Estrategias de control de la sedación difícil

C. CHAMORRO, M.Á. ROMERA Y GRUPO DE TRABAJO DE ANALGESIA Y SEDACIÓN DE LA SEMICYUC

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

Existe una amplia variabilidad intra e inter-individual en los requerimientos de sedantes entre los pacientes críticos ventilados. Aspectos como 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 pueden justificar esta variabilidad. 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 tratable (como el dolor no controlado), 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 el límite de los sedantes, ha conducido a la aparición de toxicidad, a veces mortal, con el uso de estos fármacos. Este grupo de trabajo recomienda no superar dosis de 4,5 mg/kg/h de propofol y 0,25 mg/kg/h de midazolam. Necesidades superiores a esta dosis máxima obligaría al cambio de sedante o a la coadministración de un segundo fármaco. Dependiendo de la situación clínica del paciente y del objetivo a corto plazo de la estrategia de sedoanalgesia, la combinación de los dos sedantes o el uso de clonidina, haloperidol o remifentanilo son las alternativas válidas.

PALABRAS CLAVE: *sedación continua, ventilación mecánica, paciente crítico, tolerancia, deprivación, midazolam, propofol, clonidina, haloperidol, remifentanilo.*

Correspondencia: Dr. C. Chamorro Jambrina.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Puerta de Hierro.
C/ San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid. España.
Correo electrónico: cchamorro.hpth@salud.madrid.org

CONTROL STRATEGIES FOR DIFFICULT SEDATION

There is a wide intra- and inter-individual variability in sedative dose requirements in mechanically ICU patients. Patient's heterogeneity, the frequent and variable organic dysfunctions, the drug interactions and the possibility of metabolite accumulation could explain this variability. However, this fact must not justify the use of excessive doses to achieve the goals of sedation. Frequently, in the absence of a specific motive, e.g. uncontrolled pain, physicians administer progressive sedative dose increases. Probably, the absence of maximum dose recommendations has originated the case's description of severe complications, sometimes mortal, or sedative toxicity, like propofol infusion syndrome. This SEMICYUC Analgesia and Sedation Work Group recommends not administering more than 4.5 mg/kg/h of propofol or 0.25 mg/kg/h of midazolam. The need to use more than these doses should force a change in the sedative or the combined administration of both. Depending on the clinical situation or the clinical patient's evolution, the use of clonidine, haloperidol or remifentanil could be better options.

KEY WORDS: *critically ill patient, mechanical ventilation, sedation, tolerance, withdrawal, midazolam, propofol, clonidine, haloperidol, remifentanil.*

CONCEPTO DE SEDACIÓN DIFÍCIL

Denominamos sedación difícil a toda aquella situación en la que el paciente, en ventilación mecánica, necesita dosis de sedantes mayores de lo habitual para conseguir el grado de profundidad de sedación deseado, o cuando aparecen problemas derivados del

descenso de la dosis de los sedantes que se están administrando. Se incluyen, por tanto, los fenómenos de fracaso terapéutico precoz, tolerancia y deprivación. Estas situaciones, no controladas, producen una respuesta hemodinámica, endocrina y metabólica que puede aumentar la morbimortalidad del paciente crítico y, por otro lado, evitan la retirada del soporte ventilatorio al tener que incrementar o reinstaurar la dosis de los sedantes[1,2]. 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 Servicios de Medicina Intensiva (SMI) y en el hospital, o incluso un aumento de la mortalidad, ya sea de forma directa o indirecta[3-6].

CAUSAS DE SEDACIÓN DIFÍCIL

Todos los fármacos, con el fin de obtener unos efectos predecibles, se administran a unas dosis definidas. 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; éste hecho justifica la necesidad de una monitorización estricta para administrar la mínima dosis efectiva[6-8]. Los sedantes, como cualquier fármaco, no están ajenos al fracaso terapéutico; se estima que la mayoría de los fármacos sólo son efectivos en un 25-60% de los pacientes tratados[9]. Esta gran variabilidad en la respuesta es de origen multifactorial y en ella se incluyen, entre otros, factores genéticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos[10,11]. 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, o al consumo previo de benzodiacepinas, psicotropos, alcohol u otros tóxicos[12]. 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, en especial de la albúmina, el aumento en la metabolización en el sistema P450 producido por fármacos inductores enzimáticos, como la rifampicina, los barbitúricos, los antiepilépticos o algún antirretroviral, y, por último, el aumento en el aclaramiento de los sedantes en situaciones de incremento del gasto cardiaco[13-19]. La administración continua de los sedantes puede inducir el desarrollo de la tolerancia por fenómenos de *down-regulation* de los receptores celulares. 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.

DOSIS HABITUALES DE SEDANTES PARA LA SEDACIÓN CONTINUA DEL PACIENTE VENTILADO

El primer paso para la definición de fracaso a un fármaco es la definición de la dosis máxima a administrar. 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 dos fármacos habitualmente más usados en la sedación del paciente crítico ventilado[20-23]. En cuanto al propofol, existen recomendaciones de empleo de una dosis máxima desde 3 hasta 25 mg/kg/h[24,25] y en cuanto al midazolam, desde 0,1 hasta 30 mg/h[24,26]. En los únicos estudios publicados en los que se contempla la definición de fallo terapéutico, las dosis manejadas oscilan entre 0,2 mg/kg/h[2], 0,35 mg/kg/h[27,28], 0,5 mg/kg/h[29] o 60-80 mg/h[30,31] para el midazolam y de hasta 6 mg/kg/h para el propofol[2,27-29].

Actualmente existen publicadas diferentes guías internacionales sobre la sedación del paciente crítico. La *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) considera como dosis habituales hasta 0,2 mg/kg/h para el midazolam y de 4,8 mg/kg/h para el propofol[32]; la Sociedad Italiana de Cuidados Críticos recomienda no superar la dosis de 5 mg/kg/h de propofol y no contempla la dosis máxima de midazolam[33]; y la Sociedad Alemana considera que no debe superarse la dosis de 4 mg/kg/h de propofol[34].

Este grupo de trabajo considera que para definir el fracaso terapéutico es necesario analizar dos conceptos: a) la dosis habitual que necesitan los pacientes críticos para conseguir el efecto deseado, y b) la dosis a partir de la cual es probable la aparición de efectos tóxicos.

DEFINICIÓN E INCIDENCIA DE FRACASO TERAPÉUTICO AL PROPOFOL

La mayoría de los estudios publicados muestran que la dosis media de propofol necesaria para la sedación de pacientes críticos oscila entre 1,5 y 3 mg/kg/h[27-29,35-41]. En los estudios realizados en SMI españoles y publicados en revistas internacionales la dosis media de propofol utilizada osciló entre 2,1 y 3,6 mg/kg/h[27-29,37,39]. En una reciente revisión sobre las prácticas habituales de sedoanalgesia de los SMI franceses, el 75% de los pacientes sedados con propofol necesitó dosis menores de 2,4 mg/kg/h[42].

Chamorro et al, en un estudio diseñado para la definición de fallo terapéutico al propofol, propusieron una dosis máxima de 300-350 mg/h[43]. Sandiumenge et al[28] y Barrientos-Vega et al[44] encontraron mayores requerimientos de propofol con el uso de la formulación al 2% con respecto a la del 1%, sin embargo estos hallazgos no se han refrendado en otros estudios[43,45].

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 rabdomiólisis[46,47]. Este síndrome está asociado al uso de altas dosis de propofol. Inicialmente descrito en sedaciones pediátricas[48], Cremer et al lo describieron en sedación de adultos y lo asociaron al uso mantenido de dosis superiores a 5 mg/kg/h[49]. Posteriormente se han publicado diferentes casos en los que siempre ha coexistido el uso de propofol de forma continuada a dosis superiores a 5 mg/kg/h[50-52]. 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, el bajo aporte calórico en forma de glúcidos y el exceso de aporte de lípidos[46].

Otra clara limitación al uso de propofol es la hipertrigliceridemia provocada por la emulsión lipídica en la que se administra el fármaco[53]. 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. Hasta un 20% de los pacientes sedados con propofol al 1% presenta una hipertrigliceridemia que obliga a la suspensión del fármaco[27].

Por estos motivos, el Grupo de Trabajo de la SEMICYUC, y de acuerdo con otros autores, considera que no se debería superar la dosis de 4,5 mg/kg/h de propofol en la sedación del paciente crítico[52]. La imposibilidad de conseguir los objetivos de sedación deseados con esta máxima dosis obliga al cambio o a la asociación de otros sedantes.

Chamorro et al, considerando como dosis máxima 300-350 mg/h, encuentran una incidencia de fallo terapéutico al propofol del 3%, la mayoría en las primeras 48 horas[43] con una tolerancia acumulada del 7% en la primera semana de tratamiento. Buckley, en un estudio sobre 12 pacientes, encontró que un 50% de los pacientes sedados con propofol presentaban tolerancia: 3 de origen farmacocinético (aumento del aclaramiento) y 3 de origen farmacodinámico, pero sólo 1 de 11 (9%) necesitó una dosis superior a 4,5 mg/kg/h[54]. Sin embargo, Sandiumenge Camps et al encontraron una alta incidencia de fracaso cuando al usar propofol al 2%, un 34% de los pacientes necesitó más de 6 mg/kg/h[28].

DEFINICIÓN E INCIDENCIA DE FRACASO TERAPÉUTICO AL MIDAZOLAM

No existe en la literatura científica una clara definición sobre la dosis efectiva de midazolam para la sedación del paciente crítico. Diferentes revisiones ya sea en libros, artículos o guías de sociedades de intensivos recomiendan dosis entre 0,05, 0,1 o 0,2 mg/kg/h[20-24]. En los estudios realizados en SMI españoles y publicados en revistas internacionales la dosis media de midazolam utilizada osciló entre 0,14 mg/kg/h y 0,19 mg/kg/h[27-29,37,39]. En una reciente revisión sobre las prácticas habituales de sedoanalgesia de los SMI franceses, el 75% de los pacientes sedados necesitó dosis menores de 0,11 mg/kg/h[42].

Chamorro et al, en un estudio diseñado para la definición de fallo terapéutico al midazolam, propusieron como dosis máxima 0,23 mg/kg/h[55].

No se ha descrito una toxicidad directa del midazolam por lo que el 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 al mostraron que el 50% de los pacientes que recibieron más de 0,29 mg/kg/h necesitó, una vez suspendida la administración del fármaco, más de 24 horas para despertar[56]. Cammarano et al mostraron que 1 de cada 3 pacientes que recibió más de 450 mg/día mostró posteriormente signos de deprivación[57]. Laviñeta et al asociaron la administración de dosis superiores a 513 mg a la producción de síndromes de deprivación[58]. Además, existen publicaciones que relacionan el empleo de dosis elevadas de benzodiacepinas con el desarrollo de delirio en el paciente crítico[59]. Por este motivo, Chamorro et al acuñaron el término de «síndrome de infusión al midazolam», que se caracteriza por retraso en el despertar, la prolongación del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, y cuadros de deprivación como consecuencia de la administración de altas dosis de midazolam[60].

Una vez valorados los diferentes estudios, el Grupo de Trabajo de la SEMICYUC considera que no se debería superar la dosis de 0,25 mg/kg/h de midazolam en la sedación del paciente crítico. La imposibilidad de conseguir los objetivos de sedación deseados con esta dosis máxima obliga al cambio o a la asociación de otros sedantes.

La tolerancia adquirida al midazolam es mucho más frecuente que al propofol. Diferentes estudios muestran la escalada diaria de las dosis de midazolam para conseguir un nivel adecuado de sedación[29,61,62]. La incidencia de tolerancia se estima entre el 25 y el 33% de los pacientes sedados con este fármaco[2,55].

DEPRIVACIÓN

El síndrome de deprivación incluye todos aquellos signos y síntomas que se manifiestan cuando se suspende rápidamente la administración de un sedante o de un analgésico. Los pacientes que han desarrollado tolerancia o en los que se han administrado sedantes o analgésicos durante más de una semana tienen alta incidencia de deprivación, entre el 20 y el 80% de los casos[57,63]. Se sugiere que la combinación de opiáceo y benzodiacepina tiene mayor incidencia de deprivación que la de opiáceo y propofol[64].

La primera regla para evitar el síndrome es no interrumpir bruscamente la dosis, sino proceder a una reducción progresiva. Es necesario distinguir el diagnóstico de deprivación con el de delirio de otro

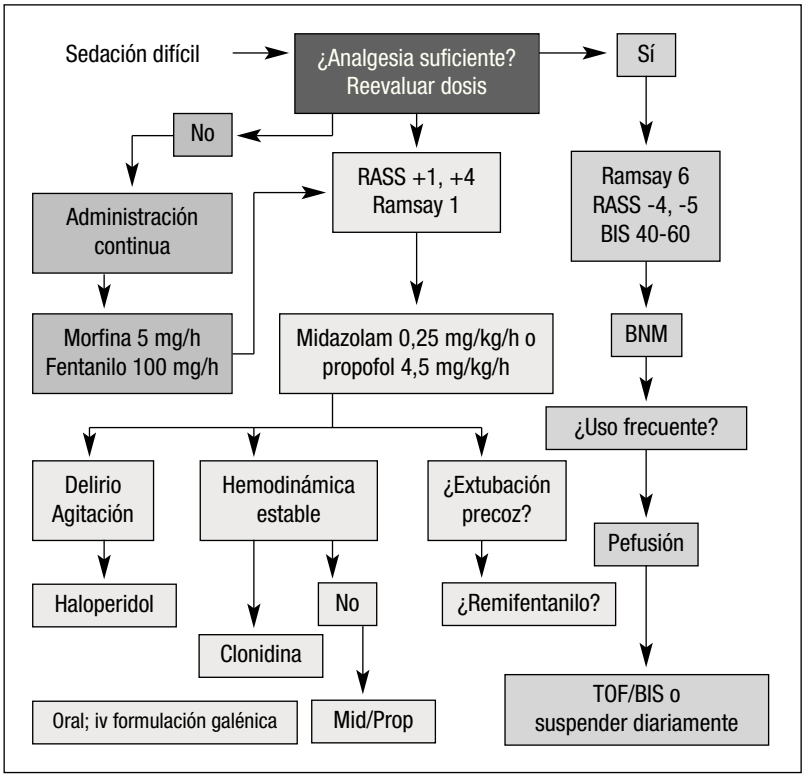

Figura 1. Control de sedación difícil. BIS: índice biespectral; BNM: bloqueantes neuromusculares; iv: intravenoso; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale; *Mid: midazolam; Prop: propofol; TOF: tren de 4.*

origen, ya que el abordaje terapéutico inicial es distinto[65].

ESTRATEGIA DE MANEJO DE LA SEDACIÓN DIFÍCIL

Descartar dolor y garantizar la 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 recibe analgésicos[66]. 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[67]. El primer paso, por tanto, es descartar la presencia de dolor y garantizar una analgesia suficiente que, al menos, como ocurre en pacientes posquirúrgicos, garantice una analgesia adecuada, como puede ser una perfusión continua de morfina a 5 mg/h o de fentanilo a 100 µg/h.

Reevaluar necesidades de sedación

Se debe distinguir entre un paciente profundamente sedado y desadaptado al respirador de un paciente infrasedado y desadaptado al respirador. En el primer caso, y 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.

Control de sedación difícil

Dependiendo del estado clínico del paciente y del objetivo a corto plazo de la estrategia de sedoanalgesia, disponemos de varias alternativas para el control de esta situación (fig. 1).

Cambio o asociación de sedantes, dependiendo de la estrategia a seguir

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%[27,68]. La introducción de un segundo fármaco debe 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.

Introducción de alfa2-agonistas

Estos fármacos disminuyen la eferencia simpática y la actividad noradrenérgica contrarrestando, por tanto, la hiperactividad simpática típica de los cuadros de tolerancia y deprivación[69-72]. 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 recibe clonidina intravenosa (iv) a unas dosis que permiten la disminución de los otros sedantes (midazolam o propofol) en hasta un 50%[73]. 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 la seguridad de este fármaco en la sedación de los pacientes críticos ventilados[73-75]. Las limitaciones al uso de este fármaco son la inestabilidad hemodinámica, la bradicardia o la existencia de bloqueos cardiacos. Durante su administración se debe vigilar la presión arterial y la frecuencia cardiaca, modificando la dosis según respuesta[69]. Puede producir estreñimiento y se ha descrito algún cuadro de síndrome de Ogilvie con la administración de este fármaco[76]. Los pacientes pueden referir sensación molesta de sequedad de boca. Las dosis habituales, según la tolerancia hemodinámica, son: inducción de 150-300 µg en una hora y perfusión continua inicial de 1 µg/kg/h[72]. Hay pacientes que han recibido una dosis media de hasta 4,2 mg/día sin presentar efectos secundarios relevantes[75]. En los pacientes que no presentan intolerancia digestiva, la administración oral o por sonda nasogástrica es una buena alternativa.

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 crítico[77,78]. La mayor selectividad alfa2 probablemente produzca menores cambios hemodinámicos que la clonidina.

Otras estrategias

En casos donde predomine el delirio no relacionado con la deprivación, el fármaco más recomendado es el haloperidol. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 2 mg/8 h iv e ir subiendo según respuesta. Durante su administración se recomienda la vigilancia periódica mediante electrocardiograma 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 inefectivo[79].

En casos refractarios a las medidas anteriores, la infusión continua de barbitúricos a la menor dosis posible puede ser la única alternativa.

RECOMENDACIONES

1. El primer paso ante una situación de sedación difícil es descartar la existencia de dolor no controlado.
2. Un paciente profundamente sedado (*Richmond Agitation Sedation Scale* = -5) y desadaptado al ventilador no precisa más sedantes.
3. Como sucede con todos los fármacos, los sedantes pueden ser inefectivos para conseguir los objetivos buscados. Cuando son ineficaces no se debe proceder al incremento sin control de la dosificación de los sedantes.
4. El propofol no se debe administrar a dosis superiores de 4,5 mg/kg/h.
5. El midazolam no se debería administrar a dosis superiores de 0,25 mg/kg/h.
6. Dependiendo del estado clínico del paciente y del objetivo a corto plazo de la estrategia de sedoanalgesia, disponemos de varias alternativas para el control de la tolerancia. El cambio de sedante o la coadministración de un segundo sedante son opciones válidas.
7. La clonidina enteral o parenteral, en ausencia de contraindicaciones, es un fármaco muy útil para el control de los cuadros de tolerancia y deprivación.
8. Cuando se decida la suspensión de la clonidina, la reducción de la dosis debe ser progresiva para evitar cuadros de hiperestimulación simpática posretirada.
9. Para evitar cuadros de deprivación no se debe suspender bruscamente la administración de sedantes y opiáceos en los pacientes que previamente han desarrollado tolerancia o han recibido sedantes u opiáceos durante más de una semana.
10. Se debe distinguir la deprivación de cuadros de delirio de otro origen, en estos casos la mejor opción terapéutica es el haloperidol.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Chamorro declara haber recibido pagos por su colaboración en conferencias organizadas por el laboratorio GSK y por los Laboratorios Organon Española, S. A.
El Dr. Romera declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramsay MA. Intensive care: problems of over-and under sedation. Best Practice Anaesthesiol. 2000;14:419-32.

2. 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.

3. Shapiro BA. Sedation for mechanically ventilated patients: back to basics please! Crit Care Med. 1994;22:904-6.

4. Chamorro C, Romera MA, Silva JA. Importancia de la sedoanalgesia en los pacientes en ventilación mecánica. Med Intensiva. 2003;1 Suppl:2-4.

5. 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.

6. De Gaudio AR, Rinaldi S. Sedation in PACU: indications, monitoring, complications. Curr Drug Targets. 2005;6:729-40.

7. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. Crit Care Med. 2000;4:217-25.

8. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización de la sedación. Med Intensiva. 2008;32:45-52.

9. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. Trends Mol Med. 2002;7:201-4.

10. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. N Engl J Med. 2005;352:2211-21.

11. Volles DF, McGory R. Pharmacokinetic considerations. Crit Care Clin. 1999;15:55-75.

12. Fujita M, Woods SW, Verhoeff NP, Abi-Dargham A, Baldwin RM, Zoghbi SS, et al. Changes of benzodiazepine receptors during chronic benzodiazepine administration in humans. Eur J Pharmacol. 1999;368:161-72.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Shafer A, Doze VA, White PF. Pharmacokinetic variability of midazolam infusions in critically ill patients. Crit Care Med. 1990;18:1039-41.

17. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2003;42:819-50.

18. 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.

19. Behne M, Asskali F, Steuer A, Forster H. Continuous midazolam infusion for sedation of respirator patients. Anaesthesist. 1987;36:228-32.

20. Hadbavny AM, Hoyt JW. Sedatives and analgesics in Critical Care. En: Shoemaker W, Ayres S, Grenvik A, Holbrook P, editors. Textbook of Critical Care. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 961-71.

21. Nejman AM. Sedatives and analgesics. En: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. Critical Care. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 821-36.

22. Strobel W, Ritz R. Sedatives in critical care. En: Webb MJ, Shapiro MJ, Singer M, Suter PM, editors. Textbook of Critical Care. Oxford: Oxford Medical Publications; 1999. p. 1274-7.

23. Cammarano WB, Drasner K, Katz JA. Pain control, sedation, and use of muscle relaxants. En: Hall JB, Schmidt GA, Wood LH, editors. Principles of Critical Care. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 87-109.

24. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. Crit Care Clin. 1995;11:937-55.

25. Lund N, Papadakos PJ. Barbiturates, neuroleptics, and propofol for sedation. Crit Care Clin. 1995;11:875-86.

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

27. Sánchez Izquierdo Riera JA, Caballero Cubedo RE, Pérez Vela JL, Ambros Checa A, Cantalapiedra Santiago JA, Alted López E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. Anesth Analg. 1998;86:1219-24.

28. Sandiumenge Camps A, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vázquez D, Sa Borges M, Peinado Rodríguez J, Alted López E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. Crit Care Med. 2000;28:3612-9.

29. Barrientos Vega R, Sánchez Soria M, Morales García C, Robas Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa Rincón A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. Crit Care Med. 1997;25:33-40.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, Piazza O, Albanese D, Amantea B, et al. SIAARTI recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. Minerva Anestesiol. 2006;72:769-805.

34. 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.

35. 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.

36. Beyer R, Seyde WC. Propofol versus midazolam. Long term sedation in the intensive care unit. Anaesthesist. 1992;41:335-41.

37. 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.

38. 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.

39. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sánchez 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.

40. 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.

41. Helmy SAK, Al-Attiyah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. Anaesthesia. 2001;56:4-8.

42. 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.

43. Chamorro C, Romera MA, Márquez J, Pardo C, Valdivia M. Therapeutic failure with propofol in the sedation of critical patients. A definition proposal. Intensive Care Med. 2004;30 Suppl 1:S203.

44. Barrientos-Vega R, Sánchez-Soria MM, Morales-García C, Cuenca-Boy R, Castellano-Hernández M. Pharmacoeconomic assessment of propofol 2% used for prolonged sedation. Crit Care Med. 2001;29:317-22.

45. Albrecht S, Ihmsen H, Suchodolski K, Frenkel C, Schuttler J. Analgo-sedation in intensive care: a quantitative, EEG-based trial with propofol 1% and 2%. Anaesthesist. 1999;48:794-801.

46. 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.

47. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? Curr Opin Anaesthesiol. 2002; 15:339-42.

48. 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.

49. 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.

50. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. Crit Care Med. 2000;28:3071-4.

51. 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.

52. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. Curr Opin Anaesthesiol. 2006;19:404-10.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. 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.

58. Laviñeta E, Alberdi F, Arcega I, Luque O, Romo E, García J. Síndrome de deprivación tras sedación prolongada en UCI. Med Intensiva. 1997;21:269-73.

59. 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.

60. Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. Med Intensiva. 2004;2 Suppl 3:1-4.

61. Shelly MP, Sultan MA, Bodenham A, Park GR. Midazolam infusions in critically ill patients. Eur J Anaesthesiol. 1991;8:21-7.

62. Ritz R. Benzodiacepine sedation in adult ICU patients. Intensive Care Med. 1991;17 Suppl 1:S11-4.

63. Brown C, Albrecht R, Pettit H, McFadden T, Schermer C. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. Am Surg. 2000;66:367-71.

64. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, et al. Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. Intensive Care Med. 2005;31:380-7.

65. 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.

66. 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.

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

68. Carrasco G, Cabre L, Sobrepere G, Costa J, Molina R, Cruspinera 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.

69. Tryba M, Kulka PJ. Critical care pharmacotherapy. A review. Drugs. 1993;45:338-52.

70. Hayashi Y, Maze M. Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. Br J Anaesth. 1993;71:108-18.

71. Tonner PH, Scholz J. Clinical perspectives of alpha-2 adrenoreceptor agonists. Curr Opin Anaesth. 1996;9:471-80.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. Tryba M. Alpha2-adrenoceptor agonists in intensive care medicine: prevention and treatment of withdrawal. Baillieres Clin Anaesthesiol. 2000;14:459-70.

76. Stieger DS, Cantieni R, Frutiger A. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's syndrome) in two patients receiving high dose clonidine for delirium tremens. Intensive Care Med. 1997;23:780-2.

77. Siobal MS, Kallet RH, Kivett VA, Tang JF. Use of dexmedetomidine to facilitate extubation in surgical intensive-care-unit patients who failed previous weaning attempts following prolonged mechanical ventilation: a pilot study. Respir Care. 2006;51:492-6.

78. Romero C, Bugedo G, Bruhn A, Mellado P, Hernández G, Castillo L. Preliminary experience with dexmedetomidine treatment of confusional state and hyperadrenergic states at an intensive care unit. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2002;49:403-6.

79. 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.