



PRO-CON EN MEDICINA INTENSIVA

Papel actual del midazolam en la sedación del paciente crítico ventilado: en contra

Current role of midazolam in the sedation of the ventilated critically ill patient: against

Jesús Caballero^{a,*}, Manuela García-Sánchez^b y Carola Giménez-Esparza Vich^c

^a Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica IRBLleida, Lleida, España

^b Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, Sevilla, España

^c Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Vega Baja, Alicante, España

Recibido el 23 de julio de 2023; aceptado el 10 de octubre de 2023

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2023

El midazolam es una benzodiazepina de uso todavía rutinario en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) para la sedación del paciente ventilado¹. Como fármaco de acción corta, potente y que causa menos inestabilidad hemodinámica, se podría acercar al sedante ideal si no fuera porque tiene gran poder acumulativo debido a su farmacocinética. Se debe a su liposolubilidad y gran volumen de distribución, lo cual se agrava en pacientes obesos, con insuficiencia hepática y/o renal.

El midazolam es hidroxilado por el CYP3A4 a hidroximidazolam, el cual es farmacológicamente menos activo que el fármaco original. Entre 50 y 70% del midazolam se elimina por orina en las siguientes 24 horas como hidroximidazolam. Debido su metabolismo hepático, la disfunción hepática también afecta al metabolismo del mismo. De la misma forma, en los pacientes con insuficiencia renal aumenta

las concentraciones de hidroximidazolam que favorece un incremento de su actividad farmacológica. Por ello, puede producir sobresedación durante su uso², tarda en eliminarse y es frecuente la privación tras su retirada.

Además, en ocasiones no somos conscientes de las dosis administradas en perfusión continua. Por ejemplo, una dosis de midazolam a 10 mg por hora implica una dosis diaria de 240 mg, 480 mg en dos días o 1.200 mg cada cinco días, es decir, 80 ampollas de 15 mg o 240 ampollas de 5 mg.

Estudios comparativos entre midazolam y otros hipnóticos, como propofol o isoflurano, así como estudios comparativos entre sedación benzodiazepínica y no benzodiazepínica concluyen en la conveniencia de evitar las benzodiazepinas en el paciente crítico debido a que su uso se asocia a retraso en el despertar y en la extubación, mayor estancia media en UCI y en hospital, a mayor riesgo de delirium y disfunción cognitiva³ y a mayor mortalidad^{4,5}. Esto condiciona que las últimas guías de práctica clínica internacionales desaconsejen el uso de benzodiazepinas y, en concreto, de las perfusiones de midazolam⁶.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jecablo@gmail.com (J. Caballero).

Tabla 1 Farmacocinética y farmacodinámica de los hipnóticos utilizados para la sedación moderada y profunda en UCI

	Midazolam	Propofol	Ketamina	Isoflurano
Receptor al que se une	GABA	GABA	NMDA	GABA
Biodisponibilidad	> 90%	> 90%	80%	-
Unión a proteínas	95%, albúmina	97%, Albúmina	-	-
Vida media	1,8-3 horas. Se alarga hasta 3 veces en ancianos y hasta 6 en perfusión continua	2-4 min (vida media rápida de distribución) 30-60 min (vida media lenta de distribución) 4-7 horas (vida media terminal)	Menor de 10 minutos	15 minutos
Metabolitos activos	Hidroxi-midazolam, farmacológicamente activo	No	Norketamina, que se hidroliza y conjuga para pasar a inactivo	No
Metabolización	Hepática en el 40-50%, por el citocromo CYP3A4	Hepática, por conjugación glucurónida	Hepática, por demetilación por el citocromo P450	0,2% del flúor se convierte en fluoruro y ácido trifluoroacético de eliminación renal
Eliminación	60-80% se elimina como glucurónido-alfa-hidroxi-midazolam	Urinaria en el plazo de 24 h	Renal (95%)	Pulmonar (95%) de forma inalterada

A pesar de la evidencia científica y las recomendaciones publicadas, el uso de midazolam en el paciente crítico todavía es muy amplio¹. Las causas de este hecho son múltiples: la falta de un grupo de trabajo interno que lidere el cambio de paradigma, la resistencia a modificar prácticas rutinarias establecidas durante años o la sencillez que produce utilizar una única perfusión de midazolam como hipnótico. También se utiliza en la sedación en pacientes con compromiso hemodinámico, debido a que produce menos hipotensión y no existe evidencia sólida en poblaciones específicas de pacientes críticos. Scherer et al. mostró en un estudio retrospectivo una mayor mortalidad del midazolam frente a propofol en pacientes con shock cardiogénico⁷.

Una monitorización adecuada es imprescindible para evitar la sobredosificación, especialmente en pacientes con sedación profunda y bloqueantes neuromusculares en los que deben utilizarse dispositivos electroencefalográficos continuos. Sin embargo, a pesar de una monitorización adecuada, las características farmacocinéticas del midazolam, con mayor vida media que el propofol o el isoflurano y su mayor poder acumulativo, no impiden que una vez retirada la sedación el paciente tarde más tiempo en despertar. De hecho, la sedación profunda con benzodiazepinas tiene más riesgo de delirium postextubación que la sedación con otros fármacos⁸.

Existen casos, y no de forma excepcional, que tras días de perfusión de midazolam y ante un intento de realizar sedación dinámica a fármacos de vida media más corta o intento de despertar para realizar el destete de la ventilación mecánica invasiva, estos pacientes no despiertan durante días, siendo difícil de distinguir el efecto del midazolam de un daño cerebral adquirido⁹. Estos pacientes acaban siendo sometidos a pruebas de imagen, electroencefalogramas y/o flumazenilo.

En la actualidad, y para las indicaciones establecidas de sedación moderada o profunda, existen otras alternativas a la sedación con benzodiazepinas, tales como el propofol, la ketamina o la sedación inhalatoria con isoflurano¹⁰ (tabla 1). Estos fármacos permiten realizar una sedación efectiva sin acumulación orgánica y con un rápido tiempo de despertar, evitando los inconvenientes de la sedación con midazolam.

Las benzodiazepinas deberían estar restringidas en nuestra práctica clínica diaria en el paciente crítico. Por vía enteral tienen un papel en la prevención o manejo de la privación y en el delirium alcohólico. En bolo intravenoso puede estar indicado en la hipnosis de un procedimiento, en el control agudo de un estatus epiléptico o en el control emergente de una agitación psicomotriz con riesgo para el paciente o el personal y cuya causa no sea el dolor. En perfusión intravenosa continua, sus indicaciones residuales deberían ser el confort en el fin de vida y en la hipertensión intracraneal cuando propofol, ketamina o isoflurano no se puedan utilizar.

La sedación en UCI debe ser utilizada no solo para dar comodidad a los pacientes críticos, también debemos prevenir el síndrome postcuidados intensivos, procurando que los pacientes al alta de UCI se encuentren en el mejor estado clínico posible evitando añadir problemas de seguridad como delirium o sobredosificación. Este hecho también nos permite realizar una buena gestión de camas en la UCI, facilitando el ingreso de otros pacientes críticos y haciendo de esta forma nuestra gestión más eficaz y eficiente. El facilitar la interacción paciente-familia-personal sanitario también es un aspecto fundamental que humaniza la asistencia clínica.

Varios estudios avalan que los regímenes de sedación sin benzodiazepinas son más coste-efectivos que los que usan benzodiazepinas, a pesar de que el coste de adquisición de estos últimos fármacos sea menor. Esta reducción general

de costes probablemente se deba a una disminución de la duración de la ventilación mecánica y de los días de estancia en UCI con el empleo de sedantes no benzodiazepínicos, incluida la sedación inhalatoria.

En resumen, una menor estancia, una mayor disponibilidad de camas, junto a la mejoría funcional de los pacientes al alta de UCI y a un menor coste global por paciente, hacen que la elección de los sedantes de nuestros pacientes sea un aspecto fundamental en su manejo, y la perfusión de midazolam durante la ventilación mecánica no favorece ninguna de estas premisas.

Bibliografía

- García-Sánchez M, Caballero-López J, Cenicerós-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romera-Ortega MA, Pardo-Rey C, et al. Management of analgesia, sedation and delirium in Spanish Intensive Care Units: A national two-part survey. *Med Intensiva*. 2019 May 1;43:225–33.
- Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2008 Aug;14:403–7.
- Rengel KF, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Long-term Cognitive and Functional Impairments After Critical Illness. *Anesth Analg* [Internet]. 2019 Apr 1;128:772–80.
- Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41 9 (Suppl. 1):S30–8.
- Lee H, Choi S, Jang EJ, Lee J, Kim D, Yoo S, et al. Effect of Sedatives on In-hospital and Long-term Mortality of Critically Ill Patients Requiring Extended Mechanical Ventilation for > 48 Hours. *J Korean Med Sci*. 2021 Aug 1;36:1–11.
- Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2020 Apr 1;44:171–84.
- Scherer C, Kleeberger J, Kellnar A, Binzenhöfer L, Lüsebrink E, Stocker TJ, et al. Propofol versus midazolam sedation in patients with cardiogenic shock - an observational propensity-matched study. *J Crit Care* [Internet]. 2022;71:154051.
- Azimaraghi O, Wongtangman K, Wachtendorf LJ, Santer P, Rummyantsev S, Ahn C, et al. Differential Effects of Gamma-Aminobutyric Acidergic Sedatives on Risk of Post-Extubation Delirium in the ICU: A Retrospective Cohort Study from a New England Health Care Network. *Crit Care Med*. 2022 May 1;50:E434–44.
- Mckenzie CA, Mckinnon W, Naughton DP, Treacher D, Davies G, Phillips GJ, et al. Differentiating midazolam over-sedation from neurological damage in the intensive care unit. *Crit Care*. 2005;9:R32–6.
- Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1231–40.