



PRO-CON EN MEDICINA INTENSIVA

Papel actual del midazolam en la sedación del paciente crítico ventilado. A favor

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

Sara Alcántara Carmona y Carlos Chamorro-Jambrina*

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 1 de abril de 2023; aceptado el 10 de septiembre de 2023

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2023



Las benzodiazepinas, representadas principalmente por el midazolam, son y han sido los sedantes más empleados en los últimos 30 años en el paciente crítico¹. Sin embargo, su relación con el delirium ha llevado a las últimas guías internacionales publicadas a recomendar evitar su uso, generando así una corriente de opinión que defiende su abandono definitivo^{2,3}. Pero, ¿es este rechazo completamente justificable?

Desde principios de siglo el grupo de la Universidad de Vanderbilt (Nashville, EE. UU.), liderado por el Dr. E.W. Ely, viene demostrando la importancia del delirium en la evolución del paciente crítico. El delirium es un fuerte predictor de mayor tiempo de ventilación mecánica (VM), mayor duración de la estancia en UCI, costes, deterioro neurocognitivo e incluso de mortalidad⁴. Distintos trabajos de este grupo, centrados en la búsqueda de factores de riesgo para delirium, han sugerido su asociación con la exposición a benzodiazepinas (loracepam o midazolam), hecho que a

su vez ha sido corroborado por otros autores. Sin embargo, hay que destacar que otras publicaciones inciden en que más que el fármaco en sí, son la sobredosificación, con producción de coma, y la duración de estos los factores más determinantes para su aparición⁵. La propia escala PRE-DELIRIC, usada para la predicción del delirium en el paciente crítico, incluye el coma inducido por fármacos, y no el uso de un fármaco en particular, como uno de los factores determinantes para su desarrollo⁶. Por otra parte, la incidencia de delirium en el paciente posquirúrgico es también una complicación frecuente, siendo rara vez el midazolam parte de la estrategia farmacológica de la anestesia general. Todo parece indicar que es el exceso de profundidad anestésica, con producción de fases de supresión electroencefalográfica, el factor más asociado con delirium y no el uso de un anestésico en particular⁷.

Cabría preguntarse si el mecanismo de acción del midazolam pudiese ser el responsable de la aparición de delirium. Sin embargo, el propofol y los gases inhalados (isoflurano y sevoflurano), al igual que las benzodiazepinas, actúan ejerciendo su acción principal al nivel del receptor GABA y, hasta ahora, no hay datos que indiquen que diferencias en la afinidad por una subunidad u otra de dicho receptor justifiquen la aparición de delirium.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.chamorro@salud.madrid.org
(C. Chamorro-Jambrina).

Tabla 1 Recomendaciones para el uso de midazolam en la sedación continua del paciente crítico en ventilación mecánica

Uso en las estrategias secuenciales de analgosedación en la fase de sedación profunda, si se cumple al menos uno de los siguientes:

Cuando estén contraindicados o desaconsejados el propofol o los gases anestésicos

Necesidad de bloqueo neuromuscular continuo más de 24 horas

En estrategias de control del paciente de difícil sedación

Evitar dosis > 0,25 mg/kg/h. En caso de no conseguir los objetivos de profundidad de sedación deseados con esta máxima dosis se deben aplicar estrategias de sedación difícil y considerar el cambio/asociación con otros sedantes

El incremento de la dosis en perfusión continua debe ir precedido siempre de la administración de una dosis aislada para alcanzar los objetivos

Se debe monitorizar estrictamente la profundidad de la sedación con sistemas de EEG procesado a pie de cama, evitando la inducción de periodos de supresión electroencefalográfica

La necesidad de mantener el tratamiento con midazolam deberá ser reevaluada diariamente, empleando una sedación secuencial que permita su suspensión precoz, cuando la situación clínica lo permita, con cambio a otros sedantes sin poder acumulativo

Evitar su administración prolongada, más de 5 días, para disminuir la incidencia de tolerancia y deprivación

El midazolam ha de suspenderse al menos 48 horas antes de la previsión del inicio de las desconexiones de la ventilación mecánica

EEG: electroencefalograma.

Comparado con el propofol y los gases anestésicos, el midazolam tiene el perfil farmacocinético que más se afecta en el paciente crítico, especialmente en aquellos con un volumen de distribución alterado o en los que existe una insuficiencia renal y/o hepática. Además, su metabolismo a nivel del citocromo p450 es susceptible de ser modificado por distintos fármacos. Todo ello provoca que el midazolam, empleado en infusión continua y sin una cuidadosa monitorización, se acumule y que, una vez suspendido, su efecto residual se prolongue, produciendo un retraso en el despertar y en la liberación de la VM con todas las consecuencias indeseables que esto supone. El midazolam, cuando se compara con el resto de sedantes, se asocia de forma más habitual y duradera con un fenómeno de amnesia anterógrada, algo que, sumado al efecto residual del fármaco, puede dar lugar a que la valoración del delirium con la escala más habitual (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*) en los pacientes con una puntuación en la *Richmond Agitation Sedation Scale* de -3 a -1 sea positiva más frecuentemente que con otros sedantes. De hecho, hay estudios que cuando evalúan la presencia de delirium 48 horas después de la suspensión de los sedantes, no encuentran diferencias entre el midazolam y el propofol, lo que parece indicar, una vez más, que es el efecto residual del fármaco el responsable⁸.

Independientemente de las consideraciones expuestas, hay que valorar si con los actuales fármacos analgosedantes disponibles sigue siendo necesario el midazolam. Las estrategias de analgosedación recomendadas en el paciente crítico priorizan la analgesia y subrayan la importancia de un nivel de sedación que permita la comunicación del paciente, manteniendo su comodidad, siempre que la situación clínica lo permita. En estas deseables condiciones se dispone de fármacos muy efectivos, y el midazolam no tiene cabida en el arsenal farmacológico. Sin embargo, el midazolam tiene su nicho terapéutico en las estrategias de sedación profunda, principalmente si se asocian con periodos de bloqueo neuromuscular, o en aquellos casos en los que la situación clínica del paciente, ya sea por shock, inestabilidad hemodinámica

o acidosis láctica, haga desaconsejable el uso de propofol o de gases anestésicos. Además, la hipertrigliceridemia grave, más de 800 mg/dl, contraindica el uso de propofol y no existe aún experiencia contrastada sobre el empleo de gases anestésicos en administración mayor de 24 horas. El uso continuado de fármacos sedantes conlleva una tolerancia inevitable a sus efectos, con necesidades progresivas de aumento de dosificación pudiendo alcanzar dosis tóxicas, lo que hace indispensable disponer de alternativas farmacológicas para su control⁹.

En nuestra opinión el midazolam sigue siendo necesario en las estrategias de analgosedación secuencial de algunos pacientes críticos ventilados, siempre que se cumplan una serie de premisas (tabla 1). Además de tener un coste farmacológico directo inferior al de otros sedantes, actualmente no se ha demostrado que el binomio delirium-midazolam sea un efecto farmacodinámico tóxico del fármaco, sino que parece más en relación con la habitual sobredosificación que se induce cuando se usa y con el efecto sedante residual. La monitorización estricta de la profundidad de la sedación, así como una transición, en el momento oportuno, a otros fármacos sin efecto acumulativo, es fundamental.

La abundante evidencia indica que el delirium es una complicación común y grave del paciente crítico. Más que señalar a un sedante en particular como el culpable de su aparición y desarrollo, se debe buscar el vínculo más oportuno entre el sedante y la situación clínica, y aplicar estrategias de sedación secuenciales que se ajusten a la evolución clínica del paciente. En este proceso se deberá evitar la sobredosificación, definida esta como el uso de un nivel de sedación mayor de la precisada por el paciente en un momento dado, y la inducción durante la sedación profunda, si esta es necesaria, de fases de supresión electroencefalográficas¹⁰.

A pesar de que nuestro conocimiento sobre el delirium ha mejorado, existen todavía muchas fisuras en su comprensión y solo la investigación encaminada a la búsqueda de factores intrínsecos personales predisponentes nos ayudará

a calafatearlas y a desentrañar los mecanismos biológicos implicados en su desarrollo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con esta publicación.

Agradecimientos

Al Dr. M.A. Romera por su revisión del texto y las aportaciones realizadas.

Bibliografía

1. García-Sánchez M, Caballero-López J, Cenicerós-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romera-Ortega MA, Pardo-Rey C, et al. Prácticas de analgesia y delirium en unidades de cuidados intensivos españolas: encuesta 2013-2014. *Med Intensiva*. 2019;43:225-33.
2. Devlin J, Skrobik Y, Gélinas C, Needham D, Slooter A, Pandharipande P, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825-73.
3. Celis-Rodríguez E, Díaz-Cortés JC, Cárdenas-Bolívar YR, Carrizosa-González JA, Pinilla DI, Ferrer-Záccaro LE, et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2020;44:171-84.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;29:1753-62.
5. 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;50:e434-44.
6. Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJ, Kuiper MA, Sprong PE, van der Voort PH, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICU patients) delirium prediction model for intensive care patients: Observational multicentre study. *BMJ*. 2012;344:e420.
7. Chamorro-Jambrina C, Chamorro-Falero C. No apague el cerebro. *Med Intensiva*. 2019;43:1-2.
8. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307:1151-60.
9. Alcántara Carmona S, García Sánchez M. Manejo del paciente con sedación difícil en el ámbito de la Medicina Intensiva. *Med Intensiva*. 2021;45:437-41.
10. Rasulo FA, Hopkins P, Lobo FA, Pandin P, Matta B, Carozzi C, et al. Processed Electroencephalogram-Based Monitoring to Guide Sedation in Critically Ill Adult Patients: Recommendations from an International Expert Panel-Based Consensus. *Neurocrit Care*. 2023;38:296-311, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-022-01565-5>.