

Sedación de corta duración

J.M. BORRALLO-PÉREZ^a, A. BÉJAR-DELGADO^b Y GRUPO DE TRABAJO DE ANALGESIA Y SEDACIÓN DE LA SEMICYUC

^aHospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. ^bHospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona. España.

Uno de los principales factores a tener en cuenta a la hora de la selección de fármacos para la sedación de un paciente crítico es la duración prevista de ésta. Hemos denominado, por consenso, sedación corta a aquella cuya duración es inferior a 72 horas. Aconsejamos la existencia y aplicación de un protocolo de sedación corta en todo Servicio de Medicina Intensiva. Dicho protocolo debe garantizar la analgesia del paciente en todo momento y su aplicación no debe prolongar los tiempos de despertar y la desconexión de la ventilación mecánica. En este capítulo se revisan brevemente la farmacología y los estudios comparativos de los fármacos más utilizados para este fin y se establecen las recomendaciones clínicas. Asimismo, se establecen unas recomendaciones para situaciones específicas y se asigna un papel para fármacos menos habituales como la ketamina.

PALABRAS CLAVE: *sedación corta, propofol, opiáceos, remifentanilo, midazolam, ketamina, enfermos críticos.*

SHORT DURATION SEDATION

One of the main factors to keep in mind for drug selection for the sedation of a critical patient is its foreseen duration. We have denominated by consent, short sedation that whose duration is less than 72 h. We advise the existence and application of a protocol of short sedation in all intensive care units. This protocol must guarantee the patient's analgesia at all times and its application must not increase the times of waking up and weaning of the mechanical ventilation. In this

chapter the pharmacology and the comparative studies of the drugs more used for this aim are revised and the clinical recommendations are settle down. Some recommendations for specific situations are also settle down and a role is assigned to less habitual drugs such as ketamine.

KEY WORDS: *short sedation, propofol, opiates, remifentanil, midazolam, ketamine, critically ill patients.*

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales factores a tener en cuenta a la hora de seleccionar la estrategia de sedación de un paciente crítico es la duración prevista de ésta. Hemos denominado sedación corta a aquella cuya duración prevista es inferior a 72 horas. En nuestro medio, los fármacos más utilizados para este fin son midazolam, propofol y recientemente remifentanilo. En este capítulo revisaremos brevemente su farmacología, los estudios comparativos realizados entre ellos y estableceremos las recomendaciones clínicas.

FARMACOLOGÍA

Midazolam

Es una benzodiazepina muy utilizada para la sedación de pacientes críticos por sus propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas y amnésicas, con buena tolerancia hemodinámica y con un antagonista específico. Además, tiene un comienzo de acción rápido tras la administración, así como una rápida recuperación.

Es una imidazobenzodiazepina cuya solubilidad en agua depende del pH. A $\text{pH} < 4$ se abre reversiblemente el ciclo diazepam en posición 4-5 y se forma un derivado estable muy soluble en agua. A $\text{pH} > 4$ el anillo se cierra y el compuesto es muy liposoluble;

Correspondencia: Dr. J.M. Borrallo-Pérez.
C/ Donantes de sangre, s/n.
19002 Guadalajara. España.
Correo electrónico: josemanuel.borrallo@gmail.com

precisamente esta lipofilia contribuye a una acción muy rápida tras la administración intravenosa (iv).

Las benzodiazepinas ejercen su acción sobre los receptores benzodiazepínicos. Dichos receptores han sido identificados en diferentes tejidos como músculo esquelético y sistema nervioso central (SNC)¹. La baja incidencia de depresión respiratoria se explicaría por el bajo número de receptores en el tronco cerebral. Los receptores benzodiazepínicos forman parte del complejo formado por el gamma-aminobutírico A (GABA-A). Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido GABA, lo que comporta un aumento del flujo de iones cloro a través de los canales hacia el interior de las neuronas, que disminuye la capacidad de las células para iniciar el potencial de acción. Esto ocasiona hiperpolarización de la membrana, que hace a la neurona resistente a la excitación².

Cuando la administración es vía iv, la acción comienza a los dos minutos y se observan sus efectos máximos a los 5-10 minutos. La desaparición del efecto ocurre tras unos 15-30 minutos. Sin embargo, la administración en infusión continua puede producir un cúmulo en sangre y tejidos periféricos. Al interrumpir la sedación, el fármaco acumulado tiene que volver a la circulación para ser metabolizado, por lo que en pacientes con grandes volúmenes de distribución, ancianos, bajo metabolismo hepático o función renal alterada pueden prolongarse sus efectos durante horas o días^{3,4}. Los depresores del SNC empleados en pacientes críticos, como clonidina, fentanilo y remifentanilo, potencian los efectos de midazolam.

Su farmacocinética se ve influenciada por diversos factores como la edad, ya que el volumen de distribución y la semivida están aumentados en el paciente anciano. En este tipo de pacientes el aclaramiento hepático está disminuido por reducción de la actividad enzimática hepática, por lo que se recomienda disminuir las dosis. También en pacientes obesos, con insuficiencia renal, hepática o cardíaca está aumentado el volumen de distribución y la vida media de eliminación. Se une a las proteínas en un 95% y se metaboliza a nivel hepático en el sistema P450 3A4. Así, los fármacos que inducen o inhiben el citocromo P450 o 3A4 varían la semivida del midazolam. Por ello, la rifampicina, la carbamazepina o la fenitoína la disminuyen y los macrólidos como la eritromicina, la claritromicina y los azoles como el itraconazol, el fluconazol o la cimetidina aumentan los efectos del midazolam.

Dosis y efectos secundarios

Existe una gran variabilidad individual en cuanto a las dosis requeridas para alcanzar un determinado nivel de sedación y también gran variabilidad en las concentraciones sanguíneas en el momento de despertar. La dosis inicial no debería superar los 5 mg iv administrados lentamente. Si se administra de forma rápida puede reducir las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y por tanto producir deterioro hemodinámico. Sin embargo, su administración iv conti-

nua produce pocos efectos hemodinámicos. No existe acuerdo en cuanto a la dosis recomendada de midazolam en infusión continua, probablemente la dosis debe oscilar, según necesidades, entre 0,05 y 0,25 mg/kg/h⁵. Como regla general se administrará una dosis inicial en bolus para conseguir los objetivos de sedación y se iniciará una infusión horaria a la misma dosis que la que fue necesaria para la inducción. Cuando se requiera subir la dosis de infusión será 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 después⁶. La ausencia de una monitorización adecuada de la sedación, para ajustar la perfusión a la menor dosis necesaria para lograr los objetivos, puede provocar retrasos en el despertar de los pacientes de horas e incluso días, tras la suspensión de la infusión. Su uso está contraindicado en miastenia gravis y en casos de hipersensibilidad a las benzodiazepinas y se aconseja no administrar en el primer trimestre del embarazo ni durante la lactancia.

Propofol

Es un agente anestésico iv no relacionado con otros sedantes con propiedades hipnóticas y sedantes. Es un alquilfenol insoluble en soluciones acuosas, formulado en una emulsión lipídica, isotónico con pH neutro. En los primeros años de su utilización en Estados Unidos, se observó un aumento de las infecciones en pacientes posoperados que habían recibido este sedante durante el acto anestésico, derivado de una inadecuada manipulación. Por ello, se modificó su composición en una de las formulaciones, añadiendo un quelante sintético (edetato disódico) que retrasa el crecimiento bacteriano.

Existen varias formulaciones de propofol; actualmente está comercializado en diferentes lípidos (MCT-LCT o LCT) y en dos concentraciones (1 y 2%)^{7,8}. Su mecanismo de acción es desconocido, aunque parece que los receptores GABA del SNC están implicados⁹.

La farmacocinética del propofol sigue un modelo tricompartmental con rápido comienzo de acción, rápida redistribución a los tejidos y metabolismo, y lento retorno desde los tejidos peor perfundidos hacia el compartimento sanguíneo. La rapidez de estas dos primeras fases hace que el comienzo de acción como sedante tras su administración sea rápido, unos 40 segundos, debido a sus propiedades lipofílicas y a que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. La vida media de distribución es de 2-4 minutos y la de eliminación de unos 30-60 minutos. La recuperación de la sedación tras cesar la infusión se produce en unos 10-15 minutos^{9,10}.

El porcentaje de fijación a proteínas, principalmente albúmina, es cercano al 99%.

Se metaboliza principalmente por oxidación en los microsomas hepáticos por el citocromo CYP2B6 formando metabolitos inactivos, aunque su alto volumen de aclaramiento, de unos 94-126 l/h, sugiere alguna forma de metabolismo extrahepático. Su

eliminación es urinaria en el 88% en forma de sulfato conjugado glucurónico y un 2% es excretado por las heces. La vida media de eliminación oscila entre 23 y 31 horas. Las características farmacocinéticas del propofol varían poco en el paciente crítico. No se afectan significativamente por las alteraciones de la función hepática o renal. Tampoco por las alteraciones de las proteínas plasmáticas y no se han descrito cambios importantes con la coadministración de fármacos que se metabolizan por la misma vía¹¹.

En el SNC, además de los efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y anestésicos, el propofol produce un aumento de la resistencia vascular cerebral y una disminución del flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal (PIC) y el metabolismo neuronal. A altas dosis tiene efectos anticonvulsivos. No posee efectos analgésicos.

El propofol puede producir hipotensión arterial por vasodilatación y depresión de la contractilidad cardíaca, y además tiene un discreto efecto cronotrope negativo. Comparativamente, el propofol administrado en bolus es el sedante que produce mayor depresión cardiovascular. Estos efectos están directamente relacionados con la dosis y la rapidez en la administración, con la edad y con 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 miocárdica¹².

Produce depresión respiratoria de manera dosis-dependiente, por lo que, a dosis altas y administradas rápidamente, puede producir apnea. Se han descrito efectos broncodilatadores y disminución de la hiperreactividad bronquial, por lo que puede ser útil en el estatus asmático e hiperreactividad bronquial en pacientes con intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

Dosis y efectos secundarios

Se recomienda la administración lenta (no superior a 1 mg/segundo) de una dosis de inducción entre 1 y 2,5 mg/kg hasta la pérdida del reflejo palpebral. La dosis recomendada de infusión oscila entre 1 y 4,5 mg/kg/h. Si se requiere un efecto inmediato es preciso la administración de un bolus lento entre 0,5 y 1 mg/kg. La dosificación se ha de regular para conseguir el nivel de profundidad de sedación deseado con la mínima cantidad de fármaco necesaria.

La dosis máxima recomendada es de 4,5 mg/kg/h. Si no se consiguen los objetivos de sedación con esta dosis máxima se debe sustituir o asociar con otro sedante.

El uso de altas dosis y por períodos superiores a 6-12 horas se ha asociado al denominado síndrome de infusión del propofol, consistente en un cuadro de shock cardiogénico (disminución de la contractión miocárdica y trastornos de la conducción) junto con alteraciones metabólicas (acidosis láctica, hipertrigliceridemia) y/o rhabdomiólisis. Para evitar el desarrollo de este síndrome lo más importante es no superar la dosis recomendada y determinar periódicamente

los triglicéridos, la creatinofosforinasa y el ácido láctico. El aumento no justificado de cualquiera de estos valores o la aparición de inestabilidad hemodinámica obliga a la suspensión inmediata del propofol. El inicio precoz de hemodiálisis o de hemodiafiltración son las únicas alternativas terapéuticas.

Como ocurre con todas las soluciones lipídicas, se recomienda el cambio de los envases y de los sistemas de infusión cada 12-24 horas, por riesgo de contaminación y sobrecrecimiento bacteriano^{12,13}.

La excreción de metabolitos fenólicos puede producir coloración verdosa de la orina, sin repercusión en la función renal. La historia de alergia al huevo no necesariamente implica 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.

Ketamina

Es un derivado de la fenciclidina que produce anestesia disociativa, es decir, una disociación entre el sistema límbico y el tálamo-cortical. El paciente puede permanecer con los ojos abiertos, con reflejos de tronco conservados y estar en un estado de completa amnesia y analgesia. Su efecto analgésico se consigue con una dosis menor que la necesaria para conseguir sedación e hipnosis.

Se metaboliza en el hígado por vía oxidativa a metabolitos activos (norketamina). Tras su administración iv, su semivida de distribución ($t_{1/2} \alpha$) oscila entre 10 y 15 minutos, que se corresponden con su efecto clínico, y su semivida de eliminación ($t_{1/2} \beta$) es de 2 a 3 horas, que puede prolongarse cuando se administra en infusión continua o en situaciones de insuficiencia hepática.

En el SNC puede incrementar el flujo sanguíneo cerebral con pocos efectos metabólicos. Su efecto sobre la PIC es controvertido, el aumento del flujo sanguíneo cerebral puede producir un aumento de la PIC pero su combinación con otros fármacos sedantes puede evitar este teórico efecto indeseable¹⁴.

A diferencia del resto de sedantes, produce la activación del sistema simpático, aumentando por tanto la frecuencia cardíaca, las RVS y produciendo broncodilatación. Aunque intrínsecamente tiene un efecto inotrópico negativo, la estimulación simpática contrarresta este efecto deletéreo, salvo en aquellos pacientes críticos sin reservas de catecolaminas por estimulación continua, como en casos de insuficiencia cardíaca severa.

Dosis y efectos secundarios

Se puede administrar para diferentes indicaciones y por diferentes vías, dependiendo de la situación, tanto en dosis aisladas por vía iv, intramuscular (im), oral o nasal o en infusión iv continua.

Como analgésico es útil en situaciones de urgencia con compromiso cardiovascular o respiratorio, a dosis de 0,5 mg/kg iv o 1-1,5 mg/kg im. En el paciente

crítico se puede usar por su efecto analgésico como alternativa a los opiáceos y para controlar estados de hiperalgesia.

Existen estudios que demuestran la utilidad de la ketamina en infusión continua a dosis de 0,7-3 mg/kg/h, combinado o no con otros sedantes, para la sedoanalgesia en pacientes críticos ventilados hemodinámicamente inestables o con estatus asmático^{15,16}. Se puede observar tolerancia a su efecto sedante a los pocos días de su administración continua. Una de las mayores utilidades de la ketamina en el paciente crítico inestable es como inductor anestésico para la secuencia rápida de intubación y como una alternativa al etomidate a dosis entre 1 y 1,5 mg/kg iv.

Hasta un 12% de los pacientes que han recibido ketamina presentan manifestaciones psicológicas indeseables, como sensaciones no placenteras, alucinaciones e incluso cuadros de terror. En ocasiones estos cuadros se acompañan de confusión y agitación. Son más frecuentes en adultos y en pacientes con antecedentes psiquiátricos. La administración conjunta de dosis bajas de benzodiacepinas o propofol disminuyen la incidencia de estos cuadros.

Por sus efectos hemodinámicos, aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, por lo que hay que usarlo con precaución o evitar su uso en pacientes con cardiopatía isquémica o con aneurisma disecante de aorta. Asimismo, no se aconseja su uso para la inducción anestésica de pacientes en shock cardiogénico sin respuesta a las catecolaminas; en esta situación va a predominar su efecto depresor de la contracción miocárdica y por tanto podría empeorar todavía más la situación hemodinámica.

Remifentanilo

Es un derivado del fentanilo con el que comparte su misma potencia. Su estructura química incluye un enlace éster, por lo que es metabolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas, lo que le confiere su peculiar perfil farmacocinético y farmacodinámico. Su efecto máximo se consigue en menos de tres minutos y su efecto desaparece en pocos minutos independientemente de la duración de su infusión y de la existencia de disfunción hepática y/o renal. Uno de sus metabolitos es activo pero con una actividad de 1/4.600 del producto original, por lo que sus implicaciones clínicas son casi irrelevantes, incluso en situaciones de insuficiencia renal donde este metabolito puede acumularse¹⁷.

Sus características farmacocinéticas permiten su administración a dosis altas, con lo que a sus efectos analgésicos se unen efectos sedantes, sin el riesgo de acumulación inherente a la administración de altas dosis de otros opiáceos.

Dosis y efectos secundarios

La dosis recomendada oscila entre 0,5 y 6 µg/kg/h como analgésico y entre 6 y 12 µg/kg/h como pauta de sedoanalgesia. Cuando se usa para la sedoanalgesia

del paciente ventilado, sólo un 30% de los pacientes suele requerir otro sedante a dosis bajas para conseguir los objetivos de sedoanalgesia¹⁸.

Sus efectos secundarios son comunes a todos los opiáceos piperidínicos. Es un depresor importante de la respiración, por lo que, cuando se usa como analgésico en pacientes no ventilados, se requiere una vigilancia estrecha. Al finalizar la administración de remifentanilo, desaparecen rápidamente los efectos sedantes y analgésicos, por lo que en los pacientes que puedan presentar dolor es imprescindible realizar una analgesia transicional previa, con el tiempo suficiente para que el analgésico elegido alcance su efecto máximo en el momento de la suspensión. La administración de remifentanilo, incluso a dosis altas, no produce alteraciones hemodinámicas relevantes y reduce el flujo miocárdico y en mayor medida el consumo miocárdico de oxígeno, siendo por tanto un fármaco seguro en pacientes coronarios. No se aconseja su administración en bolo, ya que se han descrito casos de bradicardia importante e incluso asistolia tras su administración rápida. En este sentido, se aconseja su administración independiente a través de una vía iv y desechar o purgar convenientemente el sistema por el que se ha administrado remifentanilo para evitar la administración accidental rápida del fármaco remanente en el sistema.

No produce liberación de histamina.

ESTUDIOS COMPARATIVOS

La mayor parte de los estudios comparativos que existen se han realizado entre los fármacos de mayor uso clínico: propofol y midazolam. Existe una amplia heterogeneidad en el diseño de los distintos estudios en cuanto a la selección de los pacientes incluidos. En estudios de sedación de corta duración, la mayoría de los pacientes incluidos son posoperados, fundamentalmente por cirugía cardíaca, y otros estudios incluyen pacientes médicos y politraumatizados. Asimismo, en numerosos estudios se excluyen pacientes con insuficiencia hepática o renal e incluso pacientes obesos, en los que la administración de midazolam provocaría un efecto acumulativo. Otra limitación importante en el estudio de los distintos trabajos es el tiempo de sedación, definiéndose como sedación corta tiempos de sedación desde pocas horas (la mayoría menos de 24 horas) hasta 5 días.

No obstante, globalmente los estudios existentes que comparan ambos fármacos para sedación de duración inferior a 72 horas evidencian que el uso de propofol proporciona tiempos de despertar más cortos y previsibles y, por tanto, menores tiempos en la desconexión de la ventilación mecánica y en la extubación de los pacientes¹⁹⁻³⁰. Estas diferencias son más evidentes cuanto mayor es el grado de profundidad de sedación que necesitan los pacientes. Obviamente, en trabajos en los que el objetivo era un nivel de sedación superficial (Ramsay 2-3), las diferencias entre los dos fármacos son prácticamente inexistentes. Los beneficios obtenidos en los distintos estudios con el uso de propofol se acompañan de mayor número de

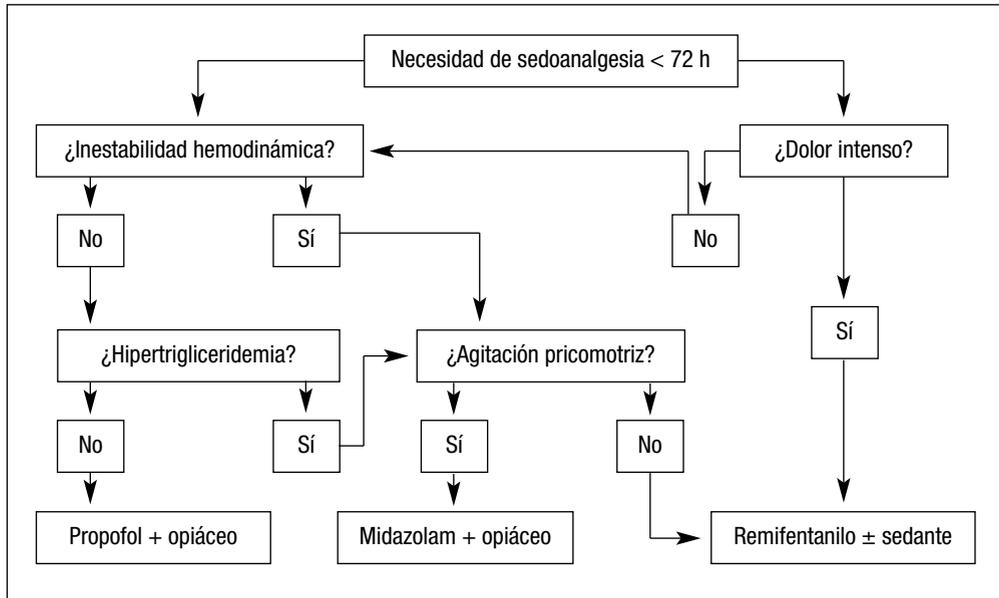


Figura 1. Esquema de selección de la pauta de sedoanalgesia.

efectos secundarios, fundamentalmente hipotensión (un paciente de cada 12 es probable que presente un episodio de hipotensión) e hipertrigliceridemia, en general sin trascendencia clínica³¹⁻³³. Carrasco et al³⁴ demostraron que la asociación entre propofol y midazolam reducía los tiempos de ventilación mecánica respecto de los pacientes sedados sólo con midazolam; sin embargo, estos datos no han sido confirmados en otros estudios como el realizado por Walder et al³⁵, que incluso evidencian una prolongación innecesaria en los tiempos de extubación con una estrategia de sedación basada en propofol y dosis bajas de midazolam.

Por su reciente introducción, el número de publicaciones referentes al uso de remifentanilo en sedación corta no es muy amplio. Sin embargo, varios trabajos han demostrado su seguridad y su eficacia clínica, inicialmente en el contexto de la cirugía cardíaca y posteriormente en los cuidados intensivos generales³⁶. Un reciente estudio prospectivo y aleatorizado sobre pacientes posoperados de cirugía cardíaca evidencia que una sedoanalgesia basada en remifentanilo suplementado con propofol reduce el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sin aumento en los costes³⁷. Otro estudio reciente aleatorizado y controlado sobre 161 enfermos neurológicos demostró que el régimen de analgesia-sedación con remifentanilo proporciona un despertar más rápido y predecible comparado con un régimen estándar de sedoanalgesia, sin mayor número de efectos adversos³⁸. Un estudio realizado por Martínez Melgar et al en una UCI polivalente sobre 50 pacientes evidenció que el uso de remifentanilo permitía predecir adecuadamente el despertar y acortar los tiempos de extubación (< 20 minutos en el 68% de los pacientes), además de ofrecer seguridad en cuanto a estabilidad hemodinámica con mínimos efectos secundarios¹⁸.

Es conveniente recordar que hasta un tercio de los pacientes ventilados en los que se utiliza remifentanilo como sedoanalgesia precisa la administración de dosis bajas de otro sedante para conseguir los objetivos de sedación.

SELECCIÓN DE LA PAUTA DE SEDOANALGESIA

Para este grupo de trabajo los principios básicos a la hora de seleccionar los fármacos sedantes y analgésicos para una sedación de corta duración son: el tratamiento efectivo del dolor y el control por parte del médico de los tiempos de sedación y despertar-extubación de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, de tal forma que la estrategia usada no limite posteriormente el inicio de las desconexiones o la extubación de los mismos. Por sus características farmacológicas, los fármacos más apropiados para este fin son remifentanilo y la asociación de cloruro mórfico o fentanilo más propofol (fig. 1).

Recomendamos el uso de remifentanilo en aquellos pacientes en los que exista un importante componente de dolor (politraumatizados, posoperados, etc.), en pacientes ingresados por intoxicaciones por depresores del SNC o por encefalopatías metabólicas y en los que presenten las contraindicaciones descritas para el uso de propofol.

Recomendamos la utilización de propofol en aquellos pacientes que presenten estabilidad hemodinámica y que no presenten contraindicaciones para su uso como hipertrigliceridemia o acidosis láctica importante. Como analgésico se añadirá cloruro mórfico, dado su perfil farmacocinético con una semivida de eliminación menor que el fentanilo. Sin embargo, en casos de insuficiencia renal se recomienda el uso de fentanilo debido al posible cúmulo de metabolitos del

cloruro mórfico con la consiguiente prolongación de sus efectos. Igualmente, en casos de broncoespasmo severo, la liberación de histamina que produce la morfina puede empeorar el cuadro, siendo preferible el uso de fentanilo.

En casos de agitación psicomotriz no debida a dolor en pacientes inestables, el fármaco recomendado es midazolam.

En intubados por crisis graves de asma se debe valorar la utilización de ketamina.

No se recomienda el uso de terapia combinada midazolam-propofol para sedación corta.

En este punto es preciso recordar que, probablemente, más importante que la elección del fármaco es la instauración de un protocolo de sedación y analgesia en cada unidad con objetivos y revisión periódica, así como no olvidar el resto de factores humanos y ambientales que contribuyen a mejorar el confort del paciente.

RECOMENDACIONES

1. Se debe disponer de un protocolo de sedoanalgesia en todo Servicio de Medicina Intensiva.

2. Dicho protocolo se debe basar en dos premisas fundamentales: garantizar la analgesia del paciente en todo momento y que la selección de la estrategia no limite los tiempos de despertar y de desconexión de la ventilación mecánica.

3. Recomendamos el uso de remifentanilo en pacientes politraumatizados, posoperados y en aquéllos en los que se considere que el dolor tenga un papel importante.

4. Recomendamos la utilización de opiáceo más propofol en pacientes estables y sin contraindicaciones.

5. Recomendamos utilizar fentanilo en lugar de cloruro mórfico en casos de insuficiencia renal o broncoespasmo severo.

6. Recomendamos utilizar remifentanilo cuando existan contraindicaciones para el uso de propofol.

7. Recomendamos el uso de midazolam en situaciones de inestabilidad hemodinámica y agitación psicomotriz no secundaria a presencia de dolor.

8. Se debe valorar la sedación con ketamina en presencia de broncoespasmo severo.

9. No se recomienda el uso de sedación combinada con midazolam y propofol.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco J, Martínez JM, Collado J. Sedación con benzodiazepinas en el paciente grave. En: Castañeda FJ, editor. Sedación y analgesia en el paciente grave. Medicina crítica práctica. Barcelona: Edika Med; 1994. p. 39-56.

2. Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: midazolam and flumazenil. *Intensive Care Med.* 1991;17 Suppl 1:S1-10.

3. Young CC, Prielipp RC. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2001;17:843-62.

4. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet.* 1995;346:145-7.

5. Chamorro C, Romera MA, Márquez J, Pardo C, Valdivia M. Therapeutic failure with midazolam in the sedation of critical patients. A definition proposal. *Intensive Care Med.* 2004;30 Suppl 1:S177.

6. Chamorro C, Romera MA, Estechea MA, Rubio JJ. Sedación en Cuidados Intensivos. Nuevos fármacos para nuevas tendencias. *Med Intensiva.* 1994;18:164-72.

7. Song D, Hamza MA, White PF, Byerly SI, Jones SB, Macaluso AD. Comparison of a lower-lipid propofol emulsion with the standard emulsion for sedation during monitored anesthesia care. *Anesthesiology.* 2004;100:1072-5.

8. Conejero R, García de Lorenzo A, Acosta J, López-Martínez J, Serralta MJ. Sedación en Cuidados Intensivos: comparación de las concentraciones de propofol al 1% y al 2%. *Med Intensiva.* 1999;23:114-9.

9. Fulton B, Sorkin EM. Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs.* 1995;60:636-57.

10. Chamorro C, Rubio JJ, Romera MA, Nieto M, Luque P, Estechea MA. Propofol. Revisiones de conjunto. *An C Intensivos.* 1991;6:42-8.

11. McKeage K, Perry CM. Propofol. A review of its use in Intensive Care sedation of adults. *CNS Drugs.* 2003;17:235-72.

12. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy.* 2005;25:S8-18.

13. 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.

14. Annetta MG, Jemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R. Ketamine: new indications for an old drug. *Curr Drug Targets.* 2005; 6:789-94.

15. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching and old drug new tricks. *Anesth Analg.* 1998;87:1186-93.

16. Strube PJ, Hallam PL. Ketamine by continuous infusion in status asthmaticus. *Anaesthesia.* 1986;41:1017-9.

17. Castañeda J. Farmacocinética y farmacodinámica del remifentanilo. *Med Intensiva.* 2003 Supl;1:10-3.

18. Martínez-Melgar JL, Piñero N, Alemparte E. Remifentanilo. Experiencia en sedoanalgesia de corta duración. *Med Intensiva.* 2004 Supl;2:5-9.

19. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion for sedation in the intensive care unit. *Br Med J.* 1987;294:397-400.

20. McMurray TJ, Collier PS, Carson IW, Lyons SM, Elliot P. Propofol sedation after open heart surgery. A clinical and pharmacokinetic study. *Anaesthesia.* 1990;45:322-6.

21. Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S. Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993; 7:142-7.

22. Sherry K, McNamara J, Brown JS, Drummond M. An economic evaluation of propofol/fentanyl compared with midazolam/fentanyl on recovery in the ICU following cardiac surgery. *Anaesthesia.* 1996;51:312-7.

23. 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.

24. Boyd O, Mackay CJ, Rushmer F, Bennet ED, Grounds RM. Propofol or midazolam for short-term alterations in sedation. *Can J Anesth.* 1993;40:1442.

25. 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.

26. Costa J, Cabré L, Molina R, Carrasco G. Cost of ICU sedation. *Clin Intensive Care.* 1994;5 Suppl 5:17-21.

27. Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1995;23:286-93.

28. 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;153:1012-8.
29. 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;119:1151-9.
30. Anis AH, Wang X, Leon H, Hall R. Economic evaluation of propofol for sedation of patients admitted to intensive care units. *Anesthesiology.* 2002;96:196-201.
31. Higgins TL, Yared JP, Estafanous FG, Coyle JP, Ko HK, Goodale DB. Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 1994; 22:1415-23.
32. Searle NR, Cote S, Taillefer J, Carrier M, Gagnon L, Roy M, et al. Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1997;44:629-35.
33. Walder B, Elia N, Henzi I, Romand J, Tramer MR. A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: A qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2001;92:975-83.
34. Carrasco G, Cabre L, Sobrepere G, Costa J, Molina R, Cruspínera A, et al. Synergistic sedation with propofol and midazolam in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 1998;26:844-51.
35. Walder B, Borgeat A, Suter PM, Romand JA. Propofol and midazolam versus propofol alone for sedation following coronary artery bypass grafting: a randomized, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:171-8.
36. Soltesz S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth.* 2001;86:763-8.
37. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Critical Care.* 2006;10:R91.
38. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speilberg B. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Critical Care.* 2004;8:R268-80.