación en pacientes alcohólicos y toxicómanos. Los fármacos más usados son la clonidina y la dexmedetomidina. Ambos poseen efectos sedantes y analgésicos, sin embargo no se encuentran comercializados en su formulación parenteral en España. La clonidina es empleada frecuentemente en países europeos como Alemania. Hasta el 33% de los pacientes ventilados en este país reciben clonidina intravenosa a unas dosis que permiten la disminución de los otros sedantes (midazolam o propofol) en hasta un 50% ²⁴⁸. Aunque hace años se podía obtener por medicamentos extranjeros, actualmente la única forma de obtención de su formulación parenteral es por preparación galénica. Existen diversos estudios que muestran la efectividad y seguridad de este fármaco en la sedación de los pacientes críticos ventilados ²⁴⁹. Las limitaciones a su empleo son la inestabilidad hemodinámica, la bradicardia o la existencia de bloqueos cardíacos. Durante

su administración se debe vigilar la presión arterial (PA) y la frecuencia cardiaca (FC) modificando la dosis según respuesta. Puede producir estreñimiento, hay descrito algún cuadro de S. de Olgivie con la administración de este fármaco. Los pacientes pueden referir sensación molesta de sequedad boca. Las dosis habituales, según tolerancia hemodinámica son: Inducción de 150-300 mic en una hora y perfusión continua inicial de 1mic/Kg/h. Hay pacientes que se han recibido una dosis media de hasta 4.2 mg/día sin presentar efectos secundarios relevantes. En los pacientes que no presentan intolerancia digestiva, la administración oral o por SNG es una buena alternativa. Cuando se decida la suspensión de este fármaco, la reducción de la dosis debe ser progresiva para evitar cuadros de hiperestimulación simpática post-retirada. La clonidina IV u oral es la mejor estrategia para el control de la tolerancia y la deprivación en pacientes que se encuentran hemodinámicamente estables y no presentan contraindicaciones para su utilización. La agencia europea del medicamento no ha autorizado la comercialización de la dexmedetomidina. Existen diversos estudios publicados sobre la utilidad de este fármaco en el control de cuadros de tolerancia o deprivación del paciente crítico²⁵⁰. La mayor selectividad alfa2 probablemente produzca menores cambios hemodinámicas que la clonidina.

En casos donde predomine el delirio no relacionado a la deprivación, el fármaco más recomendado es el haloperidol. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 2mg/8h/IV e ir subiendo según respuesta. Durante su administración se recomienda la vigilancia periódica ECG para descartar alargamiento del intervalo QT. Si se prevé la extubación precoz y el paciente no ha recibido propofol o midazolam durante más de una semana, una alternativa

es la introducción de remifentanilo con la disminución progresiva del fármaco inefectivo²⁵¹. En casos refractarios a las medidas anteriores la infusión continua de barbitúricos a la menor dosis posible puede ser la única alternativa.

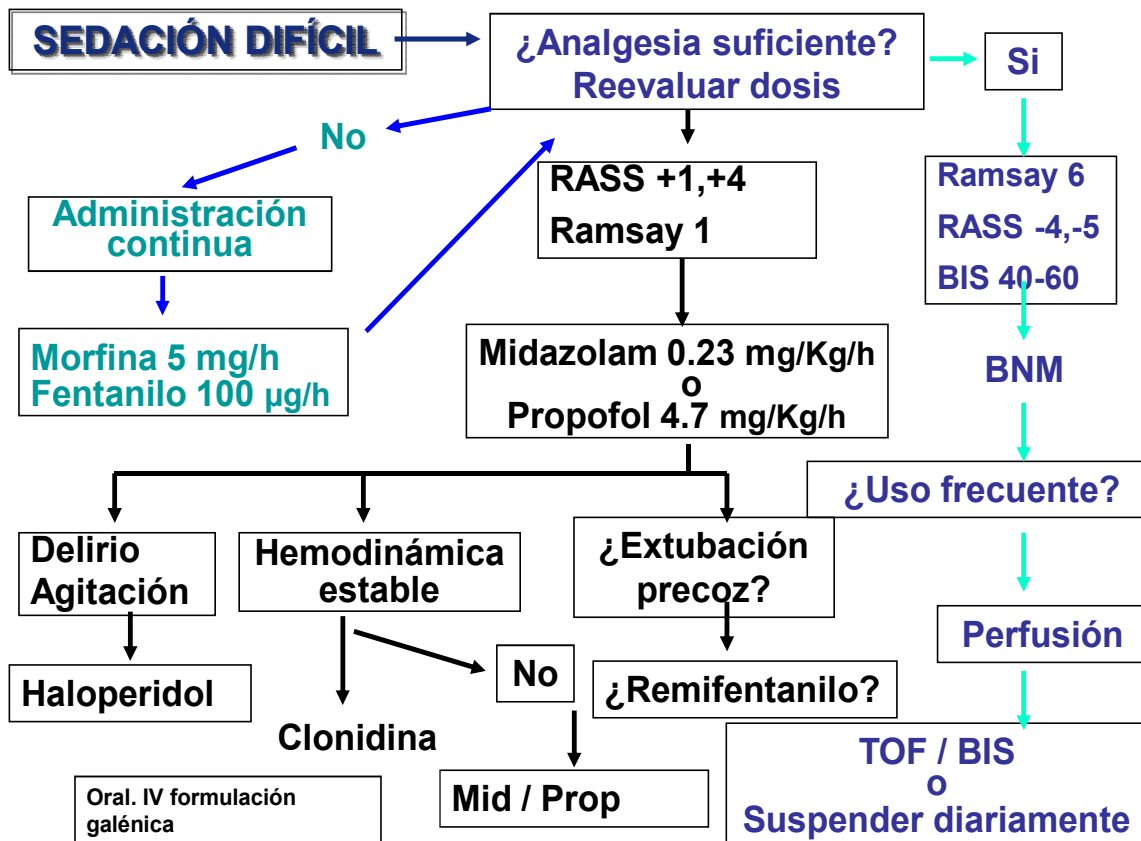


Figura 38. Algoritmo propuesto para el control de los pacientes que presentan fallo terapéutico a los sedantes.

6. CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados obtenidos, podemos concluir que:

1. Se podría definir como fallo terapéutico al midazolam la necesidad de administrar más de 386-427 mg/día, para conseguir los objetivos de sedación de los pacientes críticos ventilados.
2. Se podría definir como fallo terapéutico al propofol la necesidad de administrar más de 350 mg/h, para conseguir los objetivos de sedación de los pacientes críticos ventilados. Esta dosis es independiente de la formulación del propofol a utilizar (1% o al 2%).
3. El 17.3 % de los pacientes sedados con midazolam desarrollaron fracaso terapéutico. La mayoría de los fracasos (64%) fueron por tolerancia adquirida durante el tratamiento.
4. Hemos observado una incidencia diaria de tolerancia de entre un 2% a un 5% de los pacientes sedados con midazolam.
5. El 24 % de los pacientes sedados con midazolam durante 7 días desarrollan tolerancia y el 31%, cuando la sedación se extiende hasta los 10 días.
6. Los factores asociados al desarrollo de fracaso terapéutico al midazolam son el sexo masculino, la edad (a menor edad mayor incidencia), la necesidad de ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria y la administración del fármaco durante 5 o más días.
7. El 3.7 % de los pacientes sedados con propofol desarrollaron fracaso terapéutico. La mayoría de los fracasos (76%) fueron por fracaso terapéutico precoz, en las primeras 48 horas de administración.

8. Hemos observado una incidencia diaria de tolerancia de entre un 0.45% a 1.4% en los pacientes sedados con propofol.
9. El 7.7 % de los pacientes sedados con propofol durante más de 7 días desarrollaron tolerancia.
10. Los factores asociados al desarrollo de fracaso terapéutico al propofol son el sexo masculino y la edad menor de 45 años.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation. A 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
2. Bair N, Bobek MB, Hoffman-Hogg L, Mion LC, Slomka J, Arroliga AC. Introduction of sedative, analgesic and neuromuscular blocking agent guidelines in a medical intensive care unit: physician and nurse adherence. *Crit Care Med* 2000;28:707-13.
3. 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.
4. Wheeler AP. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 1993;104:566-77.
5. Durbin CG. Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 1994;2:64-74.
6. Peruzzi WT. Sedation of the critically ill: goals, plans, and cost-effectiveness. *Crit Care Med* 1997;25:1942 .
7. Peruzzi WT. Practice in the new millennium: standardization to improve outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2824-5.
8. Sydow M, Neumann P. Sedation for the critically ill. *Intensive Care Med* 1999;25:634-6.
9. Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:854-66.
10. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1024-8.
11. Tonner PH, Weiler N, Paris A, Scholz J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:113-21.
12. Hogarth DK, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:40-6.
13. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med* 2006;34:2541-6.
14. Fraser GL, Riker RR. Sedation and analgesia in the critically ill adult. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:119-23.
15. Marik PE, Zaloga GP. Therapeutic sedation: has its time come? *Crit Care Med* 2002;30:949-52.
16. Chamorro C, Rubio JJ, Romera MA. Analgésicos generales en el paciente grave. En: *Sedación y analgesia en el paciente grave. Monografías en*

Medicina Intensiva Práctica. Ed Edika Med SL, Barcelona 1994; pag 1-19.

17. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1-9.
18. Chamorro C, Romera MA, Silva JA. Importancia de la sedo-analgesia en los pacientes en ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2003;Suppl1:2-4.
19. Hadbavny AM, Hoyt JW. Promotion of cost-effective benzodiazepine sedation. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:660-1.
20. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, Kollef MH. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2609-15
21. 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.
22. 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.
23. Ibrahim EH, Kollef MH. Using protocols to improve the outcomes of mechanically ventilated patients. *Crit Care Clin* 2001;17:989-1001.
24. Brattebo G, Hofoss D, Flaatten H, Muri AK, Gjerde S, Plsek PE. Effect of a scoring system and protocol for sedation on duration of patient's need for ventilator support in a surgical intensive care unit. *BMJ* 2002;324:1386-9.
25. 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. *Crit Care Med* 2005;33:120-7.
26. Adam C, Rosser D, Manji M. Impact of introducing a sedation management guideline in intensive care. *Anaesthesia* 2006;61:260-3
27. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991;266:2870-5.
28. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983;1:1270.
29. Chamorro C, Romera MA, Estecha MA, Nieto M, Molina JM, Rubio JJ. Sedación prolongada en Cuidados Intensivos. *An C Intensivos* 1992;7:69-77.

30. White PF, Abrao J. Drug-induced prolongation of the QT interval: what's the point?. *Anesthesiology* 2006;104:386-7.
31. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med* 1992;18:415-21.
32. Chamorro C, Romera MA, Estecha MA, Rubio JJ. Sedación en UCI. Nuevos fármacos para nuevas tendencias. *Med Intensiva* 1994;18:164-72
33. Sanchez-Izquierdo Riera JA, Alted López E, Sa Borges M. Sedoanalgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Situación en España. *Med Intensiva* 1998;22:11-6.
34. Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 2000;26:922–8.
35. 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.
36. Guldbrand P, Berggren L, Brattebo G, Malstam J, Ronholm E, Winso O; Scandinavian Critical Care Trials Group. Survey of routines for sedation of patients on controlled ventilation in Nordic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:944-50.
37. 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.
38. 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.
39. Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:139-45.
40. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-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.
41. Botha J, Le Blanc V. The state of sedation in the nation: results of an Australian survey. *Crit Care Resusc* 2005;7:92-6.
42. Kamel S, Tahar M, Nabil F, Mohamed R, Mhamed Sami M, Mohamed SB. Sedative practice in intensive care units results of a Maghrebien survey. *Tunis Med* 2005;83:657-63.

43. Chamorro C, Borrallo JM, Silva JA. Rational guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2001;29:1096-8.
44. Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva* 2004;Suppl2:1-4.
45. Chamorro C, Márquez J, Pardo C. Indicaciones del remifentanilo en la sedoanalgesia del paciente ventilado. *Med Intensiva* 2003;Suppl1:25-28.
46. Chamorro C, Romera MA, Martínez-Melgar JL. Sedación y analgesia de pacientes críticos en ventilación mecánica. ¿Tienen utilidad los alfa2 agonistas?. *Med Intensiva* 1999;23:59-61.
47. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-43.
48. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-24 .
49. Dirksen MS, Vree TB, Driessen JJ. Clinical pharmacokinetics of long-term infusion of midazolam in critically ill patients--preliminary results. *Anaesth Intensive Care* 1987;15:440-4.
50. Michalk S, Moncorge C, Fichelle A, Huot O, Servin F, Farinotti R et al. Midazolam infusion for basal sedation in intensive care: absence of accumulation. *Intensive Care Med* 1988;15:37-41.
51. Geller E, Halpern P, Barzelai E, Sorkine P, Lewis MC, Silbiger A, Midazolam infusion and the benzodiazepine antagonist flumazenil for sedation of intensive care patients. *Resuscitation* 1988;16 Suppl:S31-9.
52. Driessen JJ, Dirksen MS, Rutten JM, Santman F, van Egmond J, Vree TB. Continuous infusion of midazolam during anaesthesia and postoperative sedation after maxillofacial surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:116-21.
53. Ritz R. Benzodiazepine sedation in adult ICU patients. *Intensive Care Med* 1991;17:S5-S8.
54. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:843-62.
55. Boulieu R, Lehmann B, Salord F, Fisher C, Morlet D. Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998;23:255-8.
56. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*

1984 ;61:27-35.

57. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, Geisslinger G, Dingemans J, Schwilden H et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:630–9.
58. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:1123-6.
59. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, Guelen PJ, Janssen TJ, Termond EF et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:537–44.
60. Behne M, Asskali F, Steuer A, Forster H. Continuous midazolam infusion for sedation of respirator patients. *Anaesthesist* 1987;36:228-32.
61. Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJJ, Wilkinson GR. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4*1B5'-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:82-91
62. Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier JC, Corcos L, Turlin B et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol* 1993;44:707–15.
63. Park GR, Miller E, Navapurkar V. What changes drug metabolism in critically ill patients?—II Serum inhibits the metabolism of midazolam in human microsomes. *Anaesthesia* 1996;51:11–15.
64. Shelly MP, Mendel L, Park GR. Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anaesthesia* 1987;42:619-26.
65. Ahonen J, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of route of administration of fluconazole on the interaction between fluconazole and midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:415-9.
66. Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T, Schumacher T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between midazolam and the macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, and the azalide azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:577-9.
67. Bolon M, Boulieu R, Flamens C, Paulus S, Bastien O. Sedation induced by midazolam in intensive care: pharmacologic and pharmacokinetic aspects. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:478-92

68. Dundee JW, Collier PS, Carlisle RJT, Harper KW. Prolonged midazolam elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:425-9.
69. Driessen JJ, Vree TB, Guelen PJM . The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1991;42:49-55.
70. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145-7.
71. Swart EL, de Jongh J, Zuideveld KP, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RJ. Population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam and their metabolites in intensive care patients on continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2005;45:360-71.
72. Shafer A, Doze VA, White PF. Pharmacokinetic variability of midazolam infusions in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990;18:1039-41.
73. Jacobs JR, Reves JG, Marty J, White WD, Bai SA, Smith LR. Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth Analg*. 1995;80:143-8.
74. Wermeling DP, Record KA, Kelly TH, Archer SM, Clinch T, Rudy AC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2006;103:344-9.
75. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med*.1998;26:947-56.
76. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001;95:286-98.
77. Kay B, Rolly G. ICI 35 868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977;28:303-16.
78. Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334-72.
79. Chamorro C, Rubio JJ, Romera MA, Nieto M, Luque P, Estechea MA. Propofol. *An C Intensivos* 1991;6:116-26.
80. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17:235-72.
81. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs*

1995;50:636-57.

82. Albanese J, Martin C, Lacarelle B, Saux P, Durand A, Gouin F. Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 1990;73:214-7.
83. Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BJ. Pharmacokinetics of propofol during and after long-term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 1992;68:486-91.
84. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane C, Gambus PL et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001;95:324-33.
85. Mirenda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest* 1995;108:539-48.
86. Eddleston JM, Pollard BJ, Blades JF, Doran B. The use of propofol for sedation of critically ill patients undergoing haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1995;21:342-7.
87. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29:1417–25.
88. Farling PA, Johnston JR, Coppel DL. Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. *Anaesthesia* 1989;44:222-6.
89. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2007;20:188-93.
90. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des* 2004;10:3639-49.
91. Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:105-9.
92. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory response to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000; 28:1101-6.
93. Taniguchi T, Kanakura H, Yamamoto K. Effects of posttreatment with propofol on mortality and cytokine responses to endotoxin induced shock in rats. *Crit Care Med* 2002;30:904-7.

94. Mateu J, Barrachina F. Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996;22:834-5.
95. Eddleston JM, Shelly MP. The effect on serum lipid concentrations of a prolonged infusion of propofol—hypertriglyceridaemia associated with propofol administration. *Intensive Care Med* 1991;17:424-6.
96. Lowrey TS, Dunlap AW, Brown RO, Dickerson RN, Kudsk KA. Pharmacologic influence on nutrition support therapy: use of propofol in a patient receiving combined enteral and parenteral nutrition support. *Nutr Clin Pract* 1996;11:147-9.
97. Possidente CJ, Rogers FB, Osler TM, Smith TA. Elevated pancreatic enzymes after extended propofol therapy. *Pharmacotherapy* 1998;18:653-5.
98. Leisure GS, O'Flaherty J, Green L, Jones DR. Propofol and postoperative pancreatitis. *Anesthesiol* 1996; 84: 224-7.
99. Bird H, Brim V. Propofol and postoperative pancreatitis. *Anaesthesia* 2000; 55: 506-7.
100. Kumar AN, Schwartz DE, Lim KG. Propofol-induced pancreatitis: recurrence of pancreatitis after rechallenge. *Chest* 1999;115:1198-9.
101. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147-54.
102. Henry B, Plante-Jenkins C, Ostrowska K. An outbreak of *Serratia marcescens* associated with the anesthetic agent propofol. *Am J Infect Control* 2001;29:312-5.
103. McNeil MM, Lasker BA, Lott TJ, Jarvis WR. Postsurgical *Candida albicans* infections associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent. *J Clin Microbiol* 1999;37:1398-403.
104. Bach A, Motsch J. Infectious risks associated with the use of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1189-96.
105. Wahr J, Vender J, Gilbert HC, Spiess B, Horrow JC, Maddi R. Effect of propofol with and without EDTA on haemodynamics and calcium and magnesium homeostasis during and after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S443-51.
106. Motsch J, Schmidt H, Bach A, Bottiger BW, Bohrer H. Long-term sedation with propofol and green discoloration of the liver. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:499-502.

107. De Gaudio AR, Rinaldi S. Sedación in PACU: Indications, monitoring, complications. *Current Drug Targets* 2005;6:729-40.
108. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R. Monitorización de la sedación. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva* 2007;en prensa.
109. Ramsay MAE. Intensive care: problems of over-and undersedation. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 2000;14:419-32.
110. Monk TG. Processed EEG and patient outcome. *Best Practise Clin Anaesthesiol* 2006;20:221-8
111. Solsona JF, Garcimartín P, Altaba C, Calizalla M, Maull E, Barbat C. La sedación no protocolizada en una Unidad de Medicina Intensiva. *Med Intensiva* 2000;24:14-8
112. Thorens JB, Kaelin RM, Jolliet P, Chevrolet JC. Influence of the quality of nursing on the duration of weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1995;23:1807-15.
113. Shelly MP. Sedation, where are we now?. *Intensive Care Med* 1999;25:137-9.
114. Venn R, Cusack RJ, Rhodes A, Grounds RM. Monitoring of the depth of sedation in the intensive care unit. *Clin Intensive Care* 1999;10:81-90.
115. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vechi G, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systemic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275-85.
116. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000;4:217-25.
117. Watson BD, Kane-Gill. Sedation assessment in critically ill adults: 2001-2004 update. *Ann Pharmacother* 2004;38:1898-906.
118. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974;22:656-9.
119. 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.
120. Gimeno G, Alcolea M, Arana M, Bartolome N, Cruspinera A, Figueras MJ et al. Are all sedation scales equally useful for nursing assessment?. *Enferm Intensiva* 1999;10:3-12.
121. Schulte-Tamburen AM, Scheier J, Briegel J, Schwender D, Peter K. Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked

potentials. *Intensive Care Med* 1999;25:377-82.

122. Haberthur C, Lehmann F, Ritz R. Assessment of depth of midazolam sedation using objective parameters. *Intensive Care Med* 1996;22:1385-90.
123. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:732-3.
124. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1994;22:433-40.
125. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med* 1999;27:1499-504.
126. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2001;27:853-8.
127. Brandl KM, Langley KA, Riker RR, Dork LA, Quails CR, Levy H. Confirming the reliability of the sedation-agitation scale administered by ICU nurses without experience in its use. *Pharmacotherapy* 2001;21:431-6.
128. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Jankowski M et al. Motor Activity Assessment Scale: a valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1271-5.
129. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
130. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
131. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005;33:1199-205.
132. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-9
133. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the

confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001;286:2703-10.

134. Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J Drug Dev* 1989, (suppl2):65-7.
135. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993;103:557-64.
136. Detriche O, Berre J, Massaut J, Vincent JL. The Brussels sedation scale: use of a simple clinical sedation scale can avoid excessive sedation in patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1999;83:698-701.
137. de Lemos J, Tweeddale M, Chittock D. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients. the Vancouver Interaction and Calmness Scale. Sedation Focus Group. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:908-19.
138. De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de-Vecchi C, Guyatt G, Theron V et al. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 2003;31:2344-54.
139. Rundshagen I, Schnabel K, Pothmann W, Schleich B, Schulte am Esch J. Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study. *Intensive Care Med*. 2000;26:1312-8.
140. Tonner PH, Paris A, Scholz J. Monitoring consciousness in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:191-200
141. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*.1994;10:392-404.
142. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89:980-1002
143. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000;93:1336-44.
144. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:81-99.
145. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998 ;89:323-33
146. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P et al. .Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery

from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*. 1997;87:808-15

147. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996;84:64-9.
148. Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth* 2002;49:13-8.
149. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
150. De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelant J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1998;24:1294-8.
151. Mondello E, Siliotti R, Noto G, Cuzzocrea E, Scollo G, Trimarchi G et al. Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput* 2002;17:271-7.
152. Olson DM, Cheek DJ, Morgenlander JC. The impact of bispectral index monitoring on rates of propofol administration. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 2004;15:63-73
153. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio AR. Bispectral index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:329-36.
154. Frenzel D, Greim CA, Sommer C, Bauerle K, Roewer N. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients?. *Intensive Care* 2002;28:178-83.
155. Tonner PH, Wei C, Bein B, Weiler N, Paris A, Scholz J . Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. *Crit Care Med* 2005;33:580-4.
156. Nasraway SA. The Bispectral Index: expanded performance for everyday use in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2005;33:685-7
157. LeBlanc J, Dasta JF, Kane-Gill SL. Role of the Bispectral Index in sedation monitoring in the ICU. *Ann Pharmacother* 2006;40:490-500.
158. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, Van Aken H, Bone HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index.. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:18-22.

159. Riker RR, Fraser GL. Sedation in the intensive care unit: refining the models and defining the questions. *Crit Care Med* 2002;30:1661-3.
160. Shapiro BA. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit?. *Crit Care Med* 1999;27:1663-4
161. Fraser GL, Riker RR. Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy* 2005;25:19S-27S
162. Wagner BK, Zavotsky KE, Sweeney JB, Palmeri BA, Hammond JS. Patient recall of therapeutic paralysis in a surgical critical care unit. *Pharmacotherapy* 1998;18:358-63.
163. Kaplan L, Bailey H. Bispectral (BIS) monitoring of ICU patients on continuous infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization and cost. *Crit Care* 2000;4:S110.
164. Ball J. How useful is the bispectral index in the management of ICU patients?. *Minerva Anesthesiol* 2002;68:248-51
165. Walsh TS, Ramsay P, Kinnunen R. Monitoring sedation in the intensive care unit: can “black boxes” help us. *Intensive Care Med* 2004;30:1511-3
166. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005;101:765-73.
167. Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis. *J Clin Anesth* 1999;11:4-7.
168. Vivien B, Di Maria S, Quattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17.
169. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2002;7:201-4.
170. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-21.
171. Volles DF, McGory R. Pharmacokinetic considerations. *Crit Care Clin* 1999;15:55-75.
172. Bertucci C, Domenici E. Reversible and covalent binding of drugs to human serum albumin: methodological approaches and physiological relevance. *Curr Med Chem* 2002;9:1463-81.
173. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:819-50.

174. Ramsey-Williams VA, Wu Y, Rosenberg HC. Comparison of anticonvulsant tolerance, crosstolerance, and benzodiazepine receptor binding following chronic treatment with diazepam or midazolam. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48:765-72.
175. Boulain T. Unplanned extubations in the adult intensive care unit: a prospective multicenter study. *Association des Reanimateurs du Centre-Ouest. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1131-7.
176. Aitkenhead AR, Pepperman ML, Willatts SM, Coates PD, Park GR, Bodenham AR et al. Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989;II:704-9.
177. Beyer R, Seyde WC. Propofol versus midazolam. Long term sedation in the intensive care unit. *Anaesthetist* 1992;41:335-41.
178. Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Olson D, Lavoie A, Toledano A et al. Sedation of critically ill patients during mechanical ventilation: a comparison of propofol and midazolam. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1012-18.
179. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sanchez Izquierdo JA, Jareno A, Moreno JA et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996;24:932-9.
180. Barrientos Vega R, Sanchez Soria M, Morales Garcia C, Robas Gomez A, Cuenca-Boy R, Ayensa Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25:33-40.
181. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med* 1997;23:1258-63.
182. Sanchez-Izquierdo-Riera-JA, Caballero-Cubedo-RE, Perez-Vela-JL, Ambros-Checa-A, Cantalapiedra-Santiago-JA, Alted-Lopez-E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg* 1998;86:1219-24
183. Sandiumenge Camps A, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vazquez D, Sa Borges M, Peinado Rodriguez J, Alted Lopez E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000;28:3612-19.
184. Helmy SAK, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001;56:4-8.

185. Blanco J, Martinez JM, Collado J. Sedación con benzodicepinas en el paciente grave. En Castañeda FJ. Sedación y analgesia en el paciente grave. Medicina clínica práctica. Barcelona, Edika Med, 1994:39-56.
186. Barr J, Donner A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. Crit Care Clin 1995;11:827-47.
187. Murray MJ, DeRuyter ML, Harrison BA. Opioids and benzodiazepines. Crit Care Clin 1995;11:849-73.
188. Lund N, Papadakos PJ. Barbiturates, neuroleptics, and propofol for sedation. Crit Care Clin 1995;11:875- 86.
189. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. Crit Care Clin 1995;11:887- 902
190. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. Crit Care Clin 1995;11:937-55.
191. Mirenda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. Chest 1995;108:539-48.
192. Kovarik WD, Goldstein B. Pharmacological approach to sedation of the critically ill patient. Clin Intensive Care 1996;7:248-57.
193. Gallagher TJ. Tolerability profile of continuous intravenous midazolam in critical care patients. Current Therapeutic Research 1997;58:282-90.
194. Park GR. Sedation, analgesia, and muscle relaxation and the critically ill patient. Can J Anesth 1997;44:R40-R45.
195. Citerio G, Cormio M. Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice. Curr Opin Crit Care 2003;9:120-6 .
196. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit. Drugs 2003;68:755-67.
197. Hadbavny AM, Hoyt JW. Sedatives and analgesics in Critical Care. En Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook. Textbook of Critical Care 4th Edition. Philadelphia. Saunders 2000;p.961-71
198. Nejman AM Sedatives and analgesics. En Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR. Critical Care 3th Edition. Lippincott-Raven. 1997;p.821-836.
199. Strobel W, Ritz R. Sedatives in critical care. En Webb MJ, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM. Textbook of Critical Care. Oxford. Oxford Medical Publications.1999;p.1274-7
200. Cammarano WB, Drasner K, Katz JA. Pain control, sedation, and use of muscle relaxants. En: Hall JB, Schmidt GA, Wood LH. Principles of Critical

Care 2th Edition. New York . McGraw-Hill 1998;p. 87-109.

201. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-41.
202. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, Piazza O, Albanese D, Amantea B et al. SIAARTI recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:769-805.
203. McCollam JS, O'Neil MG, Norcross ED, Byrne TK, Reeves ST. Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison. *Crit Care Med* 1999;27:2454-8.
204. Swart EL, van Schijndel RJ, van Loenen AC, Thijs LG. Continuous infusion of lorazepam versus midazolam in patients in the intensive care unit: sedation with lorazepam is easier to manage and is more cost-effective. *Crit Care Med* 1999;27:1461-5.
205. Woods JC, Mion LC, Connor JT, Viray F, Jahan L, Huber C et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 2004;30:1066-72.
206. Swart EL, Zuideveld KP, de Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RM. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:135-45.
207. Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anesth* 1991;8:21-7.
208. Pohlman AS, Simpson KP, Hall JB. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22:1241-7.
209. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:676-84.
210. Laviñeta E, Alberdi F, Arcega I, Luque O, Romo E, García J Síndrome de privación tras sedación prolongada en UCI. *Med Intensiva* 1997;21:269-73.
211. 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.

212. Shapiro JM, Westphal LM, White PF, Sladen RN, Rosenthal MH. Midazolam infusion for sedation in the intensive care unit: effect on adrenal function. *Anesthesiology* 1986;64:394-8.
213. Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability?. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:263-9.
214. Nishiyama T. Sedation during artificial ventilation by continuous intravenous infusion of midazolam: Effects of hepatocellular or renal damage. *J Intensive Care Med* 1997;12:40-4.
215. Kinoshita K, Sakurai A, Mera K, Shirai K, Hone J, Moriya T et al. Midazolam for continuous sedation in Japanese critical care patients: phase II study. *J Int Med Res* 2001;29:342-8.
216. Tsutsumi K, Aoyama N, Kitahara T, Endo M, Takahashi I, Kashiwa M et al. Midazolam for continuous sedation in Japanese patients in the critical care setting: phase II study. *J Int Med Res* 2001;29:335-41.
217. Bonet A, Pérez H, Carrasco G, y Grupo de Sedación y Analgesia de la SOCMIC. La sedación en pacientes críticos con ventilación mecánica en Cataluña. Estudio de prevalencia. *Med Intensiva* 2003 Supl 1;1:5-9.
218. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, Herr DL, Chappell T, Rosner MJ, et al. Propofol in the treatment of moderate and severe head trauma: a randomized, prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 1999;90:1042-52.
219. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusions in children: five case reports. *BMJ* 1992;305:613-6.
220. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 1998;8:491-9.
221. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4.
222. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AMGA, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured. *Lancet* 2001;357:117-8.

223. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk?. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002;15:339-42.
224. Ahlen K, Buckley CJ, Goodale DB, Pulsford AH. The 'propofol infusion syndrome': the facts, their interpretation and implications for patient care. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:990-8.
225. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:404-10.
226. Devlin JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* 2005;25:1348-52.
227. Newman LH, McDonald JC, Wallace PGM, Ledinghan IMcA. Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 1987;42:929-37.
228. Beller JP, Pottecher T, Lugnier A, Mangin P, Otteni JC. Prolonged sedation with propofol in ICU patients: Recovery and blood concentration changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988;61:583-8.
229. Harris CE, Grounds RM, Murray AM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A comparison with papaveretum and midazolam. *Anaesthesia* 1990;45:366-72.
230. Beauvoir C, Chardon P, d'Athis F, Mathieu Daude JC, du Cailar J. Sedation avec propofol et fentanyl en soins intensifs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992;11:27-34.
231. Frenkel C, Schuttler J, Ihmsen H, Heye H, Rommelsheim K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1995;21:981- 8.
232. Buckley PM. Propofol in patients needing long term sedation in intensive care: an assessment of the development of tolerance. A pilot study. *Intensive Care Med* 1997;23:969-74.
233. Higgins TL, Murray M, Kett DH, Fulda G, Kramer KM, Belmont D et al. Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26:S413-21.

234. Abraham E, Papadakos PJ, Tharratt RS, Hall JB, Williams GJ. Effect of propofol containing EDTA on mineral metabolism in medical ICU patients with pulmonary dysfunction. *Intensive Care Med* 2000;26:S422-32.
235. Barr J, Zaloga GP, Haupt MT, Weinmann M, Murray MJ, Bandi V, Teres D. Cation metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000;26:S433-42.
236. Herr DL, Kelly K, Hall JB, Ulatowski J, Fulda GF, Cason B et al. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive. *Intensive Care Med* 2000;26:S452-62.
237. Barrientos-Vega R, Sanchez-Soria MM, Morales-Garcia C, Cuenca-Boy R, Castellano-Hernandez M. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. *Crit Care Med* 2001;29:317-22.
238. Simpson RJ, Johnson TA, Amara IA. The box-plot: an exploratory analysis for biomedical publications. *Am Heart J* 1988;116:1663-5.
239. Williamson DF, Parker RA, Kendrick JS. The box plot: a simple visual method to interpret data. *Ann Intern Med* 1989;110:916-21.
240. Albrecht S, Ihmsen H, Suchodolski K, Frenkel C, Schüttler J. Analgo-sedation in intensive care: a quantitative, EEG-based trial with propofol 1% and 2%. *Anaesthesist* 1999;48:794-801.
241. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schüttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit* 2004;26:643-9.
242. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60:146-50.
243. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348-56.
244. Foster SJ, Buckley PM. A retrospective review of two years' experience with propofol in one intensive care unit. *J Drug Dev* 1989;2(Suppl 2):73-4.
245. Freire AX, Afessa B, Cawley P, Phelps S, Bridges L. Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and

relationships with outcome. *Crit Care Med* 2002;30:2468-72.

246. Carrasco G, Cabre L, Sobrepere G, Costa J, Molina R, Cruspinera A, Lacasa C. Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1998;26:844-51.
247. Maze M, Segal IS, Bloor BC. Clonidine and other alpha-2 adrenergic agonists: strategies for the rational use of these novel anesthetic agents. *J Clin Anesth* 1988;1:146-57.
248. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Crit Care* 2005;9:R117-23.
249. Chamorro C, Romera MA, Martinez-Melgar JL. Withdrawal syndrome and tolerance to sedatives and analgesics in Intensive Care Unit patients. *Crit Care Med* 1999;27:2602-4.
250. Romero C, Bugedo G, Bruhn A, Mellado P, Hernandez G, Castillo L. Preliminary experience with dexmedetomidine treatment of confusional state and hyperadrenergic states at an intensive care unit. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49:403-6.
251. Chamorro C, Márquez J, Silva JA. Remifentanil is a useful alternative in critically ill patients when conventional sedative-analgesic regimens fail. *Lifelines in Critical Care and Anaesthesia* 2002;4:8-9.