

Sedación prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos

M.B. ESTÉBANEZ-MONTIEL^a, M.Á. ALONSO-FERNÁNDEZ^a, A. SANDIUMENGE^b,
M.J. JIMÉNEZ-MARTÍN^c Y GRUPO DE TRABAJO DE ANALGESIA Y SEDACIÓN DE LA SEMICYUC

^aHospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ^bHospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

^cHospital Universitario Clínico de San Carlos. Madrid. España.

La sedoanalgesia es uno de los pilares básicos del manejo del paciente crítico. La mayoría de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos requiere sedoanalgesia de forma prolongada. Una adecuada sedoanalgesia disminuye el grado de estrés del paciente crítico, facilitando su manejo y tratamiento y mejorando su pronóstico. Sin embargo, la sedoanalgesia, sobre todo en perfusión continua, es una práctica que no está exenta de complicaciones derivadas tanto de su infra- como de su sobre-utilización, que pueden empeorar el pronóstico de los pacientes críticos. Una adecuada monitorización y la aplicación de protocolos consensuados en sedoanalgesia garantizan la utilización adecuada de los sedantes evitando fenómenos de tolerancia y dependencia. Estrategias como la sedación secuencial, la sedación dinámica o la interrupción diaria de la sedación se han propuesto como herramientas útiles para evitar complicaciones asociadas a la sedación prolongada. En el presente capítulo se revisan conceptos relacionados con la sedación prolongada, entendida ésta como aquella cuya duración es mayor de 72 horas; se evalúan los agentes disponibles y se proponen estrategias para garantizar la calidad de su aplicación.

PALABRAS CLAVE: *sedación prolongada, sedación dinámica, sedación secuencial, interrupción diaria de sedación.*

Correspondencia: Dra. M.B. Estébanez-Montiel.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
Correo electrónico: belenestebanez@yahoo.es

PROLONGED SEDATION IN INTENSIVE CARE UNITS

Sedation and analgesia constitute one of the cornerstones in the management of the critically ill patients. Most patients admitted to an Intensive Care Unit require prolonged sedation and analgesia. It has been demonstrated that adequate sedo-analgesia lessens stress-related events in the critically ill patients, facilitating their management and improving their outcomes. However, the use of sedatives and analgesics, especially when administered in continuous intravenous infusion, may have its complications derived from its infra or over utilization with proved impact on the outcome of critically ill patients. A proper monitoring and the implementation of sedation and analgesia protocols warrant the adequate management of existing sedatives aiding to avoid tolerance and dependency events. Strategies such as "sequential sedation", "dynamic sedation" or "daily sedation interruption" have been proposed as efficacious tools for the avoidance of complications related to prolonged sedation. In the present chapter, concepts related to prolonged sedation (meaning sedation for more than 72 hours) are reviewed; available agents are evaluated and strategies aimed to assure quality in its application are described.

KEY WORDS: *long-term sedation, dynamic sedation, sequential sedation, daily sedation interruption.*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con frecuencia están sometidos a niveles elevados de ansiedad y estrés, tanto físico como psíquico, como consecuencia de los

TABLA 1. Fármacos más frecuentemente empleados en sedación prolongada en España

Fármaco	Bolus inicial (µg/kg)	Dosis de perfusión (µg/kg/h)	Dosis máxima (µg/kg/h)
Midazolam	50-200	50-250	250
Propofol	500-10 ³	10 ³ -4,5•10 ³	4,5•10 ³
Remifentanilo		6-9	12

procedimientos diagnósticos y de tratamiento aplicados y de la enfermedad que motivó su ingreso¹⁻⁴.

Hasta el 40% de los pacientes refiere haber sufrido dolor en algún momento de su estancia en la UCI⁵. El dolor contribuye a la aparición de trastornos del sueño, agotamiento, desorientación y agitación, y provoca una respuesta neuroendocrina, denominada «respuesta al estrés», caracterizada por taquicardia, aumento del consumo miocárdico de oxígeno, hipercoagulabilidad, inmunosupresión y aumento del catabolismo proteico^{1,2,6-8}. Dicha respuesta se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

La sedoanalgesia constituye una parte integral de la práctica clínica en la UCI; estos fármacos son, junto con los antiulcerosos y los antibióticos, los más utilizados en el paciente crítico. Una adecuada sedoanalgesia reduce la respuesta al estrés, produce ansiolisis, mejora la tolerancia a la ventilación mecánica y facilita los cuidados de enfermería. Sin embargo, aunque el empleo de sedoanalgesia es necesario en el paciente crítico, su uso no está exento de efectos adversos que pueden complicar la evolución de estos pacientes. Por todo ello, es fundamental el desarrollo de estrategias que faciliten la adecuada sedación del paciente crítico minimizando los efectos indeseables.

En este capítulo se revisan conceptos relacionados con la sedación prolongada en el paciente crítico, los agentes farmacológicos, el modo de administración, las complicaciones más frecuentes y la forma de prevenirlas. Aunque existe disparidad en los estudios a la hora de definir el período de tiempo a partir del cual se considera sedación prolongada (oscilan desde más de 24 horas hasta más de una semana)⁹⁻¹⁶, el Grupo de Trabajo de Sedación y Analgesia de la SEMICYUC estableció, por consenso, definir la sedación prolongada como aquella cuya duración excede de las 72 horas.

OBJETIVOS

El objetivo de la sedoanalgesia en el paciente crítico debe ser el asegurar un óptimo nivel de comodidad, reducir la respuesta al estrés y facilitar la adaptación a la ventilación mecánica, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como los cuidados de enfermería³.

Las necesidades de sedación no son las mismas para todos los pacientes, ni para el mismo paciente a lo largo del día ni durante su evolución en la UCI, por lo que se debe individualizar el tratamiento en función de los requerimientos de analgesia y sedación que precise el paciente en cada momento. Así, a la hora de

establecer una estrategia de sedación diferenciaremos dos niveles de sedación:

1. Sedación superficial: *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS)^{17,18} de 0 a -2. El objetivo es mantener a los pacientes despiertos o con un grado de sedación que permita un fácil despertar, lo que posibilita una evaluación más fácil del dolor, un mejor contacto del paciente con el personal sanitario y la familia y una cooperación en técnicas como la fisioterapia respiratoria o la evaluación neurológica.

2. Sedación profunda: RASS de -4 a -5. Los casos en los que buscaremos este grado de sedación son:

a) Pacientes en ventilación mecánica en los que es importante inhibir el estímulo respiratorio: hipercapnia permisiva, relación I:E invertida, ventilación con bajo volumen tidal, ventilación en modalidad controlada por presión y pacientes en pronó.

b) Pacientes que requieren bloqueantes neuromusculares.

c) Pacientes con hipertensión endocraneal, estatus epiléptico o psicosis aguda.

d) Pacientes en los que se realiza limitación del esfuerzo terapéutico.

e) Pacientes en los que se realizan técnicas diagnósticas y/o terapéuticas agresivas que requieren sedación profunda.

AGENTES PARA SEDACIÓN PROLONGADA

El sedante ideal debería caracterizarse por un inmediato inicio de acción, una rápida recuperación, un fácil ajuste de dosis, un amplio margen terapéutico, la ausencia de acumulación, de interacciones farmacológicas y de efectos secundarios y un bajo coste. Hasta el momento no existe ningún fármaco que reúna dichas características¹⁹.

En la práctica clínica disponemos de diferentes tipos de sedantes empleados en sedación prolongada: benzodiazepinas (BDZ) (diazepam, midazolam), agentes anestésicos (propofol), opiáceos (remifentanilo²⁰), α -2agonistas (clonidina) y barbitúricos (tiopental). Los sedantes más empleados en sedación prolongada son las BDZ y el propofol^{2,21}.

La dosis y la pauta de infusión de los sedantes más utilizados en sedación prolongada se encuentran reflejadas en la tabla 1.

Benzodiazepinas

Las BDZ muestran unas excelentes propiedades farmacocinéticas para su utilización en el paciente crítico y su empleo es seguro, ya que poseen mayor margen terapéutico que otros hipnóticos y sedantes.

Mecanismo de acción

Todas las BDZ ejercen su acción sobre el receptor gamma-aminobutírico (GABA), poseen por sí mismas buena acción hipnótica, producen amnesia anterógrada y cierto grado de relajación muscular que no alcanza la parálisis y carecen de capacidad algésica y antiemética⁷.

Metabolismo

Poseen metabolismo hepático y se excretan por la orina. La elección del agente concreto dependerá de las diferencias entre sus características farmacocinéticas (potencia, inicio y duración de acción, distribución, liposolubilidad, vida media de eliminación, presencia o ausencia de metabolitos activos). Además, existen factores dependientes del paciente como la edad, enfermedades concomitantes (estados de debilidad general, insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática, etc.), ingesta de otros fármacos (interacciones que aumenten/disminuyan el metabolismo de las mismas), así como antecedentes de abuso de alcohol y otras sustancias tóxicas que pueden variar la intensidad y la duración de la actividad de las BDZ.

Las BDZ ofrecen la posibilidad de revertir su efecto farmacológico mediante la utilización de flumazenilo, pero su empleo rutinario en sedación prolongada no está recomendado por el riesgo de aparición de síntomas de privación².

Efectos secundarios

Pueden producir conducta agresiva u hostil por desinhibición o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Las BDZ producen disminución de la presión arterial por vasodilatación, además de depresión respiratoria en relación con la dosis, la velocidad de administración y el estado del paciente. Su uso prolongado puede dar lugar al desarrollo de tolerancia.

La BDZ más utilizada en sedación prolongada en Europa es el midazolam^{21,22}, mientras que en Estados Unidos es el lorazepam², cuya formulación intravenosa no está disponible en España.

Midazolam

Mecanismo de acción. Es una imidazobenzodiazepina con receptor específico que modula la respuesta GABA_A. Posee rapidez de acción, potencia terapéutica elevada (es 2 ó 3 veces más potente que el diazepam) y una semivida de eliminación breve (5,4 horas) por su rápida redistribución. Los principales determinantes de su comienzo de acción son: su grado de absorción y su liposolubilidad (a pH ácido es hidrosoluble, mientras que a pH fisiológico es liposoluble). Atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica logrando una elevada concentración en el sistema nervioso central (SNC).

Metabolismo. Los metabolitos, tanto los procedentes de su oxidación (el principal es el alfa-hidroximidazolam), como los de su posterior glucuronización,

son activos. En infusiones prolongadas, el midazolam (MDZ) puede acumularse, sobre todo en pacientes críticos obesos, con hipoalbuminemia o insuficiencia renal, lo que conlleva una duración de acción mayor.

Efectos secundarios. Destacan la depresión respiratoria y la hipotensión, fundamentalmente cuando el paciente presenta hipovolemia o cuando se administra a dosis elevadas, sobre todo tras la administración en *bolus* rápidos. En sedoanalgesia prolongada es relativamente frecuente el desarrollo de tolerancia. Aunque se desconoce su incidencia exacta, parece que su aparición podría ser prácticamente constante tras una semana de tratamiento con BDZ en perfusión²³. El desarrollo de tolerancia favorece la utilización de dosis elevadas de MDZ con el consecuente cúmulo del agente y sus metabolitos, y el riesgo de prolongación de los efectos clínicos, incluso durante días después de la retirada del fármaco.

Otro problema que hay que destacar en sedación prolongada con MDZ es la privación. El empleo prolongado de dosis elevadas de MDZ asociado a opiáceos aumenta el riesgo de su aparición. La retirada progresiva de MDZ o la sustitución de éste por BDZ de vida media más larga en *bolus* (clorazepato dipotásico, diazepam, lorazepam y lormetazepam) pueden evitar el desarrollo de privación²⁴.

Aunque no existe una clara definición de fracaso terapéutico en el empleo de MDZ, el uso de dosis elevadas puede producir un síndrome descrito por Chamorro et al²⁵ como «síndrome de infusión del midazolam», caracterizado por retraso en el despertar, aumento del tiempo de ventilación mecánica, privación e incluso aumento de la morbimortalidad. Así, el Grupo de Trabajo de Sedación y Analgesia de la SEMICYUC recomienda como dosis máxima 0,25 mg/kg/h²⁶.

Propofol

Mecanismo de acción

El propofol o disopropofol es un alquifenol (2,6-diisopropilfenol) con propiedades sedantes e hipnóticas, pero sin efecto analgésico. Además, el propofol es antiemético. Aunque su mecanismo de acción no es bien conocido, su acción anestésica es consecuencia de su interacción con un lugar alostérico para anestésicos generales en el receptor GABA_A, que facilita la apertura del canal de cloro. Presenta un inicio de acción rápido y una vida media corta. En infusión continua no plantea problemas de acumulación (aunque se ha observado que el tiempo de despertar desde la suspensión del fármaco está relacionado con el tiempo de sedación¹¹).

Por sus características farmacocinéticas, permite un fácil control del nivel de sedación, al igual que una temprana recuperación del nivel de consciencia tras el cese de su administración (unos 10 minutos), lo que permite realizar evaluaciones frecuentes de la situación neurológica de los pacientes. Además, el propofol asociado a morfina mejora el control de la presión intracraneal (PIC), comparado con morfina exclusivamente, en pacientes que han sufrido traumatismo craneoencefálico (TCE) severo¹⁴.

Metabolismo

Aunque posee metabolismo hepático pasando a metabolitos inactivos, se ha observado un aclaramiento del fármaco mayor que el flujo hepático, por lo que existe metabolismo extrahepático por un mecanismo no conocido; debido a esto, en pacientes con insuficiencia hepática la duración de acción del fármaco continúa siendo corta. La insuficiencia renal no altera la cinética del propofol².

La emulsión que vehiculiza el fármaco es fosfolípida (solución de aceite de soja, glicerol y lecitina de huevo) y aporta 1,1 Kcal/ml. Así, debido al aporte obligado de lípidos con la sedación con propofol, hay que monitorizar el metabolismo lipídico dos veces por semana y ajustar el aporte calórico al pautar la nutrición del paciente. Debido a su liposolubilidad, tiende a acumularse en pacientes obesos, por lo que debe calcularse la dosis a administrar según el peso corporal ideal de estos pacientes. La *Food and Drug Administration* considera dos formulaciones equivalentes: una con ácido etilendiaminotetracético, que evita el crecimiento de microorganismos; y otra formulación que contiene metabisulfito sódico con un menor pH (con la que se han descrito reacciones alérgicas en pacientes susceptibles, especialmente en aquellos con asma).

Las perfusiones de propofol deben ser cambiadas cada 12 horas y la emulsión extraída del frasco no debe utilizarse una vez hayan pasado 6 horas. Precisa una única luz de catéter para su administración, debido a la incompatibilidad cuando se administra con otros agentes. La administración de propofol por vía venosa periférica puede resultar dolorosa.

Efectos secundarios

Induce hipotensión por reducción de las resistencias vasculares periféricas sin modificar el gasto cardíaco, lo cual ocurre con más frecuencia tras la administración en *bolus*, en pacientes hipovolémicos o con inestabilidad hemodinámica. Provoca una profunda depresión respiratoria y bradicardia por depresión del reflejo barorreceptor, en particular, durante la inducción, efecto que es potenciado por los opiáceos. Disminuye la PIC y la presión intraocular¹⁴.

Las infusiones prolongadas de propofol tienden a asociarse con un incremento progresivo de los lípidos, especialmente de los triglicéridos, que vuelven a la normalidad tras el cese del aporte, aunque puede llevar varios días. El empleo de la solución de propofol al 2% se relaciona con una menor incidencia de hipertrigliceridemia^{13,27}.

La utilización de dosis elevadas de propofol puede conllevar el desarrollo del denominado "síndrome de infusión del propofol", entidad asociada a una elevada mortalidad, caracterizada por arritmias, shock cardiogénico, acidosis metabólica, hiperpotasemia, fracaso renal y rabdomiólisis^{28,29}. Este síndrome se ha descrito en pacientes que reciben dosis > 5 mg/kg/h durante períodos superiores a 48 horas. Así, la dosis máxima recomendada es de 4,5 mg/kg/h. En estos pacientes se

debe monitorizar: creatinfosfocinasa (CPK), función hepática, nivel de triglicéridos y pH sanguíneo³⁰.

Estudios comparativos: midazolam frente a propofol

Existen diversos estudios^{9-14,16} que comparan el MDZ y el propofol en términos de eficacia, seguridad y coste-efectividad. La mayoría de éstos son estudios prospectivos aleatorizados, pero no doble ciego. Además, muchos excluyen pacientes con insuficiencia renal y/o hepática u obesos e incluyen pocos pacientes, lo que puede restar validez externa a sus conclusiones. La mayoría de los estudios concluyen que ambos fármacos son equivalentes en términos de eficacia y seguridad, aunque el efecto hipnótico desaparece de forma más precoz al emplear propofol que al utilizar MDZ. En los pacientes tratados con propofol se reducía el tiempo de destete de ventilación mecánica y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), objetivando una importante variabilidad en el despertar en los pacientes que recibían MDZ. Esto, además de ventajas clínicas, tiene su repercusión económica (valorando el coste del fármaco y el de los cuidados en la UCI). Sin embargo, la falta de consistencia de esta observación no justifica la recomendación del uso de propofol sobre MDZ^{31,32}.

De hecho, las guías de la Sociedad Americana de Medicina Crítica, tras revisar ocho estudios^{9-14,16,32} que comparaban propofol con MDZ para sedación durante más de 72 horas, recomiendan propofol cuando la valoración neurológica o la precocidad de la extubación es importante y MDZ sólo para sedación a corto plazo, ya que produce tiempos de despertar y de extubación impredecibles cuando se utiliza en perfusión continua durante más de 48-72 horas. Aunque sólo revisan dos estudios comparativos^{15,33} entre loracepam y MDZ para sedación prolongada y, al parecer, no existen grandes diferencias entre ambos fármacos, recomiendan loracepam para la mayoría de los pacientes en sedación prolongada.

Sin embargo, teniendo en cuenta que en España no está comercializado el loracepam intravenoso, las recomendaciones americanas obligarían a utilizar preferentemente propofol en sedación prolongada, o a plantearnos la rotación de los fármacos sedantes o el concepto de sedación secuencial para evitar utilizar MDZ en perfusión continua durante períodos muy prolongados. Así, la desigual disponibilidad de agentes para sedación prolongada hace necesaria la aplicación de pautas de sedación adaptadas al medio, siendo el MDZ la BDZ de elección para sedación prolongada en España.

Aunque ambos fármacos (MDZ y propofol) pueden producir trastornos hemodinámicos como hipotensión, éstos son más frecuentes tras la administración en *bolus* y más llamativos cuando ocurren en pacientes con disminución de las resistencias vasculares y/o de la contractilidad miocárdica.

Respecto a la incidencia de hipertrigliceridemia en pacientes tratados con propofol, también ha sido analizada en estos estudios. Sandiumenge Camps et al¹³

compararon pacientes politraumatizados tratados con MDZ y con propofol al 2%, y estos últimos con pacientes politraumatizados tratados con propofol al 1% que habían sido analizados en un estudio previo¹¹. En este estudio se objetivó un mayor índice de fracasos terapéuticos (por ineficacia) en los pacientes que recibieron propofol (siendo éste más frecuente en el caso de propofol al 2%) y una mayor tasa de hipertrigliceridemia en los casos de empleo de propofol al 1%.

Otros fármacos

Barbitúricos

Son derivados del ácido barbitúrico y el más utilizado en el paciente crítico es el tiopental. Deprimen de forma reversible la actividad de todos los tejidos excitables, pero particularmente el tejido nervioso. Producen hipotensión (en *bolus*) y depresión miocárdica, además de predisponer a la infección y al íleo paralítico, por lo que no se recomiendan para la sedación de rutina de los pacientes críticos. En el paciente crítico se emplean en el tratamiento del estatus convulsivo, al aumentar el umbral convulsivo, como tratamiento de cuarto nivel y en pacientes con hipertensión intracraneal refractaria.

Ketamina

Aunque existen estudios^{3,34} sobre su empleo en infusión continua en sedación del paciente crítico hemodinámicamente estable con buena calidad de sedoanalgesia, no se aconseja su empleo rutinario para sedación prolongada en el paciente crítico por sus efectos secundarios.

Remifentanilo

Aunque en la ficha técnica del remifentanilo sólo se refleja su indicación para sedación durante un tiempo máximo de 72 horas, ya existe evidencia científica de su utilización en sedación prolongada de hasta diez días, comparado con MDZ más otro opiáceo, en el estudio multicéntrico aleatorizado de Breen et al³⁵. En sus conclusiones, la sedación con remifentanilo redujo la duración de la ventilación mecánica en más de dos días y el tiempo de extubación en más de un día respecto a la sedación estándar. Sus propiedades farmacocinéticas lo convierten en un buen agente para su utilización en estrategias de sedación secuencial y dinámica.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA SEDACIÓN PROLONGADA

Además de los efectos secundarios asociados al uso de cada fármaco, a la hora de iniciar una sedación prolongada hay que tener en cuenta las características fisiopatológicas del paciente crítico (frecuente asociación de fallo de uno o más órganos, mayor volumen de distribución, así como la posibilidad de aparición de interacciones farmacológicas) que pueden alterar

el comportamiento farmacocinético de los agentes utilizados.

Infrasedación

La infrasedación (o sedación insuficiente) desprotege al paciente crítico, expuesto a niveles elevados de ansiedad y estrés, de la «respuesta al estrés»^{1,2,6-8,36} generada ante la lesión (sepsis, traumatismo, isquemia...). El paciente con sedación insuficiente sufre miedo, ansiedad, trastornos del sueño, desorientación y agitación, lo que se asocia a un peor pronóstico^{37,38}. Esta situación conlleva un incremento del riesgo para la autorretirada de dispositivos y para las necesidades de cuidados de enfermería, lo que se asocia con un aumento de los costes³⁹.

Además, el aumento del consumo de oxígeno y de la actividad del sistema autónomo con el aumento del trabajo miocárdico que se produce en el paciente infrasedado puede ser especialmente deletéreo en determinados pacientes críticos (TCE, insuficiencia respiratoria grave, shock...)⁴⁰.

Tolerancia

La tolerancia está definida como el requerimiento en un mismo paciente de dosis progresivamente mayores de sedantes y analgésicos para mantener el mismo nivel de sedoanalgesia. Su aparición se relaciona con fenómenos de *down-regulation* de los receptores celulares. Está asociada a un aumento de la dificultad para conseguir/mantener un nivel adecuado de sedación y, en ocasiones, obliga al empleo de dosis elevadas de sedantes o a la combinación de diferentes fármacos, aumentando el riesgo de complicaciones asociadas¹⁹. Su incidencia y sus factores de riesgo no son bien conocidos. Shelly et al²³ describieron tolerancia en pacientes que recibían MDZ en perfusión continua durante más de 7 días.

Sobresedación

El empleo de dosis elevadas o de pautas que combinan sedantes puede dar lugar a la sobresedación del paciente, que se asocia a una prolongación del tiempo de ventilación mecánica (y, por lo tanto, a las complicaciones relacionadas con la misma como son el aumento de la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica, barotrauma, hemorragia digestiva alta, bacteriemia, trombosis venosa profunda, colestasis y sinusitis)⁴¹ y de estancia en la UCI y en el hospital, a un mayor consumo de recursos sanitarios y a la dificultad para monitorizar la evolución neurológica⁴². Del mismo modo, estos pacientes tienen mayor frecuencia de sueños paranoides, pesadillas y alucinaciones, lo que puede dar lugar a secuelas psicológicas graves, como el trastorno de estrés post-traumático, lo que se relaciona con una peor calidad de vida relacionada con la salud^{43,44}. Niveles de sedación más superficiales pueden reducir el estrés psicológico posterior al facilitar la memoria de hechos

reales que se consideran protectores frente al desarrollo de síndrome de estrés postraumático^{45,46}.

Deprivación

Al iniciar la retirada de la sedoanalgesia los pacientes pueden desarrollar síntomas de deprivación. Aunque la mayoría de los pacientes que presentan deprivación han desarrollado previamente tolerancia o han recibido dosis altas de sedantes durante más de 3-5 días, no se puede predecir con qué dosis o duración del tratamiento van a aparecer. Varios estudios han analizado la incidencia de aparición del síndrome de abstinencia en pacientes críticos que recibieron analgésicos y sedantes por tiempo prolongado, y se estimó una incidencia entre el 20 y el 80% según las series⁴⁷⁻⁴⁹. Los síntomas de deprivación varían según el fármaco empleado, la edad del paciente, la función cognitiva y la situación clínica. Los signos y síntomas de deprivación por BDZ son insomnio, ansiedad, agitación, cefalea, alteración del estado de ánimo, náuseas, astenia, *delirium* e incluso, convulsiones. El empleo de opiáceos asociado a BDZ puede aumentar el riesgo de desarrollar deprivación^{48,50}. La deprivación de propofol no ha sido bien caracterizada en la literatura, aunque descripciones aisladas refieren una sintomatología similar a la deprivación de BDZ⁵¹. Cammarano et al⁴⁷, en un estudio en el que se analizaba la incidencia de deprivación en pacientes críticos tratados con sedantes y analgésicos, objetivaron que la deprivación fue más frecuente en pacientes que habían sido sedados con dosis elevadas de propofol, sobre todo en aquéllos que recibieron este agente de forma prolongada.

La agitación dificulta la realización de evaluaciones diagnósticas y la realización de procedimientos terapéuticos⁵² y pone en peligro la integridad física del paciente y del personal encargado de su cuidado.

Antes de tomar medidas terapéuticas ante un paciente agitado, es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con el delirio de otra etiología⁵³.

El tratamiento del síndrome de deprivación comienza por prevenir su aparición evitando la suspensión brusca de la pauta de BDZ y/u opiáceos. Así, se recomienda inicialmente el descenso progresivo de la dosis de infusión en un 20-40% diario, para continuar con un descenso del 10% cada 12-24 horas guiado por la respuesta clínica, evitando disminuir la dosis de BDZ y/u opiáceos en más del 10% en aquellos pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de deprivación (aquéllos que han recibido dosis altas durante más de 7 días^{21,48}). Otras estrategias consisten en el empleo de otros sedantes y analgésicos de forma precoz de vida media corta dentro de la estrategia de sedación secuencial.

ESTRATEGIAS PARA EVITAR COMPLICACIONES EN SEDACIÓN PROLONGADA

Varias son las estrategias que han demostrado su eficacia en la prevención de complicaciones asociadas a la sedación prolongada^{54,55}.

Monitorización

La monitorización del grado de sedación y analgesia del paciente crítico es uno de los pilares fundamentales para conseguir una estrategia de sedación adecuada y para evitar las complicaciones asociadas a su implementación.

La monitorización clínica facilita el mantenimiento de una sedación uniforme, suficiente y no excesiva, evitando su acumulación. Chanques et al⁵⁶ consiguieron disminuir en un 33 y un 66% la incidencia de agitación y dolor, respectivamente, tras la monitorización de la sedación y la analgesia con escalas validadas como la RASS y la *numeric rating scale*. Dicho estudio también objetivó una disminución en el tiempo de ventilación mecánica y en la tasa de infección nosocomial tras la aplicación de estas escalas. Los autores atribuyen dichos hallazgos al hecho de que con la evaluación periódica, no sólo se escala el nivel de analgesia y sedación para que el paciente se encuentre confortable, sino que también se desescala en el paciente que se considera que no tiene dolor ni se encuentra ansioso.

Aunque existen diversas escalas de monitorización de la presencia y la intensidad del dolor⁵⁷ y la sedación, el Grupo de Trabajo de Sedación y Analgesia de la SEMICYUC recomienda la utilización de: la escala visual analógica y la escala verbal numérica, y la RASS como evaluación subjetiva de analgesia y sedación, respectivamente, en el paciente consciente. Igualmente, la escala de Campbell es la recomendada para la evaluación del dolor en pacientes que no pueden comunicarse. Recientemente la utilización de instrumentos que facilitan una valoración objetiva del nivel del estado cerebral (índice bispectral) ofrece prometedoras perspectivas en la monitorización de la sedación profunda.

Protocolos

Diferentes estudios han valorado el impacto de la utilización de protocolos de sedoanalgesia en los pacientes intubados^{54,55}. Brook et al⁵⁵ realizaron un estudio prospectivo en el que se valoraba la utilidad de la instauración de un protocolo de sedación y analgesia; aleatorizaron a un grupo de 321 pacientes críticos en ventilación mecánica en dos grupos: un grupo era evaluado periódicamente por personal de enfermería que modificaba la sedoanalgesia de acuerdo a un protocolo de sedoanalgesia (grupo intervención), mientras que al otro grupo de pacientes se les administraba sedación a juicio del médico responsable sin que enfermería modificara la misma. Los autores observaron una disminución significativa del tiempo de ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria, así como una disminución de la duración de la administración continua de sedantes, de la estancia en la UCI y en el hospital y de la necesidad de traqueostomías en el grupo de intervención. Otros autores han constatado los efectos beneficiosos que la aplicación de protocolos de sedoanalgesia tiene sobre la morbimortalidad del paciente crítico^{54,58}.

La instauración de un protocolo de sedación en una UCI debe estar consensuada entre el personal médico y de enfermería y debe adaptarse a la infraestructura y los medios de los que dispone el Servicio. Se debe explicitar el nivel de sedación deseado en cada momento y actividad del día, acomodando el grado de sedación según las circunstancias existentes. Igualmente, se deben establecer las pautas de modificación y de retirada de la sedación y la analgesia.

Sin embargo, la aplicación de un protocolo de sedoanalgesia no debe impedir la consideración de las características particulares de cada paciente y la individualización en el manejo de los hipnóticos y analgésicos.

Interrupción diaria de la sedación

La aplicación de una estrategia de interrupción diaria consiste en la suspensión de infusión de la sedoanalgesia seguido de una vigilancia estricta del nivel de sedación del paciente hasta que éste obedezca órdenes. Si la situación clínica del paciente requiere la continuación de la sedación, se reiniciará la sedoanalgesia, pero a una dosis inferior a la que tenía cuando se suspendió; posteriormente, se continuará con la monitorización del nivel de sedación y, según el objetivo de sedación deseado, se ajustará la dosis a administrar. En casos en los que sea necesario reiniciar de modo inmediato la sedación (por ejemplo, en el caso de agitación) tras su interrupción, se hará mediante un *bolus* de sedante de rescate.

En el año 2000, Kress et al⁵⁴ evaluaron el efecto de la utilización de una estrategia de sedación consistente en la interrupción diaria de la sedoanalgesia en pacientes intubados. Los autores objetivaron una reducción significativa en el tiempo de ventilación mecánica de 2,4 días de media, de la estancia en la UCI (3,5 días de media) y del número de pruebas diagnósticas destinadas a valorar el estado neurológico en el grupo de intervención, sin aumentar los efectos deletéreos asociados a la infrasedación, como es la autorretirada de dispositivos.

La utilización de esta estrategia está limitada a pacientes sin hipertensión endocraneal, estatus epiléptico, psicosis aguda, hipoxia grave, limitación del esfuerzo terapéutico o a pacientes que no reciban tratamiento con bloqueantes neuromusculares, lo que supone un porcentaje nada desdeñable de pacientes en las UCI. Además, la aplicación de esta estrategia está supeditada a las características, tanto de infraestructura como de recursos humanos, de las Unidades donde se aplique.

Sedación secuencial

Consiste en la sustitución de sedantes con mayor poder acumulativo por otros con vida media más corta. Con esta estrategia se pretende evitar/prevenir la aparición de deprivación y disminuir la acumulación del agente utilizado.

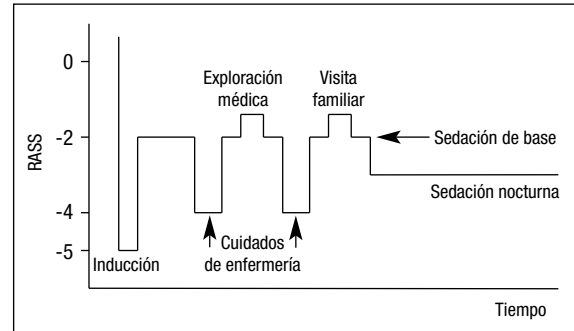


Figura 1. Sedación dinámica. Modificada de Chamorro et al⁷. RASS: Richmond Agitation Sedation Scale.

Esta estrategia se utiliza, sobre todo, cuando se pretende despertar al paciente previendo su extubación o en las fases iniciales de la atención del paciente crítico cuando la evolución de la enfermedad es incierta. Los fármacos más frecuentemente utilizados son el propofol y el remifentanilo, caracterizados por la ausencia de su acumulación en perfusión continua.

Masataka et al⁵² realizaron un estudio prospectivo en el que se evaluó el tiempo de recuperación tras la retirada de la sedación (definido como el tiempo transcurrido entre la retirada de la sedación y la extubación del paciente) entre dos grupos: en uno de ellos se empleó sedación con MDZ y en el otro se empleó sedación secuencial MDZ-propofol (iniciaban propofol 24 horas antes de la extubación). Aunque los resultados refieren un menor tiempo de recuperación en el grupo MDZ-propofol (tres horas menos que en el grupo de MDZ), no se objetivaron diferencias en el tiempo total de sedación, el tiempo de intubación o la estancia en la UCI. Los autores objetivaron una menor incidencia de agitación en los pacientes del grupo de sedación secuencial MDZ-propofol.

Sedación dinámica

El concepto de sedación dinámica se refiere a la programación de diferentes grados de profundidad de la sedación en función de la circunstancia en la que se encuentre el paciente⁷ (fig. 1). Así, la sedoanalgesia se adapta a la variabilidad de los requerimientos de sedación del paciente a lo largo del día, profundizando la sedoanalgesia en el momento de la inducción y en determinados momentos, como durante los procedimientos (cuidados de enfermería, realización de técnicas...) o durante el descanso nocturno, persiguiendo una sedación superficial durante la exploración médica y la visita familiar, que garantice el confort, la analgesia y la comunicación con el entorno. Esta estrategia, descrita por Chamorro et al⁷, pretende facilitar la conexión del paciente con el medio, disminuir la cantidad de sedación administrada y evitar los fenómenos de tolerancia y deprivación. Es especialmente útil en aquellos pacientes que requieren evaluaciones frecuentes del estado neurológico.

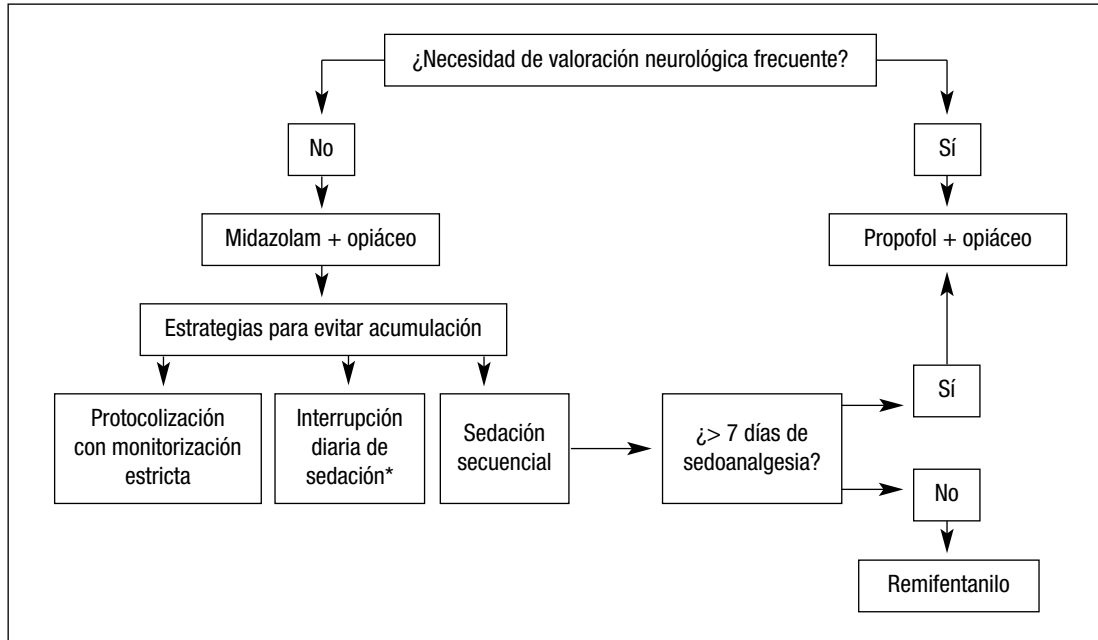


Figura 2. Algoritmo de elección del sedante en sedación profunda. Tomada de: Chamorro C, Borralló JM. Comunicación personal. Congreso Nacional SEMICYUC. La Coruña; 2005.

*Siempre que no exista contraindicación.

Algunos autores⁴³⁻⁴⁵ han descrito que, en contra del sentimiento popular, los pacientes sin recuerdos de su estancia en la UCI presentan un aumento de la incidencia del síndrome de estrés postraumático, con un aumento de la morbilidad asociada y peor calidad de vida relacionada con la salud. La formación de la memoria está influenciada por muchos factores, algunos dependientes de la enfermedad crítica (como la presencia de encefalopatía o *delirium*), otros específicos del paciente (como la edad o la existencia de patología neurológica previa) y otros relacionados con el cuidado del paciente en la UCI (como el empleo de fármacos sedantes y analgésicos)⁴⁶. La aplicación de una correcta sedación y analgesia que permita al paciente procesar conscientemente los recuerdos de su estancia en la UCI garantizará una mejor recuperación psicológica del paciente una vez fuera de ésta.

Analgesedación

En los años ochenta y noventa, el desarrollo de fármacos, como MDZ y propofol, hizo que la sedación basada en hipnóticos fuera la práctica habitual en todas las Unidades de críticos. Esta estrategia basaba la sedación del paciente en el componente hipnótico, añadiendo analgesia sólo cuando se consideraba apropiado. Sin embargo, en los últimos años hemos vivido un cambio en la filosofía de la sedación, que ha pasado de una sedoanalgesia basada en la sedación a una analgesedación basada en la analgesia⁵⁹. Con este modo de sedoanalgesia, el hipnótico se añade si el paciente lo necesita, una vez lograda la correcta

analgesia y tras haber tratado factores potencialmente reversibles de su ansiedad (hipoxia, alteraciones metabólicas, sepsis...)². Park et al⁵⁹ compararon dos estrategias de sedoanalgesia, una basada en hipnóticos (los pacientes eran tratados con MDZ o propofol más un analgésico) y una basada en la analgesia (en la que los pacientes recibían remifentanilo). La estrategia de sedoanalgesia basada en la analgesia se asoció con un nivel de sedación satisfactorio en más pacientes que en el grupo con estrategia basada en hipnóticos, especialmente en pacientes en ventilación mecánica. Además, el 37% de los pacientes tratados con remifentanilo no precisó ningún hipnótico para lograr un nivel adecuado de sedación y el resto requirió asociar hipnóticos pero a dosis inferiores a las empleadas en el otro grupo. Resultados similares han sido descritos por otros autores^{60,61}, que objetivaron que regímenes de analgesedación basados en remifentanilo conseguían disminuir el tiempo de ventilación mecánica e incluso la estancia en la UCI cuando se comparaban con regímenes de sedoanalgesia más convencionales sin costes globales adicionales⁶¹.

PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE SEDACIÓN PROLONGADA

Previo al inicio de la sedación y analgesia de un paciente crítico se deben tener en cuenta dos premisas:

1. Es fundamental determinar el nivel de sedación deseado en cada momento y actividad del día, estableciendo objetivos de sedación: sedación superficial frente a sedación profunda.

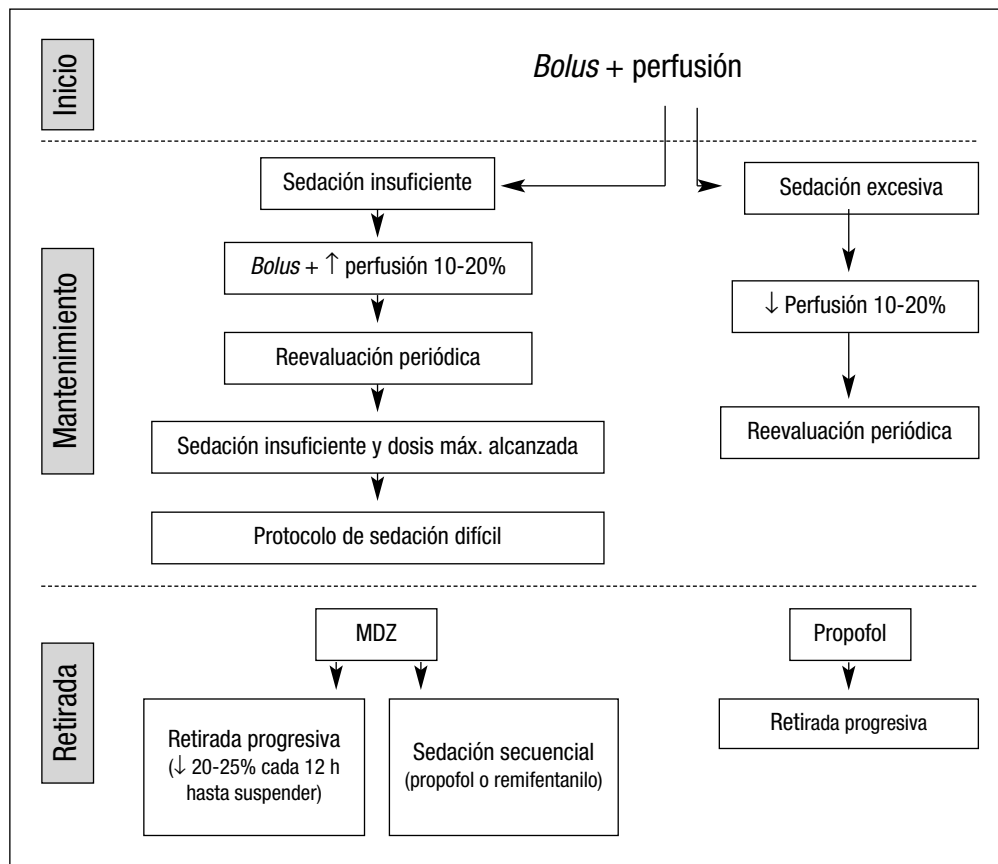


Figura 3. Algoritmo de propuesta de protocolo de sedación prolongada. MDZ: midazolam.

2. La elección del fármaco que se debe emplear dependerá de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como de las características fisiopatológicas del paciente (figs. 2 y 3).

Objetivo: sedación profunda

Inicio

Se administrará inicialmente un *bolus* de sedante (MDZ o propofol), seguido de una infusión continua, asociado a un analgésico. Se realizará una monitorización frecuente del nivel de sedoanalgesia para valorar la necesidad de nuevo *bolus* y/o el aumento del ritmo de infusión del sedante tras confirmar que la analgesia es adecuada.

Mantenimiento

El fármaco continuará en perfusión continua con monitorización de la profundidad de la sedoanalgesia (objetivo en la RASS de -4 a -5), al menos una vez cada 8 horas.

1. Si se objetivara infrasedación (RASS mayor al deseado):

- Comprobar un adecuado nivel de analgesia.
- Si el grado de analgesia fuera adecuado se podría administrar un *bolus* de sedante y aumentar la

dosis de fármaco en infusión continua (aumento del 20% en el caso de MDZ y propofol al 1% e incremento del 10% en el caso de propofol al 2%).

c) Reevaluación a las 2 horas del grado de sedoanalgesia: si persiste infrasedación se repetirán los puntos a) y b). Si se alcanzaran dosis máximas del fármaco sedante se replantearía la estrategia de sedación cambiando o asociando otro sedante.

2. Si se objetivara sobredosificación (RASS menor al deseado):

a) Disminuir el ritmo de infusión (en un 20% en el caso de MDZ o propofol al 1% y en un 10% en el caso de propofol al 2%), salvo contraindicación.

b) Reevaluación en 2 horas.

c) Si persiste sobredosificación se disminuirá nuevamente el ritmo de infusión con reevaluación del grado de sedoanalgesia en 2 horas.

Retirada

Cuando se prevea una evolución favorable y la extubación se procederá a una retirada de la sedación progresiva dependiendo de la respuesta clínica o bien, en el caso de sedación prolongada con MDZ, se sustituirá este agente por remifentanyl o propofol (este último asociado a morfina) utilizando una estrategia de retirada secuencial.

Objetivo: sedación superficial*Inicio*

Se administrará inicialmente un *bolus* de propofol (si es preciso alcanzar rápidamente el objetivo de sedación deseado) o se iniciará directamente la perfusión de propofol (asociado a morfina) o de remifentanilo (si se prevé ≤ 5 días de sedoanalgesia).

Se realizará una monitorización frecuente del nivel de sedoanalgesia y si no se lograra el objetivo de sedación deseado se podría administrar un nuevo *bolus* de propofol tras confirmar que la analgesia es adecuada o aumentar el ritmo de infusión del sedante (propofol o remifentanilo).

Mantenimiento

Si es posible (descartada la presencia de contraindicaciones) se realizará sedación dinámica persiguiendo un nivel de RASS de 0 a -2, modificando el ritmo de infusión según los requerimientos del paciente.

Retirada

Se realizará una disminución progresiva del ritmo de infusión de la sedación evitando la suspensión brusca.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda establecer un protocolo de sedación prolongada (> 72 h) consensado entre personal médico y enfermería y adaptado a la infraestructura y los medios de cada UCI. Debe incluir objetivos periódicos de sedación, una adecuada monitorización con escalas y un algoritmo de ajuste de dosis y retirada.

2. Las estrategias de sedoanalgesia prolongada deben estar basadas en una adecuada analgesia.

3. En situaciones de sedación superficial o en las que se requiera una evaluación neurológica frecuente el agente recomendado es propofol.

4. Para sedación profunda sin necesidad de evaluaciones neurológicas frecuentes el agente recomendado es MDZ.

5. No se recomienda la perfusión prolongada de ketamina.

6. Remifentanilo y/o propofol son útiles en sedación secuencial y dinámica.

7. En los pacientes con perfusión continua de propofol durante más de 72 horas se debe monitorizar el nivel de triglicéridos y se debe ajustar el aporte calórico.

8. El empleo de sedación prolongada con MDZ conlleva el riesgo de acumulación; para evitarlo existen estrategias como la interrupción diaria de la sedación, la sedación dinámica o la secuencial, siempre que no exista contraindicación.

9. Tras la administración prolongada de BDZ y opiáceos puede aparecer el síndrome de abstinencia. Se recomienda que la retirada de fármacos sedantes y analgésicos sea de forma progresiva.

Declaración de conflicto de intereses

Los Dres. Estébanez-Montiel, Alonso-Fernández y Sandiumenge declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La Dra. Jiménez-Martínez declara haber recibido pagos por su colaboración en conferencias organizadas por el laboratorio GSK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nasraway SA, Jacobi J, Murray MJ, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade of the critically ill adult: revised clinical practice guidelines for 2002. *Crit Care Med.* 2002;30:117-8.

2. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30:119-41.

3. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. A systematic review. *JAMA.* 2000;283:1451-9.

4. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Alted López E, Sa Borges M, Sandiumenge A. Sedoanalgesia-relajación en una Unidad de Cuidados Intensivos. Situación en España. *Med Intensiva.* 1998;22:1-6.

5. Blackburn P, Vissers R. Pharmacology of emergency Department pain management and conscious sedation. *Emerg Med Clin North Am.* 2000;18:803-27.

6. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult Intensive Care Unit. *Drugs.* 2003;63:755-67.

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

8. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol *versus* midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care.* 2006;10:R91-9.

9. 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.

10. Barrientos-Vega R, Sánchez-Soria MM, 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.

11. 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.

12. Chamorro C, De Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño 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.

13. 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.

14. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wanq X, et al; Study Investigators. Propofol *vs* midazolam for ICU sedation. A Canadian Multicenter Randomized Trial. *Chest.* 2001;119:1151-9.

15. Swart EL, van Schijndel RJM, van Loenen AC, Lambertus G. Continuous 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.

16. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest.* 1993;103:557-64.

17. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1338-44.

18. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA.* 2003;289:2983-91.

19. Chamorro C, Romera MA, Martínez JL. Sedación y analgesia de pacientes críticos en ventilación mecánica. ¿Tienen utilidad los alfa-2 agonistas? *Med Intensiva.* 1999;23:59-61.

20. Castañeda J. Farmacocinética y farmacodinámica del remifentanyl. *Med Intensiva.* 2003;27 Supl 1:10-3.

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

22. Palazón C, Palazón E, Pardo JC, Blanco T, Gómez MJ, López J, et al. Estudio comparativo de la efectividad y calidad de sedoanalgesia en pacientes ventilados mecánicamente. *Med Intensiva.* 1999;23:416-20.

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

24. Natheson G, Goleen GS, Litt IF. Diazepam in the management of the neonatal narcotic withdrawal syndrome. *Pediatrics.* 1971;48:523-7.

25. Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva.* 2004;28 Supl 3:1-4.

26. Chamorro C. Reflexiones sobre Sedoanalgesia y Bloqueo Neuromuscular: el "Top Ten" de lo publicado. En: Nuevas evidencias en Sedoanalgesia y Bloqueo Neuromuscular: XLI Congreso Nacional de la SEMICYUC. Pamplona; 2006. p. 8-14.

27. Knibbe CAJ, Naber H, Aarts LPHJ, Kuks PFM, Danhof M. Long-term sedation with propofol 60 mg/ml vs. propofol 10 mg/ml in critically ill, mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:302-7.

28. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet.* 2001;357:117-8.

29. 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.

30. Riker RR, Gilles LF, Pharm D. Adverse effects associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy.* 2005;25:8S-18S.

31. 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.

32. Manley NM, Fitzpatrick RW, Long T, Jones PW. A cost analysis of alfentanil + propofol vs. morphine + midazolam for the sedation of critically ill patients. *Pharmacoeconomics.* 1997;12:247-55.

33. 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.

34. Kolenda H, Gremmelt A, Rading S, Braun U, Markakis E. Ketamine for analgesedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. *Acta Neurochir.* 1996;138:1193-9.

35. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomized trial. *Crit Care.* 2005;9:R200-10.

36. Epstein J, Breslow MJ. The stress response of critical illness. *Crit Care Clin.* 1999;15:17-33.

37. Fraser GL, Prato BS, Riker RR, Berthiaume D, Wilkins ML, et al. Evaluation of agitation in ICU patients: Incidence, severity, and treatment in the young versus the elderly. *Pharmacotherapy.* 2000;20:75-82.

38. Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med.* 1996;22:1186-90.

39. Fraser GL, Riker RR, Prato S, Wilkins MS. The frequency and cost of patient-initiated device removal in the ICU. *Pharmacotherapy.* 2001;21:1-6.

40. Kress JP, Hall JB. Sedation in the mechanically ventilated patient. *Crit Care Med.* 2006;34:2541-6.

41. Schweickert W, Gehlbach B, Pohlman A, Hall J, Kress J. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004;32:1272-6.

42. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous iv sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114:541-8.

43. Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1998;26:651-9.

44. Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A, for the JMIP Study Group. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care.* 2005;9:R96-109.

45. Hough CI, Curtis JR. Long-term sequelae of critical illness: memories and health-related quality of life. *Crit Care.* 2005;9:145-6.

46. Jones C, Griffiths RD, Humphris G, Skirrow PM. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit Care Med.* 2001;29:573-80.

47. 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.

48. Ista E, Van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, De Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med.* 2007;33:1396-1406.

49. 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.

50. 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.

51. Au J, Walker W, Scott D. Withdrawal syndrome after propofol infusion. *Anaesthesia.* 1990;45:741-2.

52. Masataka S, Yoshiaki T, Makoto F, Tetsuji M, Osamu S, Koji S. Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2003;96:834-8.

53. 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.

54. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000;342:1471-7.

55. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1999;27:2609-15.

56. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:1691-9.

57. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización del do-

lor. Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2006;30:379-85.

58. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33:120-7.

59. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2007;98:76-82.

60. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil *versus* morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients. A randomized double blind study. *Anesthesiology*. 2004;101:640-6.

61. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol *versus* midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care*. 2006;10:91.