

Felipe de Jesús Martín Pérez-Rada,  
María Teresa Macías-García,  
Alicia Concepción Cataneo-Cerna

# Delirio posquirúrgico complicado con sepsis

## Dexmedetomidina contra midazolam

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades 25,  
Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

Comunicación con: Alicia Concepción Cataneo-Cerna  
Correo electrónico: ac3\_adrenalina@hotmail.com

### Resumen

Objetivo: determinar el delirio provocado por dos sedantes.

Métodos: estudio observacional, analítico, comparativo, prospectivo y longitudinal, de 59 adultos con ventilación mecánica, sépticos, sedados con dexmedetomidina o midazolam. Se evaluó edad, sexo, SOFA, APACHE, sepsis o choque séptico, función renal, delirio, días de ventilación mecánica y de estancia hospitalaria, reintubaciones y efectos adversos de los fármacos. Se usó *t* de Student y  $\chi^2$ .

Resultados: 33 pacientes con midazolam y 26 con dexmedetomidina. Con midazolam: edad  $49.75 \pm 19.48$  años, puntuación SOFA y APACHE  $7.51 \pm 5.41$  y  $15.81 \pm 7.48$ , delirio en 29 pacientes,  $15.86 \pm 14.12$  días de ventilación mecánica, 24 % reintubado,  $16.41 \pm 14.41$  días en la unidad de cuidados intensivos (UCI),  $28.58 \pm 19.91$  días de estancia hospitalaria, 34.5 % falleció. Con dexmedetomidina: edad  $49.57 \pm 13.76$ , puntuación SOFA y APACHE  $6.23 \pm 4.51$  y  $13.34 \pm 7.66$ , delirio en 11 pacientes,  $17.9 \pm 12.53$  días de ventilación mecánica, 45.5 % reintubado,  $14.36 \pm 9.25$  días en la UCI,  $22.63 \pm 14.87$  días de estancia hospitalaria, 36.4 % falleció.

Conclusiones: los pacientes posquirúrgicos con sepsis sometidos a ventilación mecánica presentan más delirio con midazolam.

### Palabras clave

delirio  
dexmedetomidina  
midazolam

### Summary

Objective: to determine which drug dexmedetomidine or midazolam produces greater delirium in septic patients.

Methods: observational, analytical, comparative, prospective and longitudinal in 59 postsurgical patients both sexes, with mechanical ventilation (MV), sepsis, and sedation with dexmedetomidine or midazolam complicated with sepsis was done. We evaluated age, severity of sepsis with SOFA and APACHE. Complications associated with delirium were registered. The "*t*" Student test and  $\chi^2$  were used.

Results: Midazolam group, 33 patients, mean age  $49.75 \pm 19.48$  years, SOFA  $15.81 \pm 7.48$  points and APACHE  $7.51 \pm 5.41$ , delirium was present in 29 patients, days of MV  $15.86 \pm 14.12$ , reintubation rate 24 %, ICU stay  $16.41 \pm 14.41$ , hospital stay  $28.58 \pm 19.91$  days and death rate 34.5 %. Dexmedetomidine group: 26 patients, mean age  $49.57 \pm 13.76$  years, in SOFA  $13.34 \pm 7.66$  points and  $6.23 \pm 4.51$  in APACHE scale, delirium in 11 patients, days of MV  $17.9 \pm 12.53$  and reintubation in 45.5 %, ICU days  $14.36 \pm 9.25$ , hospital stay  $22.63 \pm 14.87$  and death in 36.4 %.

Conclusions: delirium was increased in complicated post-surgical patients with sepsis, mechanical ventilation and midazolam.

### Key words

delirium  
dexmedetomidine  
midazolam

El delirio representa la manifestación conductual más común de disfunción cerebral. Es un síndrome causado por una condición médica o una intervención quirúrgica y es considerado una de las seis principales lesiones prevenibles en pacientes mayores de 65 años. Es el síndrome psiquiátrico más registrado en los hospitales generales,<sup>1-6</sup> si bien es subdiagnosticado en 66 a 84 % de los pacientes y se atribuye incorrectamente a demencia o depresión. Se presenta en 60 a 80 % de los pacientes con ventilación mecánica y en pacientes quirúrgicos, y en

50 a 70 % de los pacientes sin ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos.<sup>2,7-10</sup>

El delirio se define como un cambio agudo o fluctuante del estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado o alteración del nivel de conciencia. Se caracteriza por trastornos de la conciencia, alteración cognitiva global, desorientación, trastornos de la percepción, déficit de atención, disminución o incremento de la actividad psicomotriz (dependiendo del tipo de delirio), trastornos del ciclo sueño-vigilia y

fluctuaciones en su presentación (alternancia de estados mentales). La incidencia en el paciente críticamente enfermo es de 10 % y en los pacientes con cáncer avanzado, de 85 %.

La prevalencia aumenta con la edad y varía según el diagnóstico de ingreso y el instrumento para identificar el delirio (10 a 24 %). El anciano tiene riesgo particular.<sup>9,11-15</sup> La incidencia en población quirúrgica oscila entre 37 y 46 %: 25 a 32 % en pacientes con derivación coronaria, 50 a 67 % en pacientes con cardiotoromía (reemplazo valvular), 20 % en ancianas después de cirugía por neoplasia maligna ginecológica, 33 % en pacientes con reparación de aneurisma de la aorta abdominal, 12.5 % en pacientes con cirugía espinal, 41 % después de reemplazo bilateral de rodilla, 25 % en los ancianos con reemplazo de rodilla o cadera, 65 % en pacientes con reparación de fractura de cuello femoral.<sup>9,14</sup>

Existen factores predisponentes como alteración visual, severidad de la enfermedad, alteración cognitiva, alteración en la relación urea, edad, sexo masculino, bajo nivel educativo, demencia o trastorno previo del sistema nervioso central.<sup>9,11,14,16-18</sup>

Los factores precipitantes incluyen malnutrición, polifarmacia (más de tres medicamentos las 24 horas previas), uso de sujetadores, catéter vesical, sedantes, fármacos con efectos anticolinérgicos y sustancias ilícitas; infecciones, trastornos hidroelectrolíticos, estado de hipoperfusión, retención urinaria y fecal.<sup>5,6,9,12,14,19</sup>

Se han identificado otros factores predisponentes de delirio en el posoperatorio: nivel anormal de albúmina, edad avanzada, alteración cognitiva previa, alteración visual o auditiva previa, uso regular de psicotrópicos antes de la admisión hospitalaria, enfermedad cerebrovascular o cerebral previa, nivel preoperatorio anormal de sodio.<sup>8,20</sup>

Durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos, el delirio se asocia con complicaciones de la ventilación mecánica como neumonía, autoextubación y reintubación.<sup>4,12,21-23</sup>

Algunos investigadores han identificado al delirio como un sexto signo vital, lo que justifica evaluarlo diariamente. Entenderlo mejora el diagnóstico y el tratamiento.<sup>1,2</sup>

Se han propuesto diversas teorías para explicar su fisiopatología: una hipótesis postula que se trata de una disfunción cerebral difusa en lugar de un proceso localizado. Hay evidencia que sugiere muerte celular en el sistema nervioso central. Existe una teoría neurológica en relación con un desequilibrio en la síntesis, liberación e inactivación de neurotransmisores que modulan el control de la conducta, el humor y la función cognitiva. Se afirma que se trata de un exceso de dopamina con depleción de acetilcolina.<sup>1,24,25</sup>

En 2003, Yokota y sus colaboradores, mediante tomografía axial computarizada reforzada con xenón, demostraron que existía reducción global del flujo sanguíneo cerebral. La hipoperfusión global asociada con un estado prolongado de delirio puede tener efectos letales como la autofagia celular y la alteración cognitiva a largo plazo. Los estudios de Fong y sus colaboradores demostraron que es más acentuada en lóbulo occipital y tallo cerebral, de lo que se deduce que hay una disrupción del flujo sanguíneo cerebral.<sup>2,7</sup>

Ciertas condiciones médicas, como el uso de sedantes, tienen un profundo impacto en la perfusión cerebral y ocasionan fluctuaciones en el proceso cognitivo, que se manifiestan como estado confusional agudo o delirio. Incluso pueden producir secuelas cognitivas y conductuales a largo plazo, con declinación intelectual funcional, atribuibles a los cambios celulares que acontecen en el cerebro. El uso de analgésicos y sedantes

**Cuadro I** | Características demográficas de pacientes intervenidos quirúrgicamente y con sepsis, que han sido sedados

| Variables                    | Grupo                 |                             | p     |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------|
|                              | Midazolam<br>(n = 33) | Dexmedetomidina<br>(n = 26) |       |
|                              | Media ± DE            | Media ± DE                  |       |
| SOFA                         | 7.51 ± 5.41           | 6.23 ± 4.51                 | 0.335 |
| APACHE II                    | 15.81 ± 7.48          | 13.34 ± 7.66                | 0.217 |
| Días de ventilación mecánica | 17.69 ± 15.48         | 13.03 ± 13.80               | 0.234 |
| Función renal                | 76.57 ± 46.19         | 82.34 ± 43.70               | 0.627 |
| Edad                         | 49.75 ± 19.48         | 49.57 ± 13.76               | 0.967 |
|                              | n %                   | n %                         |       |
| Sexo                         |                       |                             |       |
| Femenino                     | 15 45.5               | 16 38.5                     | 0.291 |
| Masculino                    | 18 54.5               | 10 61.5                     | —     |
| Sepsis severa                | 13 39.4               | 18 69.2                     | 0.022 |
| Choque séptico               | 20 60.6               | 8 30.8                      | 0.022 |

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

**Cuadro II** | Complicaciones asociadas con delirio en pacientes intervenidos quirúrgicamente y con sepsis, que han sido sedados

|                                       | Midazolam<br>(n = 33) |      | Dexmedetomidina<br>(n = 26) |      | p*    |
|---------------------------------------|-----------------------|------|-----------------------------|------|-------|
|                                       | Media ± DE            |      | Media ± DE                  |      |       |
| Días ventilación mecánica             | 17.69 ± 15.48         |      | 13.03 ± 13.80               |      | 0.234 |
| Días en unidad de cuidados intensivos | 16.60 ± 14.09         |      | 12.07 ± 12.07               |      | 0.196 |
| Días en hospital                      | 28.24 ± 18.74         |      | 21.23 ± 14.11               |      | 0.118 |
|                                       | n                     | %    | n                           | %    |       |
| Reintubación                          | 17                    | 24.1 | 9                           | 27.3 | 0.194 |
| Defunción                             | 16                    | 37.2 | 8                           | 24.2 | 0.169 |
| Bradicardia                           | –                     | –    | 2                           | 7.6  | 0.105 |
| Hipotensión                           | –                     | –    | 6                           | 23.0 | 0.006 |
| Taquicardia                           | 18                    | 54.5 | –                           | –    | 0.000 |

es un factor de riesgo iatrogénico. Se ha encontrado asociación entre el uso de benzodiacepinas y meperidina con delirio. Los hallazgos de Pandharipande y sus colaboradores<sup>26</sup> indican que el uso de benzodiacepinas, en especial de lorazepam, constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de delirio en los pacientes quirúrgicos y con traumatismo.

Dubois demostró que los narcóticos, en especial la morfina y la meperidina, se asocian con delirio. Inouye y sus colaboradores concluyeron que el uso de benzodiacepinas, narcóticos y otras drogas psicoactivas se asocian con riesgo tres a 11 veces mayor de desarrollar delirio. La importancia de las anteriores conclusiones radica en que son fármacos utilizados frecuentemente, a veces de manera prolongada, en la unidad de cuidados intensivos, ya que más de 90 % de los pacientes bajo ventilación mecánica recibe benzodiacepinas y opioides para mejorar la oxigenación, aliviar la agitación y prevenir el autorretiro del tubo orotraqueal, sondas y catéteres.<sup>20-24,26-28</sup>

Por su parte, la sepsis es el factor causal más común de delirio en la unidad de cuidados intensivos, genera disfunción aguda del sistema nervioso central y daño cerebral por mecanismos de degradación de la barrera hematoencefálica y mecanismos neuroinflamatorios. La coexistencia de delirio y sepsis oscila entre 9 y 71 %. La cascada inflamatoria tiene el potencial de disminuir la liberación de oxígeno y nutrientes a las células por alteración en el flujo sanguíneo capilar. Se presentan altos niveles de factor de necrosis tisular  $\alpha$  y de interleucina-1, liberados en respuesta al lipopolisacárido, lo que resulta en coagulación intravascular diseminada y adhesión de los leucocitos al endotelio, y esto a su vez induce daño directo al mismo. También se produce alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Mediante resonancia magnética se ha observado que los pacientes con choque séptico presentan anomalías con daño en los tractos de la sustancia blanca.

La exposición al liposacárido induce alteración de la sinapsis y excitabilidad de las neuronas del hipocampo, las cuales, además, son sensibles a hipoxia e hipoglucemia.<sup>28,29</sup>

Los pacientes altamente vulnerables al delirio pueden presentarlo después de un evento estresante fisiológico mínimo. Existen factores de riesgo bien identificados relacionados con el desarrollo de delirio, la presencia de tres o más incrementa la probabilidad de presentarlo. Estos factores se agrupan dependiendo del huésped: edad, comorbilidad, estado cognitivo basal; y de la enfermedad crítica: sepsis, hipoxemia, escala de severidad global, trastornos metabólicos y factores ambientales o iatrogénicos (uso de sedantes o analgésicos y privación de sueño, entre otros).<sup>9</sup>

### Criterios diagnósticos DSM-IV para delirio

- Alteración de la conciencia con reducción de la capacidad para focalizar, mantener o cambiar la atención.
- Cambios en las funciones cognitivas como déficit de memoria, desorientación, alteraciones del lenguaje o alteraciones perceptivas que no se explican por demencia previa o en desarrollo.
- Presentación de los anteriores cambios en un periodo corto y con fluctuaciones a lo largo del día.
- Demostración de que las alteraciones son efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

El delirio se clasifica en tres tipos: hiperactivo, hipoactivo o mixto, conforme el nivel de actividad o alerta.<sup>4,9,30-33</sup>

El delirio en pacientes hospitalizados no internados en la unidad de cuidados intensivos se asocia con una tasa de mortalidad de 22 a 33 %, estancia hospitalaria prolongada y un riesgo de ameritar cuidados especiales de enfermería hasta tres veces

**Cuadro III** Diagnóstico de delirio en pacientes intervenidos quirúrgicamente y con sepsis, que han sido sedados

| Sedante         | Delirio<br><i>n</i> | Sin delirio<br><i>n</i> | <i>p</i> |
|-----------------|---------------------|-------------------------|----------|
| Midazolam       | 29                  | 4                       | 0.0002   |
| Dexmedetomidina | 11                  | 15                      | 0.0002   |

mayor, además de incrementar tres veces el riesgo de demencia en los siguientes dos a tres años. En los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos es un fuerte predictor de incremento en el número de días de ventilación mecánica, estancia prolongada, costos y disfunción neuropsicológica a largo plazo, que se traduce en el desarrollo de síntomas similares a demencia en un paciente que sobrevive a una enfermedad crítica. Además, incrementa tres a 11 veces más la mortalidad.<sup>9</sup>

La interrupción diaria de la sedación o protocolizar su uso ha mejorado los resultados en los últimos años, lo cual también se ha asociado con evaluación del estado neurológico del paciente y con reducción de los días de ventilación mecánica y de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, el paciente puede no despertar o hacerlo muy agitado al suspender la sedación, lo que puede dificultar discriminar entre delirio, efecto sedante prolongado o privación.

El paciente crítico tiene alteraciones para metabolizar medicamentos, lo que afecta la farmacocinética y farmacodinamia de las altas dosis de sedantes. En ocasiones, el intervalo y la dosis son empíricos y rudimentarios, por lo que deben evaluarse cuidadosamente en ancianos, para evitar sobredosis. Estos fármacos se utilizan para promover el sueño, pero lejos de lograrlo afectan su arquitectura.<sup>34,35</sup>

Existen protocolos de sedación bien establecidos, así como escalas para evaluar el nivel de sedación, entre ellas la clasificación RASS. Dependiendo del tiempo, la sedación puede ser corta (< 24 horas), intermedia (24 a 72 horas) o prolongada (> 72 horas). Los agonistas GABAérgicos siguen siendo las drogas más prescritas para sedación; incluyen midazolam, lorazepam y propofol.<sup>4,8,9,30</sup>

La evaluación del delirio involucra una historia clínica y psiquiátrica detallada, en la que se evalúan los estados clínico, neurológico y mental. Se utiliza de manera común el examen del estado mental para identificar déficit cognitivo, sin embargo, no es específico para delirio.<sup>9</sup>

El CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*) es la escala más utilizada para evaluar el delirio. Menos de 50 % de los médicos evalúa de manera rutinaria la presencia de delirio o dolor por medio de esta escala.<sup>21,22,24,28,29,36</sup>

Gelinas informó que hasta 64 % de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca abierta experimenta dolor de moderado a severo. Esto sigue representando un problema clínico común porque el paciente, dada su condición crítica, no es capaz de

expresar sus necesidades analgésicas. Si el paciente no reporta dolor, hay indicadores de conducta que lo evidencian.<sup>5,34</sup>

Existe una estrategia denominada “primero analgesia” o “A1”, en la cual la sedación es proporcionada solo después de una estrategia analgésica agresiva.<sup>26</sup>

La dexmedetomidina bloquea una sola vía de la noradrenalina, el receptor  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$  de la transmisión presináptica, no provoca depresión respiratoria, carece de efectos anticolinérgicos, y por sus propiedades analgésicas promueve un ciclo de sueño-vigilia más fisiológico y bajos requerimientos de opioides. Tiene efectos simpaticolíticos que se traducen en hipotensión y bradicardia, como efectos adversos.<sup>26,29,34</sup>

Diversos análisis han comparado las benzodiacepinas y el propofol con la dexmedetomidina. Los efectos benéficos de este último incluyen reducción en la incidencia del delirio y del tiempo de ventilación mecánica. El estudio MENDS (*Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction*) comparó lorazepam con dexmedetomidina (10 mg/hora *adversus* 1.5 mcg/kg/hora en infusión continua por cinco días), en una población de 106 pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos y no quirúrgicos. El grupo tratado con dexmedetomidina tuvo más días libres de ventilación mecánica. El SEDCOM (*Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam*), un estudio multicéntrico, comparó 1.4 mcg/kg/hora de dexmedetomidina con una infusión de 0.1 mcg/kg/hora de midazolam en 375 pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, durante un periodo de 30 días, con un nivel de sedación leve. Los pacientes que recibieron dexmedetomidina tuvieron baja prevalencia de delirio y menos días de ventilación mecánica.<sup>8,20,23,27,34</sup>

## Métodos

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional, analítico, realizado en los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León, entre el 1 de marzo y el 31 octubre de 2010.

## Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 18 años.
- Pacientes posquirúrgicos de tórax y abdomen que desarrollaron sepsis.
- Pacientes que, además, requirieron ventilación mecánica.
- Pacientes a los cuales se les administró dexmedetomidina o midazolam.

## Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes sedados con propofol.

### Criterios de eliminación

- Demencia conocida.
- Abuso de psicotrópicos.
- Patología estructural previa de sistema nervioso central.

### Análisis estadístico

Se aplicaron medidas de frecuencia y de tendencia central. Se establecieron tablas. Para las variables numéricas se realizó análisis con *t* Student. Para las variables nominales se utilizó  $\chi^2$ . La información se procesó con el sistema SPSS versión 17.

### Resultados

Se analizaron los datos de 59 pacientes complicados con sepsis en el posoperatorio de cirugía abdominal y sometidos a ventilación mecánica en el periodo de estudio. Se dividieron en dos grupos: con sedación mediante midazolam (33 pacientes, 56 %) y con sedación mediante dexmedetomidina (26 pacientes, 44 %) (cuadro I).

La edad en el grupo con midazolam fue de  $49.75 \pm 19.48$  años y de  $49.57 \pm 13.76$  años en el grupo con dexmedetomidina. Pertenecieron al sexo masculino, 18 pacientes (54.5 %) del grupo con midazolam y 10 (61.5 %) del grupo con dexmedetomidina.

Del grupo con midazolam, 20 pacientes (60.6 %) cursaron con choque séptico y ocho (30.8 %) del grupo con dexmedetomidina. Se presentó sepsis severa en 13 pacientes del grupo con midazolam (30.4 %) y en 18 (69.2 %) del grupo con dexmedetomidina.

Respecto a la gravedad de la enfermedad en ambos grupos, la puntuación con el *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) fue de  $7.51 \pm 5.41$  en el grupo con midazolam y de  $6.23 \pm 4.51$  en el grupo con dexmedetomidina. Con el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, la puntuación fue de  $15.81 \pm 7.48$  en los pacientes del grupo con midazolam y de  $13.34 \pm 7.66$  en el grupo con dexmedetomidina.

Los días bajo ventilación mecánica en el grupo con midazolam fueron  $17.69 \pm 15.48$  y en el grupo con dexmedetomidina,  $13.03 \pm 13.80$ .

La depuración de creatinina, determinada en orina recolectada durante 24 horas, en el grupo con midazolam fue de  $76.57 \pm 46.19$  mL/minuto y en el grupo con dexmedetomidina,  $82.34 \pm 43.70$  mL/minuto.

Se evaluaron las complicaciones en los dos grupos (cuadro II). Los días de ventilación mecánica en el grupo con midazolam fueron  $17.69 \pm 15.48$  y en el grupo con dexmedetomidina,  $13.03 \pm 13.80$ . En el grupo con midazolam se reintubaron 17 pacientes (24.1 %) y en el grupo con dexmedetomidina, nueve (27.3 %).

**Cuadro IV** | Complicaciones asociadas con delirio en pacientes intervenidos quirúrgicamente y con sepsis, que han sido sedados

|                                       | Midazolam<br>(n = 29) |       | Dexmedetomidina<br>(n = 11) |        | p*    |
|---------------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------------|--------|-------|
|                                       | n                     | %     | n                           | %      |       |
| Sexo                                  |                       |       |                             |        |       |
| Femenino                              | 12                    | 41.0  | 7.0                         | 63.600 | 0.208 |
| Masculino                             | 17                    | 59.0  | 4.0                         | 36.400 |       |
| Sepsis severa                         | 12                    | 41.3  | 6.0                         | 54.500 | 0.458 |
| Choque séptico                        | 17                    | 58.7  | 5.0                         | 45.500 | 0.458 |
| Defunción y delirio                   | 10                    | 34.5  | 4.0                         | 36.400 | 0.911 |
| Reintubación                          | 7                     | 24.1  | 5.0                         | 45.500 | 0.189 |
| Bradicardia                           | No                    | 2.0   | 18.2                        | 0.018  |       |
| Hipotensión                           | No                    | 4.0   | 36.4                        | 0.000  |       |
| Taquicardia                           | 16                    | 55.2  | No                          | 0.001  |       |
|                                       | Media $\pm$ DE        |       | Media $\pm$ DE              |        |       |
| Días de inicio                        | 4.17 $\pm$            | 3.16  | 5.81 $\pm$                  | 7.45   | 0.343 |
| SOFA                                  | 7.68 $\pm$            | 5.42  | 8.52 $\pm$                  | 4.53   | 0.585 |
| APACHE II                             | 16.20 $\pm$           | 20.63 | 22.63 $\pm$                 | 14.87  | 0.814 |
| Ventilación mecánica                  | 15.86 $\pm$           | 14.12 | 17.90 $\pm$                 | 12.53  | 0.680 |
| Días en unidad de cuidados intensivos | 16.41 $\pm$           | 14.41 | 14.36 $\pm$                 | 9.25   | 0.665 |
| Días hospital                         | 28.58 $\pm$           | 19.19 | 22.63 $\pm$                 | 14.87  | 0.371 |

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*, APACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

Los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos en el grupo con midazolam fueron  $16.60 \pm 14.09$  y en el grupo con dexmedetomidina,  $12.07 \pm 12.07$ . Los días de estancia intrahospitalaria hasta el egreso fueron  $28.24 \pm 18.74$  en el grupo con midazolam y en el grupo con dexmedetomidina,  $21.23 \pm 14.11$ . Las muertes en el grupo con midazolam fueron 16 (37.2 %) y en el grupo dexmedetomidina, ocho (24.2 %).

Los principales efectos adversos relacionados con el esquema de sedación fueron taquicardia en el grupo con midazolam, en 18 pacientes (54.5 %); en el grupo con dexmedetomidina se encontraron como efectos adversos más comunes la hipotensión en seis pacientes (23 %) y la bradicardia en dos (7.6 %).

Respecto a la presentación de delirio en ambos grupos (cuadro III) se evaluó lo siguiente:

Se utilizó la escala de sedación RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*) para determinar el nivel de sedación en ambos grupos, los cuales se mantuvieron  $-2$  a  $+1$  al ingreso. Se estratificó la presencia del delirio en pacientes críticos intubados por medio del sistema de evaluación CAM-ICU y se documentó en 29 pacientes del grupo con midazolam (87.8 %) y en 11 del grupo con dexmedetomidina (42 %).

El tiempo de inicio del delirio a partir del ingreso fue de  $4.17 \pm 3.16$  días en el grupo con midazolam y de  $5.81 \pm 7.45$  días en el grupo con dexmedetomidina. En este subgrupo de pacientes que cursaron con delirio, la puntuación con SOFA fue de  $7.68 \pm 5.42$  en el grupo con midazolam y de  $8.52 \pm 4.53$  en el grupo con dexmedetomidina. La puntuación obtenida por medio de APACHE en el grupo con midazolam que presentó delirio fue de  $16.20 \pm 20.63$  y en el grupo con dexmedetomidina,  $22.63 \pm 14.87$ . En el grupo con midazolam, 17 hombres (59 %) presentaron delirio y cuatro (36.4 %) en el grupo con dexmedetomidina. De los pacientes del subgrupo con midazolam que presentaron delirio, 17 (58.7 %) tenían choque séptico y el resto, sepsis severa (34.5 %). De los pacientes con dexmedetomidina que cursaron con delirio, se presentó sepsis severa en cinco (45.5 %) y choque séptico en cuatro (36.4 %). Las complicaciones asociadas con el delirio se desglosan en el cuadro IV.

Las reintubaciones asociadas con delirio en el grupo con midazolam fueron siete (24.1 %) y en el grupo con dexmedetomidina, cinco (45.5 %) ( $p = 0.189$ ). Los días de ventilación mecánica en el grupo con midazolam fueron  $16.41 \pm 14.41$  y en el de dexmedetomidina,  $14.36 \pm 9.2$ .

Los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos del grupo con midazolam y delirio fue de  $16.41 \pm 14.41$  y en el grupo con dexmedetomidina y delirio,  $14.36 \pm 9.25$ . Los días de estancia intrahospitalaria en el grupo con midazolam y delirio fue de  $28.58 \pm 19.19$  y en el grupo con dexmedetomidina y delirio,  $22.63 \pm 14.87$ . Las defunciones asociadas con delirio se presentaron en 10 pacientes (34.5 %) del grupo con midazolam y delirio y en cuatro (36.4 %) del grupo con dexmedetomidina y delirio ( $p = 0.911$ ).

Se presentó taquicardia como efecto adverso relacionado con el fármaco en 16 pacientes (55.2 %) del grupo con midazolam

y delirio y en el grupo con dexmedetomidina y delirio predominó la hipotensión en cuatro pacientes (36.4 %), así como la bradicardia en dos (18.2 %).

## Discusión

El objetivo principal de este estudio fue determinar si la dexmedetomidina comparada con el midazolam produce menos delirio en los pacientes posquirúrgicos complicados con sepsis, y verificar los hallazgos de otras investigaciones al respecto.<sup>23</sup>

Los hallazgos de nuestra investigación no contrastan con los de otras respecto a las complicaciones asociadas tales como ventilación mecánica prolongada, mayor estancia hospitalaria y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos con el uso de midazolam, aunque no hubo diferencias con significación estadística.<sup>37</sup> Consideramos que las características farmacológicas del midazolam fueron las responsables de la mayor incidencia de delirio. El mecanismo por el cual estas drogas predisponen a delirio aún son inciertas, ya que la activación del receptor GABA induce alteraciones en los niveles de los neurotransmisores potencialmente deliriogénicos tales como dopamina, serotonina, acetilcolina, norepinefrina y glutamato, además de interferir con los patrones fisiológicos del sueño, interrupción de la transmisión colinérgica a nivel central y disrupción del ritmo circadiano mediado por melatonina, a diferencia de la dexmedetomidina, que ofrece un patrón de sueño más fisiológico, al ser un agonista de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos con un único mecanismo de acción que produce sedación, ansiólisis, analgesia y atenuación del estrés sin depresión respiratoria significativa.<sup>33,35</sup>

Es importante hacer énfasis en que los efectos sedantes del midazolam se pueden prolongar en pacientes con insuficiencia renal, pero al evaluar la función renal en ambos grupos no se demostraron diferencias.<sup>22</sup>

Otro factor no objeto de este estudio pero digno de considerar es el efecto prolongado de midazolam en pacientes obesos y con hipoalbuminemia.<sup>9</sup>

Se deben tener en cuenta las reacciones adversas asociadas con midazolam y mantener un nivel de sedación con un amplio perfil de seguridad respecto a la aparición de las mismas, al momento de seleccionar un medicamento que se usará en infusión intravenosa continua por largos periodos en pacientes sometidos a ventilación mecánica de forma prolongada.

El delirio es un problema muy común en la unidad de terapia intensiva, que si no se conoce puede ser erróneamente tratado. Como se demostró en ambos grupos, los pacientes que presentaron delirio tuvieron ventilación mecánica por periodos prolongados, más riesgo de extubaciones no planeadas, de reintubaciones y de estancias hospitalarias y en la unidad de cuidados intensivos prolongadas, que incrementan la probabilidad de muerte.<sup>1,2</sup>

Es importante evaluar el esquema de sedación que se va a utilizar en cada paciente, considerar los factores de riesgo que predisponen o precipitan la aparición de delirio, antes de optar por una benzodiacepina (que *per se* es delirioagénica), el perfil de seguridad que ofrece, los efectos adversos asociados con su uso, estandarizar criterios para lograr un nivel adecuado de sedación en el paciente, evitar la sobresedación y evaluar diariamente la función cognitiva del paciente crítico.

La dexmedetomidina tiene un perfil de seguridad muy amplio, ya que su mecanismo de acción es a través de una vía distinta a las benzodiacepinas, por lo que es una alternativa de sedación en el manejo del paciente críticamente enfermo por largos periodos de tiempo, aunque sus efectos simpaticolíticos pueden limitar su uso.<sup>33</sup>

Existen dos estudios controlados, ciegos, aleatorizados, que compararon dexmedetomidina y benzodiacepinas: el *Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction* (MENDS) y el *Saffetty and Efficacy of Dexmedetomidina Compared with midazolam* (SEDCOM), cuyos resultados son similares. En el MENDS se comparó dexmedetomidina con lorazepam en infusión en 106 pacientes; se demostró que el primero se asociaba con un alto número de días libres de delirio y menor tiempo para obtener un nivel de sedación óptimo. En el SEDCOM, un estudio multicéntrico, se compararon infusiones

de dexmedetomidina y midazolam en 375 pacientes por 30 días. Se demostró que los pacientes del grupo con dexmedetomidina tenían baja prevalencia de delirio (54 *adversus* 76 %) y una corta duración del soporte ventilatorio (3.7 *adversus* 5.6 días).<sup>35</sup>

Otras investigaciones han demostrado como mayores efectos benéficos de la dexmedetomidina, la reducción en la incidencia de delirio, al igual que en el presente estudio, reducción de taquicardia e hipertensión y de los días de ventilación mecánica.<sup>37</sup>

## Conclusiones

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente, con sepsis y sometidos a ventilación mecánica presentan mayor delirio si reciben sedación con midazolam a si son sedados con dexmedetomidina.

Nuestra investigación demuestra que las complicaciones asociadas con delirio, como la ventilación mecánica prolongada, estancias más prolongadas, incluso mortalidad, se presentaron en mayor proporción en el grupo tratado con midazolam, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al reducido tamaño de la muestra, por lo que continuaremos en el futuro con un seguimiento más amplio de casos y mejoraremos nuestra casuística.

## Referencias

1. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008;24(1):45-65.
2. Maldonado JR. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24(4):657-722.
3. Skrobik Y. Delirium prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2009;25(3):585-591.
4. Jackson JC, Mitchell N, Hopkins RO. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. *Crit Care Clin* 2009;25(3):615-628.
5. Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its treatment. *CNS Drugs* 2008;22(8):631-644.
6. Michaud L, Büla C, Berner A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosomatic Res* 2007;62(3):371-383.
7. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008;24(4):789-856.
8. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007;132(2):624-636.
9. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 2001;5 (5):265-271. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC83853/?tool=pubmed>
10. Bagri AS, Rico A, Ruiz JG. Evaluation and management of the elderly patient at risk for postoperative delirium. *Clin Geriatric Med* 2008;24(4):667-686.
11. Pustavoitau A, Stevens RD. Mechanism of neurologic failure in critical illness. *Crit Care Clin* 2008;24(1):1-24.
12. Girard T, Pandharipande P, Ely E. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12(Supl 3):S3. Disponible en <http://ccforum.com/content/12/S3/S3>
13. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK, et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(5):591-598.
14. Sieber SE. Postoperative delirium in the elderly surgical patient. *Anesthesiol Clin* 2009;27(3):451-464.
15. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354(11):1157-1165.
16. Lee HB, DeLoatch CJ, Cho S, Rosenberg P, Mears SC, Sieber FE. Detection and management of pre-existing cognitive impairment and associated behavioral symptoms in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2008;24(4):723-736. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2610456/?tool=pubmed>
17. Stevens RD, Nyquist PA. Coma, delirium, and cognitive dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2007;22(4):787-804.
18. Jackson JC, Mitchell N, Hopkins RO. Cognitive functioning, mental health, and quality of life in ICU survivors: an overview. *Crit Care Clin* 2009;25(3):615-628.

19. Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin* 2009;25(3):527-538.
20. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial). A randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9607):126-134.
21. Pisani MA, Araujo KL, van Ness PH, Zhang Y, Ely EW, Inouye SK. A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2006;10(4):R121. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1750978/?tool=pubmed>
22. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critical ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29(7):1370-1379.
23. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(22):2644-2653.
24. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-1379.
25. Gunther ML, Jackson JC, Ely EW. The cognitive consequences of critical illness: practical recommendations for screening and assessment. *Crit Care Clin* 2007;23(3):491-506.
26. Pandharipande P, Ely EW. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006;22(2):313-327.
27. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000;283(11):1451-1459.
28. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis associated delirium. *Intensive Care Med* 2007;33(6):941-950.
29. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP. Cerebral perfusion in sepsis associated delirium. *Crit Care* 2008;12(3):1-9. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2481444/?tool=pubmed>
30. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007;33(10):1726-1731.
31. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007;33(6):929-940.
32. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDS) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008;34(3):431-436.
33. Weinhouse GL, Watson PL. Sedation and sleep disturbances in the ICU. *Crit Care Clin* 2009;25(3):539-549.
34. Salas RE, Gamaldo CE. Adverse effects of sleep deprivation in the ICU. *Crit Care Clin* 2008;24(3):461-476.
35. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol and opioids. *Crit Care Clin* 2009;25(3):431-449.
36. Siami S, Annane D, Sharshar T. The encephalopathy in sepsis. *Crit Care Clin* 2008;24(1):67-82.
37. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301(5):489-499.