

Analgesia y sedación del paciente crítico en ventilación mecánica

I. Ramos Delgado*, E. Samsó Sabé**

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Mar-Esperanza (IMAS). Barcelona.

Resumen

Proporcionar una adecuada analgesia y sedación en pacientes críticos que requieren ventilación mecánica constituye una parte importante en el manejo global de estos pacientes. El conocimiento de las estrategias de administración y del comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los agentes sedantes y analgésicos, en el contexto de cada paciente, son imprescindibles para la terapia más apropiada. En este artículo revisamos los métodos de evaluación, las recomendaciones terapéuticas más recientes y una serie de fármacos analgésicos y sedantes.

Palabras clave:

Sedantes. Analgesia. Cuidados críticos. Respiración artificial.

Índice

1. Introducción
2. Necesidad de analgesia y sedación
3. Evaluación de analgesia y sedación
4. Estrategias de administración
5. Fármacos analgésicos
6. Fármacos sedantes
7. Agitación y delirio
8. Sedación y analgesia en pacientes críticos neurológicos
9. Situación de la analgesia y sedación en España y Europa
10. Conclusiones

1. Introducción

A medida que los cuidados del paciente crítico han evolucionado, asegurar una adecuada sedación y anal-

*Médico Adjunto. **Jefe de Sección.

Correspondencia:
Isabel Ramos Delgado
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.
Hospital del Mar.
Pg. Marítim, 25-29
08003 Barcelona
E-mail: mramos@imas.imim.es

Aceptado para su publicación en junio de 2006.

Analgesia and sedation of mechanically ventilated critical patients

Summary

Provision of adequate analgesia and sedation is an essential element in the overall management of critically ill patients who require mechanical ventilation. Familiarity with the regimens used for the different sedatives and analgesic drugs and awareness of their pharmacodynamics and pharmacokinetics in the context of each patient are essential for provision of the most appropriate treatment. In this article, we review assessment methods, the most recent therapeutic recommendations, and a range of analgesic and sedative drugs.

Key words:

Sedatives. Analgesia. Intensive care. Artificial respiration.

gesia en estos pacientes ha adquirido una importancia cada vez mayor, sobre todo debido a los efectos adversos de una administración inapropiada. Sin embargo, a pesar de la existencia de guías de consenso para sedación y analgesia en pacientes que requieren cuidados críticos^{1,3}, la práctica clínica diaria es muy variable. Esto es debido a que no existe un nivel de sedación o un fármaco único estándar para todos los pacientes, mientras que la valoración de la sedación y analgesia sigue siendo difícil. Teóricamente, el fármaco sedante ideal debería cumplir una serie de características: no deprimir la función respiratoria, tener efectos analgésicos, ser fácilmente dosificable, tener un inicio y fin de acción rápidos, no acumularse, tener un perfil hemodinámico predecible, permitir la interacción del paciente con sus cuidadores, y ser barato^{4,5}. Razones farmacocinéticas, farmacodinámicas y económicas por un lado, y la comorbilidad y estabilidad hemodinámica del paciente por otro, van a determinar la elección del fármaco que consideraremos apropiado en cada caso para proporcionar una adecuada analgesia y sedación en el paciente en ventilación mecánica.

Para la realización de este artículo efectuamos una búsqueda bibliográfica en PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) con los siguientes términos: “guidelines sedation AND analgesia”, “sedation AND critical care”, “analgesia AND critical care” y “sedation AND analgesia AND

artificial ventilation". La búsqueda se limitó a artículos publicados en español o inglés y al periodo de tiempo comprendido entre enero de 1995 y octubre de 2005. Se excluyeron los referentes a pacientes pediátricos y aquellos relacionados con procedimientos diagnósticos o terapéuticos específicos diferentes de la ventilación mecánica. Asimismo, revisamos la bibliografía de estos artículos para la posible inclusión de otros trabajos.

2. Necesidad de analgesia y sedación

La existencia de dolor desencadena una respuesta de estrés con activación del sistema nervioso simpático y liberación de factores humorales que se traduce en taquicardia, aumento del consumo miocárdico de oxígeno, aumento del catabolismo, hipercoagulabilidad e inmunosupresión. El dolor puede causar también disfunción pulmonar⁶, agitación y síndrome de estrés post-traumático de tipo neurosis⁷. El alivio del dolor combinado con la sedación va a atenuar esta respuesta de estrés. Además, algunos factores pueden influir en la percepción de dolor que tiene el paciente, como sus expectativas sobre dolor, experiencias dolorosas previas, y su estado emocional⁸. Un programa analgésico adecuado no sólo conllevará la administración de fármacos, sino también la debida información, evaluación y asistencia individual de cada paciente, especialmente difícil en el paciente crítico.

La ansiedad y la agitación en las unidades de cuidados críticos son de origen multifactorial, dada la imposibilidad de comunicación, ruidos continuos, frecuente estimulación (luz constante, movilizaciones, aspiraciones de secreciones...). Un paciente ansioso yagitado presentará una mala adaptación al respirador, tendrá incrementado el consumo de oxígeno, y estará expuesto a la pérdida de catéteres y autoextubación. Sin embargo, antes del tratamiento farmacológico, se deben descartar causas subyacentes, principalmente la existencia de dolor, aunque también otras causas, como la depravación alcohólica o de otras drogas, la posibilidad de hipoglicemia, etc.

3. Evaluación de analgesia y sedación

Analgesia

La valoración de la analgesia va a depender fundamentalmente de si el paciente se puede comunicar o no:

– Paciente que se puede comunicar: las escalas verbales, visuales y numéricas siguen siendo la herramienta más útil para la evaluación del dolor.

– Paciente que no se puede comunicar: la valoración del dolor se basa en la observación subjetiva de comportamientos (los movimientos que presenta el paciente, su expresión facial, las posturas que adopta) e indicadores fisiológicos de dolor (frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria). Existen algunas escalas de evaluación del dolor que se basan en la expresión facial y las posturas o movimientos de las extremidades, entre otros datos^{9,10} (Tablas 1 y 2).

Sedación

Tanto la sobresedación como la infrasedación son perjudiciales para el paciente, por lo que es necesaria una evaluación de la sedación en pacientes críticos. Normalmente es la sobresedación la que suele pasar más desapercibida, ya que el paciente puede parecer confortable y los efectos secundarios pueden ser sutiles. Es importante que la escala elegida se emplee para cambiar el manejo de la sedación, y así evitar tanto la infra como la sobresedación.

a) Métodos subjetivos: hay varias escalas de evaluación de la sedación para pacientes de unidades de cuidados críticos (UCI).

– *Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)*¹¹: basada en el comportamiento del paciente (Tabla 3). Es una escala validada para pacientes críticos.

– *Motor Activity Assessment Scale (MAAS)*¹²: adapta-

TABLA 1
Herramienta de observación del comportamiento
(adaptado de Puntillo et al⁹)

Respuestas faciales	Respuestas verbales	Movimiento corporal
- Mueca	- Gemido	- No movimiento
- Fruncir ceño	- Chillido	- Rígido
- Estremecimiento	- Quejido	- Arqueo
- Cerrar ojos	- Grito	- Apretar puños
- Abre ojos y eleva cejas	- Protesta	- Sacudida
- Mira al lado contrario	- Expresión verbal	- Retirada
- Sonrisa	de dolor	- Manos en garra
- Apertura bucal	- Ninguna	- Se mueve sin sentido
- Aprieta dientes	- Imposible	- Golpea el sitio
- Ninguna	de valorar	- Inquietud
- Imposible de valorar	- Otras	- Frota/masajea
- Otras		- Movimientos repetitivos
		- Arrebato defensivo
		- Empuja
		- Protección
		- Imposible de valorar
		- Otros

Se debe observar el comportamiento del paciente durante 1 minuto, centrándose en las respuestas faciales. Se marcan todos los comportamientos observados. Los comportamientos más relacionados con procedimientos dolorosos son: mueca, rigidez, estremecimiento, cerrar ojos, verbalización, gemido y apretar puños⁹.

TABLA 2
Escala de comportamiento de dolor
(adaptado de Payen et al.¹⁰).

Ítem	Descripción	Puntuación
Expresión facial	Relajada	1
	Parcialmente tensa	2
	Totalmente tensa	3
	Muecas	4
Extremidades superiores	No movimientos	1
	Parcialmente doblados	2
	Totalmente doblados con flexión de dedos	3
	Permanentemente retráctidos	4
Complianza con ventilación	Tolera el movimiento	1
	Tose pero tolera ventilación la mayor parte del tiempo	2
	Lucha contra el ventilador	3
	Imposible controlar la ventilación	4
Se observa el comportamiento del paciente en: expresión facial, movimientos de extremidades superiores y complianza con la ventilación mecánica. Se suma la puntuación de cada ítem. El rango será de 3 a 12 puntos. A puntuación más alta, más dolor.		

ción de la anterior, se basa en el comportamiento del paciente en respuesta a la estimulación (Tabla 4). Validada.

– *Vancouver Interaction and Calmness Scale* (VICS)¹³: se basa en la capacidad del paciente para interaccionar y comunicarse y en el grado de actividad que presenta. Está validada, pero hacen falta más estudios para saber cuál sería el rango de puntuación óptima de sedación (Tabla 5).

– *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS)¹⁴: consiste en cuatro niveles de ansiedad o agitación, uno de estado de calma y alerta, y cinco niveles de sedación. Se basa en la observación e interacción con el paciente. Escala validada para pacientes adultos de UCI (Tabla 6).

– *Ramsay Scale*¹⁵: aunque no está validada, es ampliamente utilizada en la clínica diaria y en estudios comparativos, siendo criticada por algunos autores por falta de discriminación entre niveles. Está basada en

TABLA 4
Motor Activity Assessment Scale (MAAS).
Adaptado de Devlin et al.¹²

6 Peligrosamente agitado	Sin estimularlo el paciente se mueve, no coopera, lucha con el TOT, intenta arrancarse catéteres y levantarse de la cama, no se calma cuando le hablas
5 Agitado	Sin estimularlo se mueve, intenta incorporarse y cuando le hablas hace caso sólo momentáneamente
4 Inquieto y cooperador	Sin estimularlo se mueve, se destapa, sigue órdenes
3 Calmado y cooperador	Sin estimularlo se mueve, se arregla la ropa de la cama y sigue órdenes
2 Reactivo al tacto o nombre	Abre los ojos o levanta las cejas, o mueve la cabeza hacia el estímulo, o mueve los miembros cuando se le toca o se le llama en voz alta
1 Reactivo sólo a estímulo doloroso	Abre los ojos o levanta las cejas o mueve la cabeza o los miembros con el dolor
0 Arreacticvo	No se mueve en respuesta al dolor

tres estados de paciente despierto y tres de paciente dormido (Tabla 7).

– *Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale* (OAASS)¹⁶: evalúa el grado de alerta del paciente. No valora la agitación y no ha sido evaluada en pacientes de UCI (Tabla 8).

– *COMFORT Scale*¹⁷: usada y estudiada sólo en niños.

– Otras: *Brussels sedation scale*¹⁸, Escala de Coma de Glasgow modificada por Cook y Palma¹⁹, *Bion Scale*²⁰, etc.

b) Métodos objetivos:

– Variabilidad de la frecuencia cardíaca. Los cambios en las variables autonómicas como la frecuencia cardíaca, han sido descritos como método de valoración de la sedación en pacientes críticos con bloqueo neuromuscular²¹. Sin embargo, en un paciente crítico, los signos vitales se pueden ver influenciados por otros muchos factores fisiológicos.

– Contractilidad esofágica inferior. Evans et al²² observaron correlación entre la contractilidad peristáltica y la profundidad de la anestesia, de modo que la contractilidad espontánea del esófago inferior representa una respuesta de estrés. El inconveniente de este método es que esta respuesta está sujeta a una importante variabilidad entre pacientes, y se puede ver influenciada por la atropina.

– Índice biespectral (BIS). Ampliamente usado en UCI, aunque tiene sus limitaciones en este tipo de pacientes. Los principales inconvenientes son: a) puede tener artefactos en el paciente sin relajantes musculares, b) no ha sido probado en pacientes con anomalías estructurales cerebrales o con trastornos metabólicos y c) no hay suficientes estudios comparativos entre escala

TABLA 3
Riker Sedation-Agitation Scale (SAS).
Adaptado de Riker et al.¹¹

7 Agitación peligrosa	Intentando retirarse catéteres, peleándose con el TOT, levantándose y moviéndose
6 Muy agitado	Muerde el TOT, requiere medidas físicas de contención, no se calma a pesar de hablarle
5 Agitado	Ansioso, intenta moverse, se calma al reprenderle
4 Calmado y cooperador	Se despierta fácilmente, obedece órdenes
3 Sedado	Se despierta con estímulos pero se vuelve a quedar dormido enseguida, obedece órdenes sencillas
2 Muy sedado	Se despierta con estímulos pero no obedece órdenes, se puede mover espontáneamente
1 Imposible de despertar	Mínima o nula respuesta a estímulos dolorosos, no se comunica ni obedece órdenes

TOT: tubo orotraqueal.

TABLA 5
The Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS). Adaptado de De Lemos et al¹³

	Coincide totalmente	Coincide	Coincide a medias	No coincide a medias	No coincide	No coincide en absoluto
Puntuación de interacción (30 ptos)						
- Paciente interactúa	6	5	4	3	2	1
- Paciente comunica	6	5	4	3	2	1
- Paciente comunica información fidedigna	6	5	4	3	2	1
- Paciente cooper	6	5	4	3	2	1
- Paciente necesita estímulo para responder a preguntas	6	5	4	3	2	1
Puntuación de calma (30 ptos)						
- Paciente calmado	6	5	4	3	2	1
- Paciente inquieto	6	5	4	3	2	1
- Paciente angustiado	6	5	4	3	2	1
- Paciente se mueve intranquilo en la cama	6	5	4	3	2	1
- Paciente tira de vías, tubos	6	5	4	3	2	1
Se evalúa la interacción del paciente según los ítems señalados, obteniendo una puntuación, que se suma a la puntuación de calma según los ítems expuestos. El rango de puntos posibles va de 10 a 30.						

las subjetivas y BIS, aunque algunos estudios sugieren una buena correlación en UCI entre BIS y la escala SAS²³ y entre BIS y la escala de Ramsay²⁴. Puede ser

útil en el paciente comatoso o con relajantes musculares, pero para el resto de pacientes hacen falta más estudios que demuestren su validez.

En general, se considera que un valor de BIS entre 60 y 70 es apropiado para el paciente de UCI.

En cualquier caso, lo esencial es establecer inicialmente un nivel deseado de sedación para cada paciente y reevaluarlo regularmente en función de la respuesta a los fármacos, utilizando una de las escalas de evaluación de la sedación.

La mayoría de estudios recomiendan como ideal un nivel de sedación en el que el paciente esté despierto y se pueda comunicar, que correspondería a una puntuación de escala de Ramsay de 2 ó 3 y una puntuación de SAS de 3 ó 4²⁵.

4. Estrategias de administración

La “Guía Práctica sobre el uso de sedantes y analgésicos en pacientes adultos críticos”²² del Colegio Americano de Medicina de Cuidados Críticos (2002) señala entre otras una serie de recomendaciones:

Puntuación Término	Descripción
+4	Combativo
	Combativo o violento; peligro inmediato para el personal
+3	Muy agitado
	Estira o mueve tubo(s) o catéter(es) o comportamiento agresivo con el personal
+2	Agitado
	Movimientos frecuentes sin propósito o asincronía paciente-respirador
+1	Sin calma
	Ansioso o aprensivo pero movimientos no agresivos o violentos
0	Alerta y calmado
-1	Somnoliento
	No completamente alerta, pero con despertar sostenido (más de 10 segundos), con contacto visual, a la voz
-2	Sedación ligera
	Se despierta brevemente (menos de 10 segundos) con contacto visual a la voz
-3	Sedación moderada
	Algún movimiento (pero no contacto visual) a la voz
-4	Sedación profunda
	No respuesta a la voz, pero algún movimiento a la estimulación física
-5	No despertable
	No respuesta a la voz o a estimulación física

1. Se observa si el paciente está alerta y calmado (puntuación 0). Si está agitado o inquieto: puntuación de +1 a +4 según los criterios señalados.
2. Si el paciente no está alerta, en voz audible decir su nombre y ordenar que abra los ojos y mire al interlocutor. Repetir una vez más si es necesario. Según la respuesta, puntuar de -1 a -3.
3. Si el paciente no responde a la voz, estimular físicamente sacudiendo los hombros o apretando el esternón si no responde. Según la respuesta, puntuar -4 ó -5.

1	Despierto	Paciente ansioso y agitado o intranquilo
2	Despierto	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3	Despierto	El paciente sólo responde a la orden
4	Dormido	Respuesta rápida y energética a un golpecito o estímulo auditivo alto
5	Dormido	Respuesta lenta a un golpecito o estímulo auditivo alto
6	Dormido	Sin respuesta a un golpecito o estímulo auditivo alto

TABLA 8
Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAASS). Adaptado de Chernik et al¹⁶

Receptividad	
5	Responde rápido al nombre dicho en tono normal
4	Respuesta lenta al nombre dicho en tono normal
3	Responde al nombre sólo dicho en tono elevado o repetido
2	Responde sólo tras tocarlo o zarandearlo
1	No responde tras tocarlo o zarandearlo
Discurso	
5	Normal
4	Medio lento o torpe
3	Muy lento
2	Se entienden pocas palabras
Expresión facial	
5	Normal
4	Medio relajado
3	Marcadamente relajado (mandíbula caída, floja)
Ojos	
5	Abiertos y claros, no ptosis
4	Vidriosos o medio cerrados (menos de la mitad del ojo)
3	Vidriosos y ptosis marcada (la mitad del ojo o más)
Se evalúa cada ítem por separado y la puntuación final es la más baja de las observadas. Una puntuación de 1 indica sueño profundo, y una de 5 indica que el paciente está alerta.	

– La sedación de un paciente crítico se debe iniciar sólo tras haber proporcionado una adecuada analgesia y tratado las alteraciones fisiopatológicas reversibles (hipotermia, anemia, etc.).

– Las dosis de sedantes se deben administrar en función de un nivel deseado de sedación y con reevaluaciones continuas o interrupción diaria con reajustes. Con ello se pretenden minimizar los efectos sedantes prolongados. Se ha visto una disminución en la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI, así como menos necesidad de pruebas diagnósticas por cambios del estado mental y menos dosis total de sedantes, en aquellos pacientes de UCI en los que se realizó una interrupción diaria de la sedación comparados con pacientes sin interrupción diaria²⁶. Hay excepciones a esta recomendación: pacientes que requieren bloqueo neuromuscular y pacientes con elevado riesgo de isquemia miocárdica. Tampoco se sabe si esta interrupción diaria de la sedación tendría complicaciones en pacientes de UCI quirúrgicos, ya que no estaban incluidos en el estudio.

– Utilizar una guía, algoritmo o protocolo de sedación. Se ha visto una reducción en la duración de la ventilación mecánica, en la estancia hospitalaria y en UCI y en la necesidad de traqueostomía en pacientes de UCI con fallo respiratorio agudo cuando la sedación se administraba siguiendo un protocolo de enfermería²⁷. Otro estudio más reciente, siguiendo un algoritmo de sedación con el objetivo de preservar la conciencia de los pacientes y su adaptación al medio que los rodea, presenta el mismo resultado de disminución de la dura-

ción de la ventilación mecánica²⁸. Con un protocolo se consigue establecer inicialmente un nivel inicial deseado de sedación, evaluar regularmente la respuesta terapéutica y redefinir de forma continua el nivel de sedación deseado para cada paciente (Figura 1).

En cuanto a la administración en infusión continua o en bolus intermitentes, hasta el momento no hay suficientes estudios que demuestren qué es mejor. Kollef et al²⁹, en un estudio no aleatorizado, evidencian que la infusión continua se asocia a una prolongación de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia hospitalaria y en UCI, y una mayor incidencia de reintubación y de fallo multiorgánico si se compara con la administración intermitente o la ausencia de sedación.

Otro factor que también se ha visto que se relaciona con una prolongación del tiempo de ventilación mecánica en una unidad de críticos, es el número y la calidad del personal de enfermería en la unidad³⁰, y uno de los motivos implicados parece ser el incremento de medicación analgésica y sedante administrada cuando éste es deficitario. Así, la educación y el número de enfermería disponible para la atención de pacientes críticos, son puntos a considerar cuando se pretende poner en marcha un protocolo de sedación y analgesia.

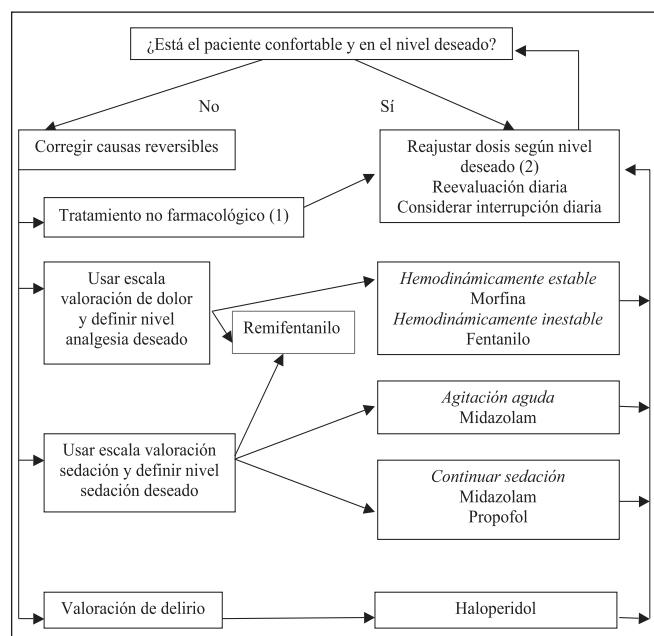


Fig. 1. Algoritmo general para la sedación y analgesia de pacientes en ventilación mecánica. Adaptado de Jacobi et al¹. (1)Tratamiento no farmacológico: aportar información al paciente siempre que sea posible, evitar los ruidos, favorecer la orientación día-noche con la iluminación, utilizar técnicas de relajación, masajes, musicoterapia, etc.². (2)Las valoraciones de sedación y analgesia y los reajustes de dosis deben ser muy frecuentes al principio, cada 5-10 minutos, hasta conseguir el nivel fijado inicialmente. Posteriormente las evaluaciones se pueden realizar cada 2-4 horas, mientras no haya cambios relevantes en el estado del paciente.

5. Fármacos analgésicos

Un objetivo de gran importancia en un paciente de UCI debe ser una adecuada analgesia. El analgésico endovenoso más utilizado son los opioides, y también el más recomendado. En la Tabla 9 se resumen los efectos sistémicos de estos fármacos, entre otros. En general, hay que tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada pueden tener unos menores requerimientos de opioides debido a un menor volumen de distribución, una reducción del 50% del aclaramiento y una menor unión a proteínas³¹. Se ha de considerar el uso profiláctico de laxantes debido a la frecuencia de ileo e hipomotilidad intestinal².

a) Morfina. Es el analgésico recomendado de primera línea debido a su potencia, eficacia analgésica y bajo coste. Produce vasodilatación y bradicardia por efecto simpaticolítico. El principal efecto adverso es la depresión respiratoria, y otros son la sedación, náuseas, ileo y espasmo del esfínter de Oddi. Además es histaminoliberadora, causando hipotensión, taquicardia y broncoespasmo en pacientes susceptibles.

El inicio de acción se produce a los 5-10 minutos y el efecto pico en 30 minutos. Tiene una vida media de eliminación de 2-4 horas, y un metabolito activo, que se puede acumular y causar excesiva sedación en pacientes con fallo renal. En pacientes de UCI puede haber alteración del volumen de distribución y de su unión a proteínas, dando lugar a una respuesta disminuida o exagerada.

La dosis de inicio recomendada es de 0,05 mg Kg⁻¹ en 5-15 minutos, lo que correspondería en un paciente estándar de 70 kg a 3,5 mg, y la dosis de infusión continua puede variar de 1 a 10 mg h⁻¹³.

b) Fentanilo. Analgésico recomendado en caso de¹:

- inestabilidad hemodinámica
- alergia a morfina
- pacientes que presenten síntomas de histaminoliberación con la morfina
- insuficiencia renal

No es histaminoliberador y tiene efectos hemodinámicos mínimos. El resto de efectos adversos son similares a los de la morfina.

Al ser más lipofílico que la morfina, tiene un inicio de acción más rápido, con un efecto pico en 4 minutos. La vida media es corta, de 30-60 minutos, pero en la administración prolongada tiende a la acumulación en compartimentos periféricos, por lo que la vida media aumenta a 9-16 horas. No tiene metabolitos activos.

Se administra en infusión continua de 25-200 µg h⁻¹ (o 1-2 µg Kg⁻¹ min⁻¹, paciente de 70 kg: 70-140 µg h⁻¹) con bolus inicial de 25-100 µg.

c) Hidromorfona. Derivado semisintético de la morfina con más potencia analgésica/sedativa y menos efecto eufórico¹.

d) Meperidina. No recomendada por tener un metabolito activo, la normeperidina, que se puede acumular y es neuroexcitador².

e) Opiáceos agonistas-antagonistas (buprenorfina). No recomendados.

f) Metadona. Los efectos adversos son similares a los de la morfina pero es menos sedante. Tiene una vida media larga, por lo que la dosificación se hace difícil³.

g) Remifentanilo. Opioide selectivo receptores µ. Posee efectos predecibles, incluyendo un inicio de acción rápido (alrededor de 1 minuto) y un fin rápido (menos de 10 minutos), lo que hace que sea fácilmente dosificable.

Aún no ha sido suficientemente estudiado en pacientes de UCI, pero parece ser útil en aquellos pacientes que precisan interrupciones regulares de la sedación para valoración neurológica, ya que la recuperación del efecto analgésico y sedante es muy rápida³²⁻³⁴.

Su metabolismo no se afecta por la existencia de insuficiencia hepática ni renal porque se metaboliza por esterasas plasmáticas inespecíficas. Esto lo diferencia de otros fármacos: el metabolismo del fentanilo es impredecible en pacientes críticos y depende del hígado, y la eliminación de la morfina depende de la

TABLA 9
Efectos fisiológicos sistémicos y cerebrales de los agentes sedantes y analgésicos.
Adaptado de Rhoney et al⁴

	FC	GC	RVS	PAM	PIC	PPC	FSC	CMRO ₂
Benzodiacepinas	↔/↑	↓↔	↓↔	↓	↓	↓	↓	↓
Opioides	↓	↔	↓↔	↓	↓↔	↓↔	↓	↓
Propofol	↔	↓	↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓
Barbitúricos	↑	↓	↑/↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓
Etomidato	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↓	↓
Ketamina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑↑	↔
Neurolépticos	↔/↑	↔	↔/↓	↓	↑	↓	↓	↔

FC: frecuencia cardíaca. GC: gasto cardíaco. RVS: resistencias vasculares sistémicas. PAM: presión arterial media. PIC: presión intracranal. PPC: presión de perfusión cerebral. FSC: flujo sanguíneo cerebral. CMRO₂: consumo metabólico cerebral de oxígeno. ↓: descenso. ↑: incremento. ↔: sin cambios.

función renal. Breen et al³⁵ estudiaron los efectos adversos del remifentanilo durante la infusión prolongada hasta 72 horas en pacientes que presentaban deterioro de la función renal, observando que la aparición de efectos adversos era independiente del grado de disfunción renal.

Un estudio, doble ciego, que compara remifentanilo y fentanilo en UCI³⁶, encuentra que los dos grupos fueron similares en cuanto a necesidades de propofol (en un 35% y 40% de pacientes respectivamente, y en pequeñas dosis en ambos grupos), tiempo de sedación óptima y tiempo de extubación. No hubo diferencias significativas en incidencia de efectos adversos, y aunque la estabilidad hemodinámica fue similar en ambos grupos, el que recibió remifentanilo tuvo más dolor.

Otro estudio comparó remifentanilo y morfina en pacientes críticos postoperatorios³⁴. El remifentanilo se asoció a un mayor tiempo de sedación óptima y precisó menos reajustes en el ritmo de infusión. Asimismo, el tiempo de ventilación mecánica y de extubación fue menor y hubo menos necesidad de añadir midazolam, mientras que los efectos adversos fueron similares (escasos en ambos grupos).

En cuanto al desarrollo de tolerancia e hiperalgesia, los estudios son contradictorios. Unos trabajos apuntan hacia la existencia de tolerancia^{37,38} e hiperalgesia³⁸, mientras que otros no observan su desarrollo^{39,40}. De estos estudios, dos están basados en la utilización intraoperatoria de remifentanilo^{38,39} (dosis mayores), y otros dos en voluntarios sanos^{37,40}, por lo que los resultados pueden diferir del uso clínico para sedación en paciente crítico en ventilación mecánica. Sin embargo, se han comunicado casos de tolerancia aguda con síndrome de abstinencia tras sedación basada en remifentanilo en pacientes de UCI, con sedaciones entre 2 y 30 días de duración⁴¹, así como casos de tolerancia aguda selectiva a la depresión respiratoria y a la sedación sin afectar a los efectos analgésicos del remifentanilo⁴².

La mayoría de trabajos inician la infusión a $9 \mu\text{g Kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ($0,15 \mu\text{g Kg}^{-1} \text{min}^{-1}$), con adición de propofol, si es necesario, a dosis bajas ($0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$).

h) Analgésicos no opiáceos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pueden ser usados como coadyuvantes de los opioides en pacientes seleccionados, ya que así se reducen las necesidades de éstos. Se ha de tener precaución en caso de hipovolemia o hipoperfusión, edad avanzada y deterioro previo de la función renal, puesto que hay más susceptibilidad a lesión renal inducida por AINE.

La administración de naloxona tras tratamiento prolongado con opiáceos no está recomendada porque puede desencadenar síndrome de abstinencia, náuseas y arritmias.

6. Fármacos sedantes

a) Benzodiacepinas. Como normas generales, en su administración se ha de tener presente que:

- Los pacientes de edad avanzada tienen una eliminación más prolongada.
- En insuficiencia hepática y renal hay una disminución de su aclaramiento.
- En pacientes con inestabilidad hemodinámica puede haber hipotensión al inicio de la sedación.
- En infusión continua puede haber acumulación con sobre sedación.
- Tras infusión prolongada el despertar puede ser bastante impredecible.
- Se puede desarrollar tolerancia a las benzodiacepinas tras horas o días de tratamiento.
- Se puede producir agitación paradójica con sedación ligera, debido a amnesia o desorientación.

Diazepam. Su metabolismo es hepático, dando lugar a dos metabolitos activos. En pacientes de edad avanzada y en caso de insuficiencia renal o hepática, aumenta considerablemente su vida media de eliminación y se produce sedación prolongada. Por este motivo es un fármaco con limitaciones para sedación en la UCI. Tiene una vida media de 20-120 horas. También puede desarrollar acidosis metabólica y tromboflebitis si se administra por una vía periférica⁴³.

Midazolam. Tiene una duración de acción mucho más corta que el diazepam debido a una rápida redistribución. Su metabolismo es hepático, por lo que en presencia de insuficiencia hepática, su vida media de eliminación aumenta. El midazolam está recomendado como sedación a corto plazo (menos de 24 horas)¹, aunque se suele emplear también en infusiones prolongadas, teniendo en cuenta que entonces su efecto se puede ver prolongado, y sobre todo si existe insuficiencia renal, como resultado de la acumulación de su metabolito activo.

Su vida media es de 3-11 horas. En infusiones prolongadas pueden darse interacciones con otros fármacos, como propofol, eritromicina y diltiazem, con el resultado de sobre sedación.

La dosis de mantenimiento es de $0,03 \text{ mg Kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (paciente de 70 Kg: 2 mg h^{-1}) con bolos adicionales de inicio de $0,03 \text{ mg kg}^{-1}$ ³. Las dosis se han de ajustar para no producir sobre sedación.

Lorazepam. Es el agente recomendado para la sedación prolongada. Teóricamente, comparado con el midazolam, el lorazepam tiene un efecto más prolongado, causa menos hipotensión, causa igual amnesia anterógrada, es más barato y en la administración prolongada produce un despertar más rápido⁴⁴. Hay estudios que comparan la calidad de la sedación y el tiem-

po de recuperación entre midazolam y lorazepam, y no hallan diferencias estadísticamente significativas⁴⁵. El lorazepam no es útil para la obtención de un rápido efecto sedante. Su metabolismo es hepático a un metabolito inactivo.

Es conveniente administrarlo de forma intermitente en bolos endovenosos, aunque también se puede administrar en infusión continua. Su vida media de eliminación es de 12-15 horas, por lo que es difícil ajustar la dosis. Con infusión prolongada y altas dosis puede causar necrosis tubular aguda, acidosis láctica e hiperosmolaridad. Precisa de una línea de infusión independiente porque puede precipitar en catéteres endovenosos. La dosis de inicio es de $0,044 \text{ mg kg}^{-1}$ cada 2-4 horas. En España no se halla comercializado para la administración endovenosa.

En relación a la reversión de los efectos, la administración de flumacenilo no está recomendada tras el tratamiento prolongado con benzodiazepinas por el riesgo de producir síndrome de abstinencia e incrementar el consumo miocárdico de oxígeno.

b) Propofol. Recomendado para la sedación a corto plazo. Comparado con el midazolam^{46,47}:

- Son igual de efectivos.
- El propofol produce un despertar más rápido y una extubación más rápida, aunque la estancia en UCI no varía.
- El propofol produce más hipotensión arterial.
- El propofol estaría más recomendado si se requiere un despertar rápido y un mayor nivel de sedación.
- Es más caro que el midazolam.

Tiene una vida media de 26-32 horas. En las infusiones prolongadas se puede acumular y causar hipertrigliceridemia, acidosis metabólica y shock cardiogénico (ver más adelante). Otros efectos adversos son: depresión respiratoria, hipotensión arterial, bradicardia, arritmias, infección y dolor a la inyección por vía periférica.

La infusión de inicio es de $0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ con incrementos de $0,5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ cada 5-10 minutos según respuesta clínica. La dosis de mantenimiento habitual suele ser de $0,5-3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ (paciente de 70 kg: 35-210 mg h⁻¹).

Han sido descritos varios casos de shock cardiogénico y muerte asociados a infusión prolongada de propofol (“Propofol infusion syndrome”)⁴⁸⁻⁵¹. La mayor parte de casos se produce en población pediátrica susceptible con dosis elevadas de propofol durante al menos 48 horas, pero también hay casos en adultos y con menores dosis y una menor duración de la infusión⁵².

La clínica común es bradicardia aguda refractaria con asistolia y uno o más de los siguientes: hiperli-

pidemia, hepatomegalia/esteatosis hepática en autopsia, acidosis metabólica con exceso de base superior a -10, o afectación muscular con rabdomiolisis o mioglobinuria. La causa es desconocida, aunque probablemente multifactorial: reducción del tono simpático, depresión miocárdica tanto por antagonismo de los receptores beta y canales de calcio como por afectación del metabolismo mitocondrial y efectos proarrítmicos de los ácidos grasos circulantes (también elevados en plasma por afectación mitocondrial).

El tratamiento es de soporte circulatorio con circulación extracorpórea y hemodiálisis.

Se recomienda, por tanto, tener en cuenta una serie de consideraciones: utilizar lo menos posible la sedación con infusión de propofol (sólo si la sedación con benzodiacepinas y opiáceos no ha sido efectiva, se requiere una sedación a corto plazo con rápido despertar, es necesaria una valoración neurológica rápida y en caso de hipertensión endocraneal refractaria), disponer de un registro electrocardiográfico basal de 12 derivaciones y monitorizar continuamente el electrocardiograma (suspender o no iniciar propofol en caso de bradicardia o alargamiento de los intervalos PR y/o QT), monitorización de los niveles de calcio iónico y de los niveles lipídicos, y utilizar la menor dosis de propofol para el efecto clínico deseado, suspendiendo la infusión en cuanto sea posible. Pero sobre todo, se deben evitar dosis de propofol superiores a $5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ en infusiones prolongadas (más de 48 horas), puesto que la mayor parte de casos publicados se dan en dichas circunstancias.

c) Ketamina. Se ha utilizado a dosis subhipnóticas (menos de $5 \mu\text{g Kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) en infusión continua sólo en casos en que la sedación con opioides y benzodiacepinas se hace muy difícil. A estas dosis no parece tener los típicos efectos adversos de hipertensión arterial, taquicardia y alucinaciones⁵³. Debido a sus potenciales efectos adversos, no está recomendado su uso rutinario³.

d) Etomidato. Su uso prolongado para sedación se ha visto asociado a insuficiencia adrenocortical y elevada mortalidad^{54,55}, por lo que no está recomendado para este fin.

e) Barbitúricos. El tiopental utilizado a dosis subanestésicas es un agente sedante efectivo, pero carece de efecto amnésico y analgésico, y además produce depresión miocárdica y vasodilatación con el resultado de taquicardia e hipotensión. Además, su gran volumen de distribución hace que en caso de dosis repetidas aumente su vida media. Su uso en UCI está destinado al control de la presión intracraneal o como anticonvulsivante¹.

7. Agitación y delirio

El delirio tiene una incidencia del 80% en pacientes de UCI con ventilación mecánica. Los factores de riesgo son: enfermedad sistémica aguda, edad avanzada, cormorbilidad médica, deterioro cognitivo previo, privación del sueño y medicaciones⁵⁶⁻⁵⁸. El delirio en pacientes con ventilación mecánica está asociada a prolongación de la estancia en UCI tras ajustar por edad, género, raza y severidad de la enfermedad⁵⁹ y es un factor predictor independiente de mortalidad a 6 meses tras ventilación mecánica en UCI⁶⁰. Debería evaluarse su existencia de forma dirigida y específica.

El haloperidol es el fármaco de elección para el tratamiento del delirio/psicosis en UCI. La dosis de inicio es de 2-10 mg vía endovenosa, pudiendo ser doblada cada 15-20 minutos hasta que se alcance una dosis máxima única de 60 mg³.

8. Sedación y analgesia en pacientes críticos neurológicos

No existen suficientes estudios bien controlados que comparen la eficacia y seguridad de estos agentes analgésicos y sedantes en pacientes con traumatismo craneoencefálico, por lo que la elección deberá basarse en sus efectos a nivel del metabolismo cerebral y la presión intracranal^{4,61} (Tabla 9), así como en otras patologías que puedan presentar estos pacientes.

Las benzodiacepinas tienen propiedades anticonvulsivantes, disminuyen levemente el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracranal y el consumo metabólico cerebral de oxígeno. No se ha demostrado que posean efecto neuroprotector en humanos⁶².

Los barbitúricos se emplean para disminuir la presión intracranal, tratar las convulsiones de difícil manejo, o para la protección cerebral en caso de isquemia global o focal, ya que producen una profunda depresión de la función neurológica⁶³.

El propofol produce un efecto similar a los barbitúricos deprimiendo el sistema nervioso central. Tiene efecto neuroprotector, aunque el mecanismo exacto de producción es desconocido⁶³.

En general, los opioides disminuyen el consumo metabólico cerebral de oxígeno, el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracranal. En cuanto al remifentanilo, no posee efectos significativos en la presión intracranal en pacientes con lesiones ocupantes de espacio⁶⁴. Puede descender la presión de perfusión cerebral como resultado de descensos transitorios y dosis-dependientes en la presión arterial media. Los estudios sobre el uso de remifentanilo en neurocirugía hacen pensar que pueda ser beneficioso en la UCI,

aunque su papel exacto aún está por determinar. Sus ya comentados efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos apoyan su utilización en pacientes críticos neurológicos.

9. Situación de la analgesia y sedación en España y Europa

Un estudio realizado mediante cuestionario a diversas UCI de Europa sobre el uso clínico de sedantes y analgésicos, reveló que⁶⁵:

- En España, el sedante que más se utiliza es el midazolam, por encima del propofol (85% vs 45%).
- Como analgésico se utiliza más la morfina que el fentanilo (75% vs 15%).
- España es el segundo país de la Europa occidental que más utiliza escalas de sedación (65%, siendo la media de 43%).

A nivel general, en las UCI europeas que contestaron al cuestionario:

- Aunque el midazolam es el sedante más utilizado, en las UCI quirúrgicas es más utilizado el propofol.
- En cuanto a los analgésicos, hay igualdad entre morfina y fentanilo, y no hay diferencias en cuanto a tipo de UCI (quirúrgica y médica).
- La escala de sedación más utilizada es la de Ramsay (74 %).

10. Conclusiones

La administración de una adecuada analgesia y sedación en el contexto global del cuidado del paciente crítico que requiere ventilación mecánica, no es menos importante que otras medidas terapéuticas. Según los estudios más recientes, se debe utilizar una guía o protocolo que evalúe de forma regular el nivel de sedación del paciente, usando para ello una escala, y realizando los reajustes de dosis necesarios para evitar la infra/sobresedación, siendo más frecuente esta última. También se recomienda la interrupción diaria de la sedación con el mismo objetivo.

Lo más importante no es que se utilice una determinada escala de valoración de la sedación y analgesia, sino que esta valoración se realice regularmente y con el objetivo de reajustar las dosis. La elección de los fármacos a emplear, así como del nivel de sedación y analgesia deseado, tendrá que decidirse inicialmente y de forma individualizada para cada paciente en función de sus circunstancias: tiempo que se estime que va a requerir sedación, presencia de inestabilidad hemodinámica o fallo multiorgánico, necesidad de evaluaciones neurológicas frecuentes, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* 1995; 23(9):1596-600.
2. 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(1):119-41.
3. Liu L, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit. A guide to drug selection. *Drugs.* 2003;63(8):755-67.
4. Rhoney DH, Parker Jr D. Use of sedative and analgesic agents in neurotrauma patients: Effects on cerebral physiology. *Neurol Res.* 2001; 23(2-3):237-59.
5. 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(7):2300-6.
6. Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin.* 1999;15(1):151-66.
7. Stoll C, Haller M, Briegel J, Meier M, Manert W, Hummel T, et al. Health-related quality of life in long-term survivors after treatment with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Anaesthetist.* 1998;47(1):24-9.
8. Carroll KC, Atkins PJ, Herold GR, Mlcek CA, Shively M, Clopton P, et al. Pain assessment and management in critically ill postoperative and trauma patients: A multisite study. *Am J Crit Care.* 1999;8(2):105-17.
9. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II. *Crit Care Med.* 2004;32(2):421-7.
10. Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001;29(12):2258-63.
11. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1325-9.
12. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, Nerenz DR, Peterson E, Janowski 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(7):1271-5.
13. De Lemos J, Tweddle M, Chittock D. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients: the Vancouver Interaction and Calmness Scale. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(9):908-19.
14. 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(10):1338-44.
15. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadbolone. *Br Med J.* 1974;2(5920):656-9.
16. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10(4):244-51.
17. Ambuel B, Hamlett K, Marx C, Blumer JL. Assessing of distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT Scale. *J Pediatr Psychol.* 1992;17(1):95-109.
18. Detriche O, Berré 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 Anesth.* 1999;83(5):698-701.
19. Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J Drug Dev.* 1989;(Suppl 2):65-7.
20. Bion JF. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Hospital Update.* 1988;14:1272-86.
21. Trope RM, Silver PC, Sagiv M. Concomitant assessment of depth of sedation by changes in bispectral index and changes in autonomic variables (heart rate and/or BP) in pediatric critically ill patients receiving neuromuscular blockade. *Chest.* 2005;128:303-7.
22. Evans JM, Bithell JF, Vlachonikolic IG. Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and surgery in man. *Br J Anesth.* 1987;59(11):1346-55.
23. 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(8):1499-504.
24. 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. *Journal of Clin Monit Comput.* 2002; 17(5):271-7.
25. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Sedation and analgesia in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(8):1024-8.
26. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New Eng J Med.* 2000;342(20):1471-7.
27. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2609-15.
28. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade J-C, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33(1):120-6.
29. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114(2):541-8.
30. Thorens J-B, Kaelin RM, Jolliet P, Chevrolet J-C. 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(11):1807-15.
31. Aubrun F. Management of postoperative analgesia in elderly patients. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(4):363-79.
32. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Critical Care.* 2004;8(4):R268-R280.
33. Soltész S, Biedler A, Silomon M, Schöpflin I, Molter GP. Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth.* 2001;86:763-8.
34. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients. A randomized double blind study. *Anesthesiology.* 2004;101(3):640-6.
35. Breen D, Wilmer A, Bodenham A, Bach V, Bonde J, Kessler P, et al. Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Critical Care.* 2004;8(1):R21-R30.
36. Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJT. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial ISRCTN43755713. *Critical Care.* 2004;8:R1-R11.
37. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg.* 1998;86(6): 1307-11.
38. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000; 93(2):409-17.
39. Cortinez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2001;87(7):866-9.
40. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1223-8.
41. Delvaux B, Ryckwaert Y, Van Boven M, De Kock M, Capdevila X. Remifentanil in the intensive care unit: tolerance and acute withdrawal syndrome after prolonged sedation. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1281-2.
42. Calderón E, Pernia A, Ysasi A, Concha E, Torres LM. Tolerancia aguda selectiva a remifentanilo tras infusiones prolongadas. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2002;49(8):421-3.
43. Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28(3):854-66.
44. 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(8):1241-7.
45. Izurieta R, Rabatin JT. Sedation during mechanical ventilation: A systematic review. Crit Care Med. 2002;30(12):2644-8.
 46. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. A systematic review. JAMA. 2000;283(11):1451-9.
 47. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation. A canadian multicenter randomized trial. Chest. 2001;119(4):1151-9.
 48. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AMGA, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. Lancet. 2001;357(9250):117-8.
 49. 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(9):1417-25.
 50. Culp K, Augoustides JG, Ochroch AE, Milas BL. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. Anesth Analg. 2004;99(1):221-6.
 51. Machata AM, Gonano C, Birsan T, Zimpfer M, Spiss CK. Rare but dangerous adverse effects of propofol and thiopental in intensive care. J Trauma. 2005;58(3):643-5.
 52. Liolios A, Guérat JM, Scholtes JL, Raftopoulos C, Hantson P. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-dose infusion during surgical anesthesia in an adult. Anesth Analg. 2005;100(6):1804-6.
 53. Joachimsson PO, Hedstrand U, Eklund A. Low-dose ketamine infusion for analgesia during postoperative ventilator treatment. Acta Anaesthesiol Scand. 1986;30(8):697-702.
 54. Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. Anaesthesia 1984;39(10):973-81.
 55. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. N Engl J Med. 1984;310(22):1415-21.
 56. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: A study of risk factors. Intensive Care Med. 2001;27(8):1297-304.
 57. Ely EW, Siegel MD, Inouye S. Delirium in the intensive care unit: An under-recognized syndrome of organ dysfunction. Semin Respir Crit Care Med. 2001;22(2):115-26.
 58. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. JAMA. 1994;272(19):1518-22.
 59. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive Care Med. 2001;27(12):1892-900.
 60. Ely EW, Shintani A, Bernard G et al. Delirium in the ICU is associated with prolonged length of stay in the hospital and higher mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:A23.
 61. Galan Fernández A, Fernández-Quero L, Navia J. Traumatismo craneoencefálico: tratamiento inicial y en unidades de reanimación. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2000;47(1):15-30.
 62. Schwart-Bloom RD, Miller KA, Evenson DA, Crain BJ, Nadler JV. Benzodiazepines protect hippocampal neurons from degeneration after transient cerebral ischemia: An ultrastructural study. Neuroscience. 2000;98(3):471-84.
 63. Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, Brinkhous A, Dexter F, Warner DS. Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. Anesthesiology. 1997;87(5):1139-44.
 64. Warner DS, Hindman BJ, Boss MM, Sawin PD, Kircner J, Roland CL, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. Anesth Analg. 1996;83(2):348-53.
 65. Soliman HM, Mélot C, Vincent J-L. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. Br J Anesth. 2001;87(2):186-92.