



# Alternativas para la sedación, analgesia, relajación y delirium en pacientes COVID-19. Revisión narrativa

Alternatives for sedation, analgesia, neuromuscular blockade and delirium in patients with COVID-19. A narrative review  
Alternativas para sedação, analgesia, relaxamento e delírio em pacientes com COVID-19. Revisão narrativa

Leopoldo Ferrer,\* Juan Carlos Díaz,† Yenny Rocío Cárdenas,\* Peter Vergara,§  
Marcela Rivera Portilla,¶ Manuel Garay Fernández,|| Bladimir Alejandro Gil Valencia,\*\* Mónica Vargas,‡‡  
Héctor J Meléndez F,¶¶ Carmelo Dueñas Castell\*\*\*

## RESUMEN

En los últimos años, el mundo entero se vio enfrentado al manejo de pacientes con una patología totalmente nueva y desafiante en términos de su entendimiento fisiopatológico y estrategias de manejo, mientras que su tasa de contagio se incrementaba de manera importante. Se trata de la enfermedad COVID-19, originada por el virus SARS-CoV-2 y que puso en alerta a toda la humanidad. Por lo tanto, se presentaron grandes problemas de salud pública, incluyendo el desabastecimiento de medicamentos y recursos de primera línea para el control de la enfermedad, y en los pacientes críticos se afectó el manejo de soporte óptimo a medida que se superaba la compleja respuesta inmunológica, que terminaba afectando en sus primeros estadios el parénquima pulmonar, y según el estado fisiológico, mórbido y genético del huésped, generando una disfunción orgánica múltiple. En el presente documento se establecen las mejores alternativas para enfrentar un desabastecimiento de medicamentos asociados al abordaje integral de la analgesia, prevención y manejo de delirium y abstinencia, así como la necesidad de relajación neuromuscular en cada una de las fases por las que atraviesa el paciente crítico hospitalizado en Unidades de Cuidado Intensivo con soporte respiratorio invasivo o no invasivo.

**Palabras clave:** Sedación, analgesia, delirium, COVID-19, pandemia, desabastecimiento, SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

In recent years, the entire world has been faced with the management of patients with a totally new and challenging pathology in terms of its pathophysiological understanding and management strategies, while its rate of infection was increased significantly. It is the COVID-19 disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, and that put all of humanity on alert. Therefore, major public health problems arose, including shortages of medicines and first-line resources for disease control, and in critical patients, optimal support management was affected as the complex immune response was overcome, which ended up affecting the lung parenchymal in its early stages, and depending on the physiological, morbid and genetic state of the host, generating multiple organ dysfunction. This document establishes the best alternatives to face a shortage of medications associated with the comprehensive approach to analgesia and sedation, prevention and management of delirium and withdrawal, and the need for neuromuscular relaxation in each of the phases that critically hospitalized patients go through in Intensive Care Units with invasive or non-invasive respiratory support.

**Keywords:** Sedation, analgesia, delirium, COVID-19, pandemic, shortages, SARS-CoV-2.

## RESUMO

Nos últimos anos, o mundo inteiro se deparou com o manejo de pacientes com uma patologia totalmente nova e desafiadora em termos de compreensão fisiopatológica e estratégias de manejo, enquanto sua taxa de contágio aumentava significativamente. Trata-se da doença COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 que colocou toda a humanidade em alerta. Surgiram, assim, grandes problemas de saúde pública, incluindo a escassez de medicamentos e recursos de primeira linha para o controle da doença, em pacientes em estado crítico afetou-se o manejo do suporte ideal à medida que superava-se a complexa resposta imune, que terminava afetando o parênquima pulmonar em seu estágio inicial, e dependendo do estado fisiológico, mórbido e genético do hospedeiro, gerando múltiplas disfunções orgânicas. Este documento estabelece as melhores alternativas para enfrentar a escassez de medicamentos associada à abordagem integral da analgesia, prevenção e manejo do delirium e abstinência, e a necessidade de relaxamento muscular em cada uma das fases que atravessa o paciente em estado crítico internado na UTI com suporte respiratório invasivo ou não invasivo.

**Palavras-chave:** Sedação, analgesia, delírio, COVID-19, pandemia, escassez, SARS-CoV-2.

## INTRODUCCIÓN

En la pandemia COVID-19 que se profundizó en el año 2020, nos enfrentamos a una condición clínica con un muy alto nivel de exigencia para lograr nuestras metas de analgesia y sedación en el paciente crítico. En la fase inicial del soporte respiratorio invasivo, cuando el paciente presenta gran respuesta inflamatoria, es necesario un nivel de sedación profunda acompañado muchas veces de relajación neuromuscular intermitente o continua que, a diferencia de otras patologías, esta nueva condición puede requerirla por más de una semana, lo que implica que los pacientes reciban dosis prolongadas, e incluso elevadas, de los agentes analgésicos y sedantes habituales.

El desabastecimiento de medicamentos es frecuente en la práctica clínica y puede asociarse a desenlaces adversos en la prestación de los servicios de salud con calidad, seguridad y oportunidad. Las principales razones para el desabastecimiento son: el uso indiscriminado de medicamentos, nuevas presentaciones que llevan a errores en su uso, ausencia de alternativas efectivas, incapacidad de importación o de producción local, el manejo para mitigar y tratar el desabastecimiento en mención, entre otras.

Ante el inminente desabastecimiento de medicamentos para sedoanalgesia y relajación neuromuscular la

\* Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia.

† Clínica de Marly JCG, Bogotá D.C., Colombia.

§ Universidad de la Sabana, Bogotá D.C., Colombia.

¶ Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

|| Hospital Santa Clara, Bogotá D.C., Colombia.

\*\* Clínica las Américas, Medellín, Colombia.

‡‡ Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

¶¶ Foscal Internacional, Bucaramanga, Colombia.

\*\*\* Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

Recibido: 18/12/2020. Aceptado: 30/04/2022.

**Citar como:** Ferrer L, Díaz JC, Cárdenas YR, Vergara P, Rivera PM, Garay FM et al. Alternativas para la sedación, analgesia, relajación y delirium en pacientes COVID-19. Revisión narrativa. Med Crit. 2022;36(5):296-311. <https://dx.doi.org/10.35366/106512>

Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI) y la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE) han desarrollado el presente documento que pretende:

1. Presentar las alternativas disponibles para estas indicaciones.
2. Presentar técnicas de ahorro y de posible rotación o alternancia de medicamentos.

Para efectos académicos, se presentan las alternativas de sedación y analgesia del paciente en cuidado crítico por COVID 19 en cuatro fases:

## 1. FASE DE SEDACIÓN PROFUNDA

### Sedación profunda, control del dolor y relajación en pacientes COVID-19

La evidencia se ha decantado por un abordaje preventivo con monitoreo y control del dolor, una adecuada sedación e intervenciones multimodales para evaluar y prevenir el *delirium*. El manejo habitual en la fase inicial va encaminado a garantizar el acople paciente-ventilador con el menor impacto hemodinámico y funcional para el paciente.

#### ¿Cuál es la estrategia de sedación profunda que puede ser implementada en pacientes con COVID-19 y requerimiento de ventilación mecánica?

El alivio del dolor y la ansiedad mediante la sedación, así como brindar analgesia en el paciente crítico, facilitando la ventilación mecánica, hacen parte de las estrategias prioritarias a implementar. Durante la pandemia COVID-19, un número sin precedentes de pacientes, con larga estancia y dependencia del ventilador, requieren sedación en UCI y otras áreas dentro de los hospitales.

La experiencia de la pandemia ha mostrado requerimientos de sedación y analgesia inusualmente altos.<sup>1</sup> Es probable que tales requerimientos estén asociados con la edad, el estado de salud previo del paciente, un alto estímulo respiratorio y la respuesta inflamatoria relacionada con la enfermedad, así como las condiciones de aislamiento en que se encuentran los pacientes para reducir el contagio.<sup>1</sup> En este grupo de pacientes existe la necesidad de administrar combinaciones de agentes (por ejemplo, propofol, ketamina, hidromorfona, dexmedetomidina y midazolam), lo que aumenta los riesgos potenciales de efectos secundarios (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, hipertrigliceridemia, hipotensión y *delirium*) y requiere vigilancia del personal de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (*Tabla 1* y *Anexos 1 y 2*).<sup>2</sup>

### Metas de sedación en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y COVID-19

Con el fin de establecer metas de sedación de acuerdo con los requerimientos de atención en la UCI, se debe utilizar una estrategia que garantice el nivel de sedación adecuado y el alivio del dolor, que prevenga los retiros accidentales de sondas o catéteres, permita el acople paciente-ventilador, especialmente en los primeros momentos, al tiempo que evite la sedación excesiva. Las estrategias disponibles incluyen la ausencia de sedación, la interrupción diaria de la sedación y los algoritmos dirigidos que utilizan escalas validadas como la escala de sedación y agitación Richmond (RASS, por sus siglas en inglés).<sup>3</sup> En principio, es importante garantizar una adecuada analgesia. Logrado lo anterior en la última década, se ha promovido la sedación cooperativa, la sedación consciente o la sedación superficial.<sup>4,5</sup> Sin embargo, en las primeras etapas de la ventilación mecánica, especialmente en SDRA moderado a severo, se recomienda una sedación profunda y esto es válido en COVID-19.<sup>2</sup>

#### ¿Cuál es la estrategia de relajación, que puede ser implementada en pacientes con COVID-19 y requerimiento de ventilación mecánica?

En pacientes con SDRA, se considera que los agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) ejercen efectos benéficos al disminuir la inflamación sistémica y pulmonar,<sup>6</sup> modular el consumo de oxígeno y el gasto cardiaco, aumentar el reclutamiento alveolar, la presión venosa mixta de oxígeno y la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) mediante la disminución de la contracción de músculos respiratorios, disminuyendo así el consumo de oxígeno.<sup>7,8</sup>

La infusión continua de cisatracurio<sup>9-13</sup> durante un periodo de 48 horas además de la sedación, ha evidenciado una mejoría sostenida de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, disminución de la presión meseta y mayor tendencia a número de días libres del ventilador al día 60 con menor tasa de mortalidad en la UCI al día 28.<sup>14</sup> Algunas de las complicaciones inherentes a su uso están: miopatía, úlceras de presión, lesiones nerviosas y trombosis venosa profunda.<sup>15</sup>

Donde se encuentre disponible, una de las herramientas para ahorro de medicamentos es el uso del monitoreo de índice biespectral (BIS), para evaluar la profundidad de la sedación y garantizar así el uso de las menores dosis posibles.<sup>16</sup> A continuación, presentamos la *Tabla 1* de medicamentos para uso en pacientes COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica durante los primeros días después de la intubación.

**Tabla 1: Medicamentos para uso en pacientes COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica.**

Fase de sedación profunda	
Grupo farmacológico	Medicamento
<b>Analgésicos</b>	
Opioides	Fentanilo, remifentanilo, morfina
Fenilciclodinas	Ketamina
No opioide no AINES	Nefopam*
<b>Sedantes</b>	
Agentes endovenosos	Propofol, midazolam, tiopental, fenobarbital, lorazepam†
Agentes inhalados	Isoflurane, sevoflurane, desflurane
<b>Relajantes neuromusculares</b>	
No despolarizantes	Cisatracurio, rocuronio, vecuronio, pancuronio, atracurio
Fase de transición	
<b>Analgésicos</b>	
Opioides	Hidromorfona, metadona, remifentanilo, morfina, oxycodona
Fenilciclodinas	Ketamina
No opioides no AINES	Nefopam
<b>Sedantes</b>	
Alfa-2 agonistas	Dexmedetomidina, clonidina
Benzodiazepinas	Lorazepam, lorazepam
Reguladores del sueño	Melatonina
Moduladores del afecto	Ácido valproico
Barbitúricos	Fenobarbital
<b>Manejo de delirium</b>	
Antipsicóticos típicos	Haloperidol
Antipsicóticos atípicos	Risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, clozapina
Benzodiazepinas	Lorazepam
Coadyuvantes	Clonidina, dexmedetomidina, melatonina, ácido valproico, metadona
<b>Manejo en agitación severa en paciente no intubado con delirium</b>	
Alfa 2 agonistas	Dexmedetomidina, clonidina
Benzodiazepinas (GABA)	Diazepam, lorazepam, clonazepam
Opioides	Fentanilo
Alquilfenol (GABA)	Propofol

\* Uso como coadyuvante para disminuir dosis de agentes de opioides, † Uso como coadyuvante en sedación profunda para disminuir dosis de otros agentes sedantes.

## Anestésicos inhalados y COVID-19

Los hospitales de todo el mundo están experimentando una escasez de medicamentos sedantes intravenosos esenciales. Los agentes anestésicos volátiles inhalados son un recurso abundante y una solución fácil de implementar para proporcionar sedación en la UCI, pueden proporcionar importantes beneficios pulmonares para los pacientes COVID-19 con SDRA, mejorando el intercambio de gases y reduciendo el tiempo en ventilación mecánica.<sup>17-19</sup>

La evidencia indica que los agentes inhalados como el isoflurano y el sevoflurano ofrecen más que solo sedación y pueden ser ventajosos para pacientes COVID-19 con SDRA. Estos beneficios incluyen efectos antiinflamatorios y una menor resistencia de las vías

respiratorias a través de la broncodilatación dependiente de la dosis.<sup>18-21</sup> Los agentes volátiles también dilatan los lechos vasculares pulmonares, aunque el efecto específico en el SDRA y en dosis bajas sigue siendo poco estudiado. La sedación inhalatoria se puede llevar a cabo usando una máquina de anestesia o un ventilador de UCI con un vaporizador en línea. Los efectos adversos incluyen hipotensión, taquicardia y muy rara vez hipertermia maligna en individuos genéticamente susceptibles.<sup>20</sup> Los equipos capacitados pueden administrar de forma segura regímenes de anestesia inhalada con un buen perfil de sedación y grandes beneficios en el pulmón ventilado, mientras alivia la presión sobre los medicamentos sedantes esenciales.

## Ketamina

Anestésico conocido como «disociativo», dado que puede llegar a producir: 1) hipnosis, a bajas concentraciones, seguido por sedación e inconsciencia a altas dosis, 2) analgesia intensa (o efecto nociceptivo), 3) aumento de la actividad simpática y 4) mantenimiento del tono de la vía aérea y la respiración. Todos estos efectos dependen del bloqueo de los receptores de NMDA (N-Metil-D-Aspartato).<sup>22</sup> Recientemente, diversos estudios han demostrado el papel protector de la ketamina contra la lesión pulmonar a través de sus propiedades antiinflamatorias.<sup>23</sup> La ketamina puede ser eficaz en la disminución de marcadores de lesión pulmonar aguda y SDRA atenuando la respuesta inflamatoria sistémica que se ha asociado a disfunción orgánica múltiple.<sup>24</sup>

## Sulfato de magnesio

Puede ser utilizado como coadyuvante en sedación, potenciador de otros analgésicos y en hipomagnesemia.<sup>25-27</sup>

## 2. FASE DE TRANSICIÓN: SEDACIÓN Y ANALGESIA

La fase de transición de sedación profunda a sedación consciente en el paciente COVID-19 está caracterizada por agitación, ansiedad, respuesta simpática exagerada manifestado con hipertensión arterial y taquicardia, aumento del *drive* ventilatorio con volúmenes corriente y minuto excesivamente elevados, y alteración significativa de la interacción paciente ventilador (asincrónica).<sup>1</sup>

### ¿Qué es la fase de transición y qué metas se buscan en esta fase?

La fase de transición en la sedación corresponde al momento en que se decide el paso de una sedación profunda a una sedación consciente, dado que el paciente cumple unos criterios clínicos para iniciar la disminución de

soporte ventilatorio. El objetivo es lograr el alertamiento y la conciencia en un paciente que previamente se encontraba en una escala de la agitación y sedación Richmond (RASS) de -5 a -3, para llevarlo a un objetivo de 0.<sup>28</sup> Usualmente, este proceso es paulatino y requiere un plan de retiro progresivo y acoplamiento a fármacos orales o endovenosos para evitar fenómenos como dolor, agitación, ansiedad, incomodidad y desacople ventilatorio.

El momento de inicio de esta fase generalmente está enmarcado en la mejoría ventilatoria,<sup>2</sup> evidenciada porque se logran las metas de oxigenación, adecuada mecánica respiratoria y estabilidad sistémica establecida por buenos indicadores de perfusión tisular<sup>29</sup> (Figura 1).

**Metas durante la fase de transición:**

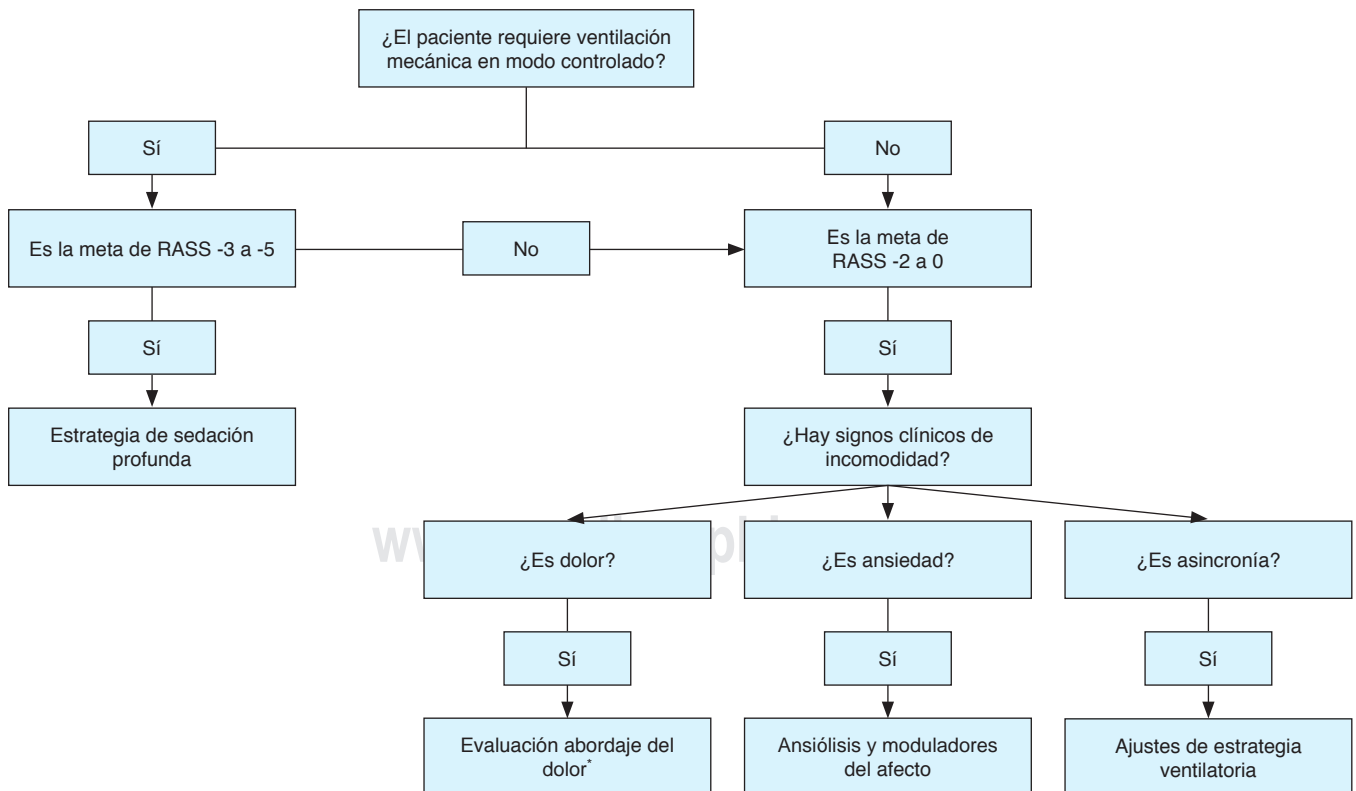
1. Permitir la transición de RASS de -5 a 0 de manera controlada, paulatina y dinámica.
2. Retirar de manera progresiva los agentes sedantes y analgésicos de la sedación profunda.
3. Optimizar el uso de agentes coadyuvantes para reducir las dosis de sedantes y analgésicos empleados durante la sedación profunda.
4. Disminuir de manera progresiva el soporte ventilatorio.
5. Evitar la sobredosificación innecesaria de sedantes.
6. Reducir la aparición de síndrome de abstinencia.

**¿Cuáles son las alternativas de medicamentos disponibles para el manejo de la sedación en la fase de transición?**

En los últimos años, las recomendaciones de sedación en UCI han cambiado con el propósito de garantizar una fase de transición rápida y cómoda. La sedación libre de benzodiacepinas ha sido el estándar de manejo durante la última década dado sus beneficios al disminuir la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y la reducción de la incidencia de *delirium*. Durante la pandemia por COVID-19, ha sido necesario el uso de sedación profunda prolongada y en muchos casos retomar la sedación con benzodiacepinas junto con la estrategia de relajación neuromuscular, lo cual ha hecho que el proceso de transición a la sedación consciente sea complejo. Planteamos las siguientes estrategias de abordaje para la sedación en esta fase.<sup>30,31</sup>

**Alfa-2 agonistas**

**Dexmedetomidina:** es un agente aprobado para sedación en UCI, útil en metas de sedación consciente.<sup>32,33</sup> Las ventajas ampliamente estudiadas de su uso son la disminución del tiempo en ventilación mecánica y de la estancia en UCI. Se ha evidenciado una reducción de al menos



**Figura 1:** Algoritmo de toma de decisiones para iniciar la fase de transición.

\*Evaluación objetiva con una escala validada: escala conductual *Behavioral Pain Scale* (BPS), escala de Campbell, escala sobre conductas indicadoras de dolor (ESCID).



8-12 horas del tiempo total de intubación y no se ha encontrado efecto sobre la tasa de mortalidad general.<sup>4,5</sup>

La dosis recomendada para uso en UCI es sin bolo inicial y en infusión continua de 0 a 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  durante máximo siete días consecutivos si el paciente no presenta eventos adversos relacionados con su administración.<sup>34,35</sup>

El efecto adverso más comúnmente reportado es la presencia de bradicardia.<sup>36,37</sup> La dexmedetomidina es uno de los fármacos de primera línea en la fase de transición, provee múltiples ventajas con muy pocas interacciones medicamentosas o efectos indeseables en el paciente crítico, ofrece un despertar más tranquilo para alcanzar las metas propuestas y proveer mejor acoplamiento paciente-ventilador.<sup>38-40</sup>

**Clonidina:** es un fármaco con propiedades analgésicas y sedantes con buen perfil de seguridad, que facilita su administración en la UCI. Sin embargo, la evidencia sobre su uso en este escenario es muy limitada.<sup>41</sup> La clonidina generalmente se administra por vía oral a una dosis de 75 a 300  $\mu\text{g}$  cada seis a ocho horas.<sup>42</sup> Se ha asociado a reducción significativa de la dosis total de narcóticos y mayor evidencia de hipotensión.<sup>43</sup>

**Lorazepam:** es una benzodiazepina de acción intermedia con una menor acumulación periférica comparada con otros agentes de este grupo. Se considera uno de los fármacos apropiados para la sedación prolongada en el paciente ventilado y se utiliza como puente cuando tenemos pacientes con midazolam durante varios días o a dosis elevadas.<sup>44</sup> Es muy útil para esta fase de transición, en comparación con el midazolam se asocia a menor aparición de agitación en la fase de retiro del medicamento por el efecto residual.<sup>45</sup>

El lorazepam se puede suministrar vía enteral o intravenosa. La dosis por vía enteral es de 1-2 mg cada 8 a 12 horas y por vía intravenosa en bolos 0.05 mg/kg, la cual deberá repetirse cada 2 a 4 horas a necesidad y según el target de sedación estipulado, o en infusión continua de 0.025 a 0.05 mg/kg/h.<sup>4,46</sup> La sedación y la ansiólisis con lorazepam y midazolam en pacientes críticos son seguras y clínicamente efectivas.<sup>47</sup> El lorazepam es una alternativa útil al midazolam para la sedación a largo plazo de pacientes en la UCI, proporciona un manejo más fácil del nivel de sedación, y ofrece un importante ahorro de costos.<sup>48</sup>

**Melatonina:** (N-acetil-5-metoxitriptamina) se relaciona con una variedad de funciones fisiológicas, tales como regulación del sueño y ciclo circadiano, inmunorregulación, actividad antioxidante y neuroprotección.<sup>49,50</sup> Adicionalmente, se describen efectos analgésicos de la melatonina, sin definirse claramente su mecanismo de acción.<sup>51</sup> Algunos estudios reportan abolición del patrón de secreción de melatonina en pacientes críticos sedados, mientras que otros reportan una periodicidad circadiana conservada.<sup>52-56</sup>

El uso a corto plazo de la melatonina es seguro, incluso a dosis altas; mejora la calidad del sueño en pacientes en la UCI,<sup>57</sup> reduce la cantidad total de sedación oral, mejora el control de dolor, con menor ansiedad y agitación.<sup>58</sup> Los efectos adversos informados se limitan a mareos ocasionales, dolor de cabeza, náuseas y somnolencia, siendo este último un efecto deseado en estos casos. Se sugieren dosis de 3 a 6 mg/día vía oral suministrados en la noche.<sup>59-62</sup>

**Ácido valproico:** tiene efecto anticonvulsivante y modulador del afecto al favorecer la liberación de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y la inhibición del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).<sup>63,64</sup> Gagnon y su grupo describieron que su uso estuvo relacionado con una disminución significativa de la incidencia de agitación, reducción de la dosis de opioides y de dexmedetomidina (47 vs 24%,  $p = 0.004$ ), el tiempo medio de uso antes de ver su efecto es en promedio de 2 a 4 días.<sup>65</sup>

Los efectos adversos más frecuentes son la trombocitopenia, hiperamonemia y leucopenia. El valproato inhibe también CYP2C9 y debe ser usado con precaución con los medicamentos que usen esta vía metabólica.<sup>42</sup> La dosis promedio está entre 1-1.5 g/día dividido en dos o tres dosis al día (20 mg/kg).

**Fenobarbital:** medicamento barbitúrico con efectos sedantes que interactúa con los receptores GABA y antagoniza los receptores ácidos  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) de glutamato.<sup>42</sup> Los estudios clínicos son escasos, aunque su uso es muy amplio. En el contexto del escenario crítico, ha mostrado facilitar la transición de infusión endovenosa de midazolam a vía enteral.<sup>66,67</sup> Parece ser efectivo en agitación refractaria a agentes convencionales y se ha probado en escenarios de agitación profusa como la abstinencia alcohólica.<sup>68,69</sup> La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg día, vía enteral o parenteral fraccionado en dos dosis. Si es necesario, se puede hacer coadyuvancia con bolos endovenosos. Una vez lograda la meta de RASS sostenida se puede hacer el retiro en un lapso de cinco a seis días.<sup>67-69</sup>

### ¿Cuáles son las alternativas de medicamentos para el manejo de la analgesia en la fase de transición?

De acuerdo con la evidencia actual los pacientes críticos tienen una alta incidencia de dolor relacionado con las rutinas de cuidado y las diferentes intervenciones que requieren, por lo cual en la actualidad se recomienda la implementación de protocolos basados en la analgesia.<sup>70</sup> Los opioides han sido los medicamentos de primera línea para el manejo del dolor en el paciente crítico, y entre ellos el fentanilo en infusión es el más utilizado.<sup>5</sup>

Las estrategias incluyen la adecuada titulación y rotación de opioides, el uso de medicamentos adjuntos para potenciar la analgesia (analgesia multimodal) o para re-

vertir la hiperalgesia y la abstinencia, en este sentido se han propuesto diversos agentes analgésicos.<sup>71,72</sup>

**Hidromorfona:** opioide semisintético más potente que la morfina, y menos liposoluble que el fentanilo. Tiene un único metabolito inactivo que es excretado por la orina, por lo que en pacientes con compromiso renal severo se debe tener precaución por el riesgo de acumulación, ya que puede causar neuroexcitación.<sup>73</sup> En comparación con la administración de fentanilo, la hidromorfona ha mostrado mayor número de días libres de *delirium* y coma, y un menor requerimiento de opioide.<sup>74,75</sup>

Se sugiere considerar el uso de hidromorfona en infusión como analgésico en la fase de transición en pacientes con requerimientos altos de fentanilo y en obesos, a una dosis de 1-3 mg/h (7 a 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ), con el fin de disminuir la dosis de opioide requerida para analgesia adecuada y evitar su acumulación.<sup>73</sup>

**Metadona:** opioide sintético usado con frecuencia en el ámbito ambulatorio para manejo de cuadros de dolor crónico o tratamiento de adicción a opioides. Su perfil farmacológico la hacen una opción válida a la hora de retirar infusiones prolongadas de opioides en el paciente crítico.<sup>76</sup> Un estudio de casos y controles con 20 pacientes, mostró que el retiro de la infusión de fentanilo fue más rápido en el grupo que recibió metadona (4.5 [3.9-5.8] vs 7.0 [4.9-11.5] días;  $p = 0.002$ ). La prolongación del QTc o retardo en despertar fue similar en ambos grupos.<sup>77</sup>

Los pocos estudios preliminares y sus beneficios teóricos ubican a la metadona como un coadyuvante en el retiro de la infusión de fentanilo.<sup>76,78</sup>

**Morfina:** opioide que actúa en el receptor  $\mu$  ( $\mu$ ) por excelencia. La principal vía del metabolismo es la conjugación hepática, los metabolitos de la morfina son normalmente inactivos, el metabolito activo de morfina-6-glucurónido ejerce importantes efectos clínicos opioides cuando se acumula en el plasma de pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes críticamente enfermos debido a su nivel de acumulación en infusión continua, tienen riesgo de inestabilidad hemodinámica por la liberación teórica de histamina y la acumulación de metabolitos en pacientes con falla renal. La dosis sugerida es 0.5-1 mg/kg IV bolo inicial y mantenimiento de 0.5-10 mg/hora.

**Remifentanilo:** agonista puro del receptor opioide  $\mu$  ( $\mu$ ), es muy similar al fentanilo. La diferencia es la adición de un grupo éster que le permite ser rápidamente metabolizado por esterasas tisulares y plasmáticas no específicas, lo que da lugar a su característica titulación rápida y paso ultrarrápido entre compartimentos; por lo que se utiliza en infusión continua. Su dosificación no necesita ser ajustada en pacientes con disfunción renal, ya que su metabolito principal (ácido de remifentanilo) es casi completamente inactivo. El remifentanilo se aso-

cia con un mayor riesgo de hipotensión y bradicardia, y su uso en dosis altas (0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  o más) se ha asociado con la aparición posterior de hiperalgesia.

En pacientes críticamente enfermos, debido a su fácil titulabilidad y metabolismo rápido, su uso es de mayor utilidad en:<sup>79</sup>

1. Sedación consciente de pacientes que serán sometidos a procedimientos dolorosos.
2. Sedación durante hipotermia terapéutica junto con propofol después de paro cardiaco.
3. Pacientes con insuficiencia renal para disminuir el tiempo en ventilación mecánica y estancia en UCI.
4. Pacientes neurocríticos u otras situaciones clínicas que requieran tiempo de despertar cortos y permitir evaluación neurológica temprana.
5. Se recomienda para proporcionar analgesia en el dolor agudo, realizando los ajustes de las dosis de acuerdo con la etapa del proceso patológico y las necesidades específicas de los pacientes con SDRA grave.
6. En caso de desabastecimiento de otros agentes analgésicos opioides potentes.

La dosis sugerida es 0.5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV bolo inicial, el cual es opcional según estado hemodinámico y respiratorio del paciente, prefiriendo iniciarse con la dosis de mantenimiento de 0.05-0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  y titular según respuesta clínica.

**Ketamina:** tiene efecto analgésico y anestésico dependiendo de la dosis utilizada, y uno de sus metabolitos, la norketamina tiene 1/3 de su actividad.<sup>80</sup> Un ensayo clínico controlado evaluó el efecto de infusión de ketamina en el consumo de morfina en pacientes críticos después de cirugía abdominal mayor, mostró un consumo significativamente menor de morfina en el grupo que recibió la infusión de ketamina (1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).<sup>81</sup> Otro estudio más reciente encontró una reducción significativa de la dosis de opioide y disminución en el requerimiento de vasopresor;<sup>82</sup> en pacientes críticos puede predisponer a *delirium*, por lo que se debe evitar en pacientes con antecedentes de enfermedad mental.<sup>83,84</sup>

Se puede considerar la administración de ketamina en pacientes con cuadros de dolor severo y/o altos requerimientos de analgésicos opioides en infusión que no responden al tratamiento convencional. Para su administración se puede iniciar con un bolo de 0.1 a 0.5 mg/kg en un minuto, seguido de infusión entre 0.05 y 0.4 mg/kg/h.<sup>80</sup>

### 3. FASE DE SEDACIÓN CONSCIENTE: SEDACIÓN Y ANALGESIA

En la recuperación del paciente sucede el destete, retiro de dispositivos y la rehabilitación. Nos enfrentamos

al reto de la agitación, ansiedad y *delirium*, de origen multifactorial, en ocasiones precipitados farmacológicamente.

### ¿Cómo definir la sedación consciente y cuándo está indicada?

Estado controlado de depresión de conciencia en un nivel mínimo, inducido farmacológicamente, que permite mantener una vía aérea permeable independiente y continua, respondiendo adecuadamente al estímulo físico o comando verbal.<sup>85,86</sup> Disminuye los días en ventilación mecánica (VM),<sup>87,88</sup> la estancia en UCI y hospitalaria,<sup>88-90</sup> con menos frecuencia de traqueostomías y menos trastornos psicológicos.<sup>91</sup> Reduce ansiedad y agitación, preservando la comodidad del paciente, modulando la respuesta fisiológica al estrés.<sup>92,93</sup>

### ¿Qué estrategias farmacológicas se recomiendan para sedación consciente en COVID-19?

El objetivo en esta etapa es controlar el dolor antes que inducir sedación. Muchos de los episodios de agitación ocurren por inadecuado control del dolor.<sup>94</sup> En este escenario, los protocolos incluyen sedación basada en analgesia, interrupción diaria de sedantes y uso de fármacos que no afecten el centro respiratorio o se usen en dosis muy bajas como alfa 2 agonistas (dexmedetomidina, clonidina) opioides (fentanil y remifentanil) benzodiacepinas orales.<sup>95-98</sup>

### ¿Cuáles son las metas terapéuticas en esta fase?

1. Promoción de comodidad y seguridad
2. Interacción armónica con el entorno
3. Mantener patrón respiratorio tendiente a no requerir soporte invasivo
4. Fomentar participación de paciente en rehabilitación física
5. Prevenir agitación y *delirium*
6. Mantener trabajo respiratorio normal y ventilación soportada

### ¿Cómo optimizar el monitoreo de la sedación consciente?

A través del estado hemodinámico, y algunas escalas que miden las respuestas a estímulos auditivos y físicos a través de la observación. Deben ser fiables, validadas, fáciles de aplicar, recordar y utilizar con mínimo entrenamiento: escala de sedación agitación (SAS) y escala sedación agitación de Richmond (RASS), con objetivos en sedación consciente entre -2 y +1 y entre 3 y 4, respectivamente.<sup>3,87</sup>

### ¿Qué estrategias no farmacológicas podemos utilizar?

La falta de presencialidad familiar en este escenario genera más ansiedad y puede llevar a intervenciones farmacológicas adicionales. Se recomienda orientar al paciente y familiares sobre la enfermedad, facilitar llamadas, videoconferencias y usar dispositivos tecnológicos, que faciliten contacto visual.

### 4. AGITACIÓN Y DELIRIUM: PREVENCIÓN Y MANEJO

#### ¿Cómo disminuir la aparición de *delirium* y sus secuelas cognitivas?

Hay guías sobre pacientes sin COVID que podrían aplicarse para estos pacientes,<sup>4,5,99</sup> pero debido a la carga de trabajo, falta de recursos, uso de elementos de protección personal, aislamiento y temor al contagio del personal de salud, se puede dificultar la aplicación de éstas. Con mayor razón se requiere no descuidar la detección, prevención y su manejo, por lo cual se enfatiza la implementación de medidas no farmacológicas.

En conclusión, se recomienda conocer y aplicar las recomendaciones de las guías basadas en la evidencia en el paciente crítico, utilizando estrategias adaptadas a las condiciones de la pandemia.

#### ¿Cuáles son las medidas farmacológicas para prevención y manejo del *delirium*?

Pese a que ninguna intervención farmacológica ha demostrado contundentemente evitar el *delirium*, lo primero es evitar la exposición a dosis altas de opioides (usando coadyuvantes) y a benzodiazepinas (prefiriendo usar no-benzodiazepinas). Se deben considerar las interacciones farmacológicas entre los medicamentos para manejo del *delirium* y los utilizados en el tratamiento del paciente con COVID-19 (*Figura 2*).

No hay un medicamento único que prevenga la aparición de *delirium*; sin embargo, según metaanálisis, puede utilizarse dexmedetomidina y haloperidol. En el manejo existen antipsicóticos atípicos, haloperidol y alfa-2 agonistas, que se administran de acuerdo con cada escenario. Se sugiere usar adyuvantes como melatonina, ketamina, valproato, metadona otros opioides, y benzodiacepinas como lorazepam. Tener en cuenta las interacciones farmacológicas (*Tabla 2*).

#### ¿Cuáles son las medidas de contención para manejar la agitación severa?

Evaluar si el paciente tiene una causa tratable de agitación como dolor, disnea, globo vesical, estreñimiento,

desorientación, los cuales, con abordaje verbal y tras aplicar el manejo precedente, se pueden resolver.<sup>4,5,100</sup>

Ante la imposibilidad de contener la agitación verbalmente y en grave riesgo de autolesión, agresión al personal y contaminación por contacto y aerosoles, se sugiere obtener control con medicamentos de acción rápida como el propofol (o benzodiazepinas con el riesgo de aumentar el *delirium*) y proporcionar control duradero disminuyendo el riesgo de un nuevo episodio de agitación con medicamentos como la dexmedetomidina y los antipsicóticos.<sup>70,101,102</sup> En los *Anexos 1 y 2* se muestran los medicamentos que pueden ser usados para agitación severa en pacientes con *delirium* durante la pandemia.<sup>57,65,76,97,101,103-114.</sup>

Para el manejo de la agitación grave en pacientes con *delirium*, tener en cuenta también:

1. Es posible que se deban hacer combinaciones como agonistas alfa-2 con agentes antipsicóticos para el manejo de los síntomas.
2. En pacientes con síntomas severos se puede iniciar bajas dosis de medicamentos con disponibilidad de uso intravenoso como el haloperidol.
3. Benzodiazepinas tipo lorazepam pueden deprimir el centro respiratorio, tener precaución al aumentar las dosis.
4. El haloperidol puede administrarse por vía subcutánea en pacientes con cuidados paliativos.

5. Los antipsicóticos no deben usarse en pacientes con enfermedad de Parkinson.
6. El haloperidol debe usarse con precaución en forma concomitante con otros que prolonguen el QTc (anti-microbianos y antiaritmicos).
7. Si los antipsicóticos están contraindicados, usar dosis bajas de lorazepam.
8. Aunque no tienen registro para *delirium*, puede ser necesario usar antipsicóticos atípicos
9. Las dosis son para pacientes en edad avanzada (se pueden necesitar dosis más altas para pacientes más jóvenes).

En conclusión, las medidas de contención del paciente agitado son: verbal, farmacológica y física. El manejo farmacológico debe lograr tanto un control inmediato como duradero de la agitación severa, lo cual se puede lograr con uno o diferentes medicamentos.

Este documento es el trabajo de intensivistas y anestesiólogos colombianos preocupados por la situación actual que enfrenta el mundo y que no es ajena a Latinoamérica, uniendo esfuerzos para responder a una problemática de desabastecimiento de sedantes y relajantes neuromusculares, reunimos la mejor evidencia encontrada para guiar el manejo de pacientes críticos aprovechando las características de los fármacos disponibles, el enfoque multimodal, la coadyuvancia y alternancia de cada uno de ellos.

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Aripiprazol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Haloperidol	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Olanzapina	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quetiapina	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Risperidona	↑♥	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (oral)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (parenteral)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zolpidem	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zopiclona	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Símbolo:

- ↑ Incremento potencial de concentraciones de medicamento para *delirium*
- ↓ Disminución potencial de concentraciones de medicamento para *delirium*
- ↔ No efectos significativos
- ♥ Una o ambas drogas pueden causar prolongación del QT y/o PR. Se recomienda monitorización del ECG si se administra conjuntamente.

Colores:

- Estas drogas no deberán ser co-administradas
- Interacciones potenciales pueden requerir ajuste de dosis o monitoreo estrecho
- Sin interacciones clínicamente significativa

ATV = atazanavir; LPV/r = lopinavir/ritonavir; RDV = remdesivir; FAVI = favipiravir; CLQ = cloroquina; HCLQ = hidroxycloquina; NITAZ = nitazoxanida; RBV = ribavirin; TCZ = tocilizumab.

Adaptado de: Guía del Royal College of Psychiatrists, United Kingdom.<sup>115-118</sup>

**Figura 2:** Interacciones farmacológicas entre medicamentos para el manejo del *delirium* y el manejo del COVID-19.



**Tabla 2: Estrategias de prevención y tratamiento en paciente crítico con delirium hospitalizado por neumonía por SARS-CoV-2.**

Característica	Potenciales problemas durante la pandemia por COVID-19	Soluciones potenciales
A <b>Assessment/treatment of pain</b> (evaluación/tratamiento del dolor)	En pacientes intubados y profundamente sedados, la evaluación y manejo del dolor requieren el uso de escalas que pueden ser difíciles de aplicar en tiempos de pandemia, ya que requieren de mayor recurso humano, tanto para el registro como la aplicación	Incluir escalas de dolor; considerar la posición prona como desencadenante de molestias; uso profiláctico de analgésicos en procedimientos que producen dolor; manejo del dolor, identificar fuentes poco comunes de dolor; neuropatías periféricas por invasión viral de nervios periféricos y relacionados con las complicaciones del síndrome PICS
B <b>Both SAT and SBT</b> (realizar tanto pruebas de despertar o cierre de la sedación diaria como prueba de respiración espontánea diaria)	La interrupción de la sedación y prueba de respiración diarias son esenciales; muchos requieren sedación profunda, relajación, posición prona que dificulta la aplicación temprana de estas medidas. Evaluar riesgo-beneficio para conseguir extubaciones tempranas, lo cual podría disminuir la posibilidad de aerosolización continua del virus	Durante infusión de relajantes el uso de monitoreo podría disminuir las dosis y acortar el tiempo de uso; en lo posible, pensar en suspensión de sedación diaria y pruebas de respiración espontánea
C <b>Choice of sedation</b> (elección del sedante)	Puede ser necesaria sedación profunda, especialmente cuando se usan relajantes, PEEP alto o posición prona; no siempre están disponibles todos los medicamentos sedantes y es posible el desabastecimiento de algunos medicamentos	Evaluar escalas frecuentemente (RASS), ajustar sedación según ventilación, (RASS-4 para posición prona); tan pronto como sea posible, suspender sedantes potentes o usar aquellos que no deprimen el centro respiratorio, uso de antipsicóticos o agonistas alfa-2; evitar benzodiazepinas, las cuales están más asociadas a aparición de delirium
D <b>Delirium</b>	El delirium hiperactivo y la agitación pueden ser fuente de infección cruzada. Generalmente pasan desapercibidos si no se realiza búsqueda activa de la enfermedad de manera rutinaria con un instrumento validado, por lo tanto, estos pacientes pueden no recibir un manejo adecuado de su patología	Uso frecuente de herramientas para detección (CAM-ICU, ICDSC); intervenciones no farmacológicas habituales: (1) orientar al paciente (2) apoyo para los sentidos (audífonos/anteojos); (3) ayudar en la falta del sabor/olfato. Si CAM-UCI o ICDSC es positivo, usar nemotecnia <b>Dr. DRE</b> para considerar los principales riesgos de delirium: <b>D</b> iseases o enfermedades, nuevas infecciones nosocomiales, insuficiencia cardíaca adquirida; <b>R</b> emoval o eliminar drogas, suspenda medicamentos deliriogénicos innecesarios, desmonte de sedantes en pacientes sometidos a altas dosis y tiempo prolongado; <b>E</b> nvironment o medioambiente, maximizar sueño, mejorar orientación, minimizar privación sensorial
E <b>Early morbidity</b> (morbilidad temprana)	La fisioterapia puede ser muy limitada debido a gran carga de trabajo y precauciones epidemiológicas; muchos pacientes requieren infusiones de relajantes	La fisioterapia debe ajustarse a la gran carga de trabajo y a precauciones epidemiológicas. Use fisioterapia pasiva durante infusión de relajantes neuromusculares
F <b>Family presence</b> (presencia de la familia)	La presencia familiar es limitada o nula durante la pandemia debido a la cuarentena y el distanciamiento social; un problema importante para las personas mayores y los cuidados al final de la vida	Orientar a pacientes y familia regularmente, conversaciones telefónicas y videoconferencias, dispositivos tecnológicos, auriculares y herramientas de telemedicina Proporcionar contacto visual y vocal con la familia/cuidadores/amigos, especialmente para los pacientes moribundos a pesar del aislamiento, falta de tiempo y la carga de trabajo

Adaptado de: Kottfis K, et al.<sup>119</sup>

Ante la creciente necesidad de lograr sedación y analgesia óptima, con el menor riesgo de delirium y otros efectos adversos, surgen estas propuestas en las fases en que se encuentra el paciente. Esperamos que oriente las decisiones frente al uso de estos fármacos de acuerdo a disponibilidad y genere un respaldo para quienes tienen la responsabilidad del cuidado de los pacientes.

### AGRADECIMIENTO

Agradecimiento a colaboradores por su dedicación, respaldo y apoyo durante la elaboración de este docu-

mento: Mauricio Vasco Ramírez, David Andrés López García, Rafael Cotes Ramos, Marco Antonio González Agudelo, Camilo Pizarro Gómez, Nelly Beltrán López, Guillermo Ortiz Ruiz, Juan Diego Ciro, Carlos Rebolledo M y José Luis Accini Mendoza.

### REFERENCIAS

1. Madhok J, Mihm FG. Rethinking sedation during prolonged mechanical ventilation for COVID-19 respiratory failure. *Anesth Analg*. 2020; Publish Ah. doi: 10.1213/ANE.0000000000004960.
2. Hanidziar D, Bittner E. Sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients: challenges and special considerations.

- Anesth Analg.* 2020;131(1):e40-e41. doi: 10.1213/ANE.0000000000004887.
3. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond agitation-sedation scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338-1344. doi:10.1164/rccm.2107138.
  4. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med intensiva.* 2020;44(3):171-184. doi: 10.1016/j.medin.2019.07.013.
  5. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
  6. Forel J-M, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2749-2757. doi: 10.1097/01.CCM.0000239435.87433.0D.
  7. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116. doi: 10.1056/NEJMoa1005372.
  8. Hraiech S, Forel J-M, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in early ARDS. *Clin Pulm Med.* 2012;19(5):215-220. doi: 10.1097/CPM.0b013e3182673b41.
  9. Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(4):450-460. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721895>.
  10. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-336. doi: 10.1056/NEJMoa032193.
  11. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
  12. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2005;128(2):496-506. doi: 10.1378/chest.128.2.496.
  13. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
  14. Gainnier M, Roch A, Forel J-M, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004;32(1):113-119. doi: 10.1097/01.CCM.0000104114.72614.BC.
  15. Renew JR, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *J Intensive Care.* 2020;8(1):37. doi: 10.1186/s40560-020-00455-2.
  16. Bilgili B, Montoya JC, Layon AJ, et al. Utilizing bi-spectral index (BIS) for the monitoring of sedated adult ICU patients: a systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(3):288-301. doi: 10.23736/S0375-9393.16.10886-7.
  17. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1563-1566. doi: 10.1007/s00134-020-06154-8.
  18. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology.* 2009;110(6):1316-1326. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a10731.
  19. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):792-800. doi: 10.1164/rccm.201604-0686OC.
  20. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, Soro M, Moreno J, Belda FJ. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(8):455-463. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f0aa5.
  21. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND. Volatile anesthetics. Is a new player emerging in critical care sedation? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(11):1202-1212. doi: 10.1164/rccm.201512-2435CP.
  22. MacDonald JF, Miljkovic Z, Pennefather P. Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. *J Neurophysiol.* 1987;58(2):251-266. doi: 10.1152/jn.1987.58.2.251.
  23. Leal Filho MB, Morandin RC, de Almeida AR, et al. Importance of anesthesia for the genesis of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injury. *Neurosci Lett.* 2005;373(2):165-170. doi: 10.1016/j.neulet.2004.10.019.
  24. Zhu M, Zhou Q, Zhu M, et al. Effects of nebulized ketamine on allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in actively sensitized Brown-Norway rats. *J Inflamm.* 2007;4(1):10. doi: 10.1186/1476-9255-4-10.
  25. Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Najafi A, et al. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *EXCLI J.* 2017;16:464-482. doi: 10.17179/excli2017-182.
  26. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2017;39:129-138. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.038.
  27. Rodríguez-Rubio L, Solís García del Pozo J, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2016;34:524-534. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.06.011.
  28. Mistraretti G, Umbrello M, Salini S, et al. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial. *Crit Care.* 2019;23(1):3. doi: 10.1186/s13054-018-2280-x.
  29. Payen J-F, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin J-M. Sedation for critically ill patients with COVID-19: which specificities? One size does not fit all. *Anaesthesia, Crit care pain Med.* 2020;39(3):341-343. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.010.
  30. Farrell NM, Hayes BD, Linden JA. Critical medication shortages further dwindling hospital resources during COVID-19. *Am J Emerg Med.* May 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.059.
  31. Fox ER, McLaughlin MM. ASHP guidelines on managing drug product shortages. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(21):1742-1750. doi: 10.2146/ajhp180441.
  32. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;1(1):CD010269. doi: 10.1002/14651858.CD010269.pub2.
  33. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41(1):263-306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
  34. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307(11):1151-1160. doi: 10.1001/jama.2012.304.
  35. European Medicines Agency. Dexdor: EPAR-medicine overview. last updated on 29/05/2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dexdor>.
  36. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, 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. doi: 10.1001/jama.298.22.2644.
  37. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301(5):489-499. doi: 10.1001/jama.2009.56.
  38. Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting. *Drugs.* 2015;75(10):1119-1130. doi: 10.1007/s40265-015-0419-5.

39. Martínez D, Vanegas E, Perea A. *Efectividad y Seguridad Del Clorhidrato de Dexmedetomidina Comparado Con Midazolam, Lorazepam, Propofol y Ketamina Para Pacientes Que Requieren Sedación En Unidad de Cuidados Intensivos.*; 2014. [http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin/Reportes/Reporte\\_dexmedetomidina.pdf](http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin/Reportes/Reporte_dexmedetomidina.pdf).
40. Dieleman S, Moreno M, Díaz OMH, Vanegas EEP, Rodríguez PEE. *Análisis de costo-efectividad del clorhidrato de dexmedetomidina comparada con propofol y midazolam para la sedación ligera a moderada de adultos con ventilación mecánica invasiva en unidades de Cuidado Intensivo de Colombia TT-cost-effectiveness analy.*; 2016. doi: 10.13140/RG.2.2.23622.68160.
41. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, et al. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2016;20(25):v-xx, 1-117. doi: 10.3310/hta20250.
42. Gagnon DJ, Fontaine GV, Riker RR, Fraser GL. Repurposing valproate, enteral clonidine, and phenobarbital for comfort in adult ICU patients: a literature review with practical considerations. *Pharmacotherapy.* 2017;37(10):1309-1321. doi: 10.1002/phar.2017.
43. Wang JG, Belley-Coté E, Burry L, et al. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):75. doi: 10.1186/s13054-017-1610-8.
44. Cohen IL, Gallagher TJ, Pohlman AS, Dasta JF, Abraham E, Papadokos PJ. Management of the agitated intensive care unit patient. *Crit Care Med.* 2002;30(1 2):S97-S123. doi: 10.1097/00003246-200201002-00001.
45. Chung J-Y, Cho J-Y, Yu K-S, et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(6):486-494. doi: 10.1016/j.clpt.2005.02.006.
46. Horinek EL, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R. Propylene glycol accumulation in critically ill patients receiving continuous intravenous lorazepam infusions. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):1964-1971. doi: 10.1345/aph.1M313.
47. Cernaianu AC, DelRossi AJ, Flum DR, et al. Lorazepam and midazolam in the intensive care unit: a randomized, prospective, multicenter study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy, and cost. *Crit Care Med.* 1996;24(2):222-228. doi: 10.1097/00003246-199602000-00007.
48. Swart EL, van Schijndel RJ, van Loenen AC, Thijs LG. Continuous infusion of lorazepam versus medazolam in patients in the intensive care unit: sedation with lorazepam is easier to manage and is more cost-effective. *Crit Care Med.* 1999;27(8):1461-1465. doi: 10.1097/00003246-199908000-00009.
49. Wu X, Ji H, Wang Y, et al. Melatonin alleviates radiation-induced lung injury via regulation of miR-30e/NLRP3 Axis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4087298. doi: 10.1155/2019/4087298.
50. Marra A, McGrane TJ, Henson CP, Pandharipande PP. Melatonin in Critical Care. *Crit Care Clin.* 2019;35(2):329-340. doi: 10.1016/j.ccc.2018.11.008.
51. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gogenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res.* 2011;51(3):270-277. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x.
52. Paul T, Lemmer B. Disturbance of circadian rhythms in analgosedated intensive care unit patients with and without craniocerebral injury. *Chronobiol Int.* 2007;24(1):45-61. doi: 10.1080/07420520601142569.
53. Mundtler G, Delle-Karh G, Koreny M, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(3):536-540. doi: 10.1097/00003246-200203000-00007.
54. Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(6):679-684. doi: 10.1111/j.0001-5172.2004.00401.x.
55. Perras B, Meier M, Dodt C. Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1954-1958. doi: 10.1007/s00134-007-0769-x.
56. Verceles AC, Silhan L, Terrin M, Netzer G, Shanholtz C, Scharf SM. Circadian rhythm disruption in severe sepsis: the effect of ambient light on urinary 6-sulfatoxymelatonin secretion. *Intensive Care Med.* 2012;38(5):804-810. doi: 10.1007/s00134-012-2494-3.
57. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the promotion of sleep in adults in the intensive care unit. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;5(5):CD012455. doi: 10.1002/14651858.CD012455.pub2.
58. Mistraletti G, Umbrello M, Sabbatini G, et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(12):1298-1310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25969139>.
59. Cheng J, Yang H-L, Gu C-J, et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing HIF-1 $\alpha$ /ROS/VEGF. *Int J Mol Med.* 2019;43(2):945-955. doi: 10.3892/ijmm.2018.4021.
60. Bourne RS, Mills GH, Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008;12(2):R52. doi: 10.1186/cc6871.
61. Mistraletti G, Sabbatini G, Taverna M, et al. Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res.* 2010;48(2):142-147. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00737.x.
62. Andersen LPH, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169-175. doi: 10.1007/s40261-015-0368-5.
63. Haddad PM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(5):539-551. doi: 10.1517/17425250902911455.
64. Sher Y, Miller AC, Lolak S, Ament A, Maldonado JR. Adjunctive valproic acid in management-refractory hyperactive delirium: a case series and rationale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015;27(4):365-370. doi: 10.1176/appi.neuropsych.14080190.
65. Gagnon DJ, Fontaine GV, Smith KE, et al. Valproate for agitation in critically ill patients: A retrospective study. *J Crit Care.* 2017;37:119-125. doi: 10.1016/j.jccr.2016.09.006.
66. Fahron G, Martens F, Frei U. Phenobarbital: a good choice for long-term sedation. *Crit Care.* 2001;5(Suppl 1):P201. doi: 10.1186/cc1268.
67. Fraser GL, Riker RR. Phenobarbital provides effective sedation for a select cohort of adult ICU patients intolerant of standard treatment: a brief report. *Hosp Pharm.* 2006;41(1):17-23. doi: 10.1310/hpj4101-17.
68. Tidwell WP, Thomas TL, Pouliot JD, Canonico AE, Webber AJ. Treatment of alcohol withdrawal syndrome: phenobarbital vs CIWA-Ar protocol. *Am J Crit Care.* 2018;27(6):454-460. doi: 10.4037/ajcc2018745.
69. Mo Y, Thomas MC, Karras GE. Barbiturates for the treatment of alcohol withdrawal syndrome: A systematic review of clinical trials. *J Crit Care.* 2016;32:101-107. doi: 10.1016/j.jccr.2015.11.022.
70. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WRSTJ, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care.* 2009;13(3):R75. doi: 10.1186/cc7890.
71. Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2011;106(3):336-343. doi: 10.1093/bja/aeq375.
72. Payen J-F, Genty C, Mimos O, Mantz J, Bosson J-L, Chanques G. Prescribing nonopioids in mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care.* 2013;28(4):534.e7-12. doi: 10.1016/j.jccr.2012.10.006.
73. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Anesthesiol Clin.* 2011;29(4):567-585. doi: 10.1016/j.anclin.2011.09.001.
74. Kovacevic MP, Szumita PM, Dube KM, DeGrado JR. Transition from continuous infusion fentanyl to hydromorphone in critically ill patients. *J Pharm Pract.* 2020;33(2):129-135. doi: 10.1177/0897190018786832.



75. Landolf KM, Rivosecchi RM, Gómez H, et al. Comparison of hydromorphone versus fentanyl-based sedation in extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-matched analysis. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):389-397. doi: 10.1002/phar.2385.
76. Elefritz JL, Murphy C V, Papadimos TJ, Lyaker MR. Methadone analgesia in the critically ill. *J Crit Care*. 2016;34:84-88. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.03.023.
77. Al-Qadheeb NS, Roberts RJ, Griffin R, Garpestad E, Ruthazer R, Devlin JW. Impact of enteral methadone on the ability to wean off continuously infused opioids in critically ill, mechanically ventilated adults: a case-control study. *Ann Pharmacother*. 2012;46(9):1160-1166. doi: 10.1345/aph.1R132.
78. Wanzuita R, Poli-de-Figueiredo LF, Pfuetszenreiter F, Cavalcanti AB, Westphal GA. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2012;16(2):R49. doi: 10.1186/cc11250.
79. Zhu Y, Wang Y, Du B, Xi X. Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):206. doi: 10.1186/s13054-017-1789-8.
80. Erstad BL, Patanwala AE. Ketamine for analgosedation in critically ill patients. *J Crit Care*. 2016;35:145-149. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.016.
81. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2003;97(3):843-847. doi: 10.1213/01.ane.0000075837.67275.36.
82. Buchheit JL, Yeh DD, Eikermann M, Lin H. Impact of low-dose ketamine on the usage of continuous opioid infusion for the treatment of pain in adult mechanically ventilated patients in surgical Intensive Care Units. *J Intensive Care Med*. 2019;34(8):646-651. doi: 10.1177/0885066617706907.
83. Perbet S, Verdonk F, Godet T, et al. Low doses of ketamine reduce delirium but not opiate consumption in mechanically ventilated and sedated ICU patients: A randomised double-blind control trial. *Anaesthesia, Crit care pain Med*. 2018;37(6):589-595. doi: 10.1016/j.accpm.2018.09.006.
84. Patanwala AE, Martin JR, Erstad BL. Ketamine for analgosedation in the Intensive Care Unit: a systematic review. *J Intensive Care Med*. 2017;32(6):387-395. doi: 10.1177/0885066615620592.
85. Jo C. *Anesthesia*. In: Bagheri SC, Jo CBT-CR of O and MS, eds. *Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery*. Saint Louis: Elsevier; 2008:45-63. doi: 10.1016/B978-0-323-04574-2.50008-9.
86. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2013;37(8):519-574. doi: 10.1016/j.medin.2013.04.001.
87. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, et al. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2092-2099. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817bfff85.
88. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9713):475-480. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62072-9.
89. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, 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 randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005;9(3):R200-10. doi: 10.1186/cc3495.
90. Mirski MA, Lewin JJ, Ledroux S, et al. Cognitive improvement during continuous sedation in critically ill, awake and responsive patients: the Acute Neurological ICU Sedation Trial (ANIST). *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1505-1513. doi: 10.1007/s00134-010-1874-9.
91. Augustes R, Ho KM. Meta-analysis of randomised controlled trials on daily sedation interruption for critically ill adult patients. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(3):401-409. doi: 10.1177/0310057X1103900310.
92. Shen Y-Z, Peng K, Zhang J, Meng X-W, Ji F-H. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract*. 2018;27(3):250-259. doi: 10.1159/000488243.
93. Constantini J-M, Momon A, Mantz J, et al. Efficacy and safety of sedation with dexmedetomidine in critical care patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anaesthesia, Crit care pain Med*. 2016;35(1):7-15. doi: 10.1016/j.accpm.2015.06.012.
94. Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1103-1111. doi: 10.1056/NEJMoa1906759.
95. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(3):R70. doi: 10.1186/cc6908.
96. Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth*. 2001;87(5):684-690. doi: 10.1093/bja/87.5.684.
97. Hov KR, Neerland BE, Andersen AM, et al. The use of clonidine in elderly patients with delirium; pharmacokinetics and hemodynamic responses. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):29. doi: 10.1186/s40360-018-0218-1.
98. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA*. 2000;283(11):1451-1459. doi: 10.1001/jama.283.11.1451.
99. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(4):192-214. doi: 10.1097/EJA.0000000000000594.
100. Freeman S, Yorke J, Dark P. Patient agitation and its management in adult critical care: A integrative review and narrative synthesis. *J Clin Nurs*. 2018;27(7-8):e1284-e1308. doi: 10.1111/jocn.14258.
101. Andrews LJ, Benken ST. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic-pharmacological considerations. *Crit Care*. 2020;24(1):375. doi: 10.1186/s13054-020-03072-5.
102. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care*. 2009;13(3):R75. doi: 10.1186/cc7890.
103. Rivièrè J, van der Mast RC, Vandenberghè J, Van Den Eede F. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review of the literature. *Psychosomatics*. 2019;60(1):18-26. doi: 10.1016/j.psych.2018.05.011.
104. Soh M, Hifumi T, Isokawa S, Shimizu M, Otani N, Ishimatsu S. Neuroleptic malignant syndrome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. May 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.042.
105. Cipriani G, Danti S, Nuti A, Carlesi C, Lucetti C, Di Fiorino M. A complication of coronavirus disease 2019: delirium. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(4):927-932. doi: 10.1007/s13760-020-01401-7.
106. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, et al. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.05.008.
107. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliat Support Care*. 2015;13(4):1079-1085. doi: 10.1017/S1478951514001059.
108. Meagher D, Adamis D, Timmons S, et al. Developing a guidance resource for managing delirium in patients with COVID-19. *Ir J Psychol Med*. 2021;38(3):208-213. doi: 10.1017/ipm.2020.71.
109. Dupuis S, Brindamour D, Karzon S, et al. A systematic review of interventions to facilitate extubation in patients difficult-to-wean due to delirium, agitation, or anxiety and a meta-analysis of the effect of dexmedetomidine. *Can J Anaesth*. 2019;66(3):318-327. doi: 10.1007/s12630-018-01289-1.
110. Pasin L, Landoni G, Nardelli P, et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(6):1459-1466. doi: 10.1053/j.jvca.2014.03.010.



111. Baumgartner L, Lam K, Lai J, et al. Effectiveness of melatonin for the prevention of intensive care unit delirium. *Pharmacotherapy*. 2019;39(3):280-287. doi: 10.1002/phar.2222.
112. Zambrelli E, Canevini M, Gambini O, D'Agostino A. Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? *Sleep Med*. 2020;70:111. doi: 10.1016/j.sleep.2020.04.006.
113. Crowley KE, Urben L, Hacobian G, Geiger KL. Valproic acid for the management of agitation and delirium in the intensive care setting: a retrospective analysis. *Clin Ther*. 2020;42(4):e65-e73. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.02.007.
114. Hosseini AA, Shetty AK, Sprigg N, Auer DP, Constantinescu CS. Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain Behav Immun*. 2020;88:68-70. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.012.
115. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1147-1156. doi: 10.1164/rccm.201710-1995OC.
116. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):92. doi: 10.1186/s13613-018-0437-z.
117. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(4):705-714. doi: 10.1111/jgs.14076.
118. Liverpool U of. COVID-19 drug interactions. [Accessed July 19, 2020] Available in: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
119. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x.

*Correspondencia:*

**Yenny Rocío Cárdenas Bolívar**

**E-mail:** [yennyrocio24@gmail.com](mailto:yennyrocio24@gmail.com)

## Anexo 1: Agentes sedantes o hipnóticos.

Medicamento	Vía	Dosis inicial	Manten.		Unid.	Consumo medio diario			Efectos adversos				Dosis función renal	
			Prof. (máx)	Superficial		En dosis	Por presentación	Hipoten-sión	Bradicardia	DR	Delirium	Otros		
Midazolam: es uno de los dos medicamentos de primera línea en sedación profunda. Considerar asociar a otro sedante tipo propofol o dexmedetol si se necesitan dosis altas. Su uso se asocia con mayor riesgo de delirium con infusiones prolongadas y dosis altas. Se asocia a despertar prolongado, principalmente en obesos y ancianos	IV	30-70 µg/kg	0.2	0.02-0.1	mg/kg/h	20	Amp 5 mg/5 mL	96 mg	++	-	+++	+++	-	Sin ajuste
		2-5 mg	14	1-7	mg/h	7	Amp 15 mg/3 mL	-	-	-	-	-	-	-
Propofol: es uno de los dos medicamentos de primera línea en sedación profunda. Considerar asociar a otro sedante tipo midazolam o dexmedetol si se necesitan dosis altas. Su uso > 72 horas consecutivas y > 5 mg/kg/h se asocia a PRIS. No se asocia a despertar prolongado. De elección para control rápido de agitación dosis entre 0.5-1 mg/kg	IV	1-3 mg/kg	5	0.3-2	mg/kg/h	10	Amp o vial 200 mg/20 mL	1.920 mg	++	-	+++	++	PRIS, hipertrigliceridemia	Sin ajuste
		70-200 mg	350	20-140	mg/h	4	Vial 500 mg/50 mL	-	-	-	-	-	-	-
Dexmedetomidina: no es de primera línea en sedación profunda. Pero asociar durante sedación profunda a otros sedantes cuando éstos están en dosis altas, cuando hay alto riesgo de delirium o para iniciar transición. Es el medicamento de primera línea en sedación superficial. VNI y pacientes sin soporte ventilatorio. Considerar limitar su uso < 7 días consecutivos	IV	0.5-1 µg/kg	1.4	0.2-0.7	µg/kg/h	4	Vial 200 µg/2 mL	768 µg	+	++	-	-	-	Sin ajuste
		35-70 µg	-	14-50	µg/h	2	Premix 400 µg/100 mL	-	-	-	-	-	-	-
Fenobarbital: como última opción en sedoanalgesia ante la ausencia de los sedantes de primera línea	IV	10 mg/kg c/2-3 horas por 3 dosis (total 30 mg/kg)	-	2-3	mg/kg/día div. en 3-4 dosis	1	Amp 200 mg/1 mL	170 mg	+	-	+	+	Cl en porfina	TFG < 50 mL: 50% de la dosis
		700 mg c/2-3 horas por 3 dosis (total 2 g)	200	140-200	mg/día, div. en 3-4 dosis	2	Tab 100 mg	175 mg	-	-	-	-	-	-
Tiopental: como opción alternativa ante la ausencia de los sedantes de primera línea. Su uso se asocia a despertar muy prolongado y delirium. Evitar mezcla en líneas con relajantes musculares y lidocaína por riesgo de cristalización	VO	1-2 mg/kg/día	3	2-3	mg/kg/día	2	Tab 100 mg	175 mg	-	-	-	-	-	-
		70-150 mg/día	200	150-200	mg/día	1	Vial 1 g	2 g	+++	-	+++	+++	Cl en porfina	TFG < 50 mL: 50% de la dosis
Clonidina: como opción ante la ausencia de dexmedetomidina o para hacer transición de ésta	VO	3-5 mg/kg	3	0.5-2	mg/kg/h	1	Vial 1 g	2 g	+++	-	-	-	-	Sin ajuste
		200-350 mg	200	35-140	mg/h	2	Tab 150 µg	300 µg	++	++	-	-	-	-

### Continúa Anexo 1: Agentes sedantes o hipnóticos.

Medicamento	Vía	Dosis inicial	Prof. (máx)	Manten.		Unid.	Consumo medio diario			Efectos adversos				Dosis función renal
				Superficial	Superficial		En dosis	Por presentación	Hipoten-sión	Bradicardia	DR	Delirium	Otros	
Lorazepam: alternativa en transición de benzodiazepinas. En Colombia no hay presentación endovenosa para usar como sedante primario	VO	-	-	15-60	15-60	µg/kg/día div. en 1-2 dosis	2	Tab 1 mg	+	-	+	-	-	Sin ajuste
Magnesio sulfato: ahorra el consumo de sedantes, prolonga y profundiza la relajación neuromuscular y disminuye el consumo de opioides	IV	2 g	-	0.5-4	0.5-4	g/día div. en 2-4 dosis, o infusión 0.5 g/h	3	Amp 2 g/10 mL	+	+	-	-	-	Sin ajuste
Anestésicos inhalados: en máquinas de anestesia o ventiladores con dispositivo AnaConDa o Mirus	IN	-	-	0.6-1.2	0.6-1.2	%	1	Fco 100 mL	+	-	-	+	+	Sin ajuste
Melatonina: promoción y regulación del sueño. Coadyuvante en sedación.	VO	-	-	3-9	3-9	mg/noche	2	Cáp 3 mg	-	-	-	-	-	Sin ajuste
Clonazepam: benzodiazepina, como alternativa ante la ausencia de sedantes durante transición	VO	-	-	0.5-8	0.5-8	mg/día, div. en 1-3-4 dosis	1	Tab 2 mg	-	-	+	-	-	TFG < 20 mL: 50% de la dosis
Lormetazepam: como adyuvante durante sedación profunda y alternativa en transición	VO	-	-	1-2	1-2	mg/noche	1	Tab 1 mg	-	-	-	-	-	-
Diazepam: como alternativa ante la ausencia de sedantes de primera línea durante sedación profunda y en transición	IV	0.03-0.1 mg/kg	15	4-10	4-10	µg/kg/h	2	Amp 10 mg/2 mL	+	-	++	-	-	TFG 20 a 50 mL: sin ajuste TFG < 20 mL: 50% de la dosis
	VO	2-7 mg	1	0.3-0.7	0.3-0.7	mg/h	1.5	Tab 5 mg	+	-	++	-	-	-
	VO	-	10	5-10	5-10	mg/día, div. en 1-2 dosis	1.5	Tab 5 mg	+	-	++	-	-	-

Consumo medio diario: calculado para dosis promedio en un paciente de 70 kg. Manten. = dosis de mantenimiento; INV = Aprobación INVIMA para uso en sedoanalgesia; Prof. (máx) = dosis máxima en sedación profunda; Superficial = dosis recomendadas en sedación superficial; Unid. = unidades de dosificación; DR = depresión respiratoria; IV = intravenosa; VO = vía oral; PRIS = propofol related infusion syndrome; CI = contraindicado; TFG = tasa de filtración glomerular; HM = hipertermia maligna, VNI = ventilación no invasiva.

## Anexo 2: Agentes analgésicos.

Medicamento	Vía	Dosis inicial	Manten.			Consumo medio diario				Efectos adversos				Dosis función renal
			Prof. (máx)	Superficial	Unid.	En dosis	Por presentación	Hipoten-sión	Bradicardia	DR	Delirium	Otros		
Fentanil: de primera línea en sedoanalgesia profunda. Dosis altas se asocian a mayor riesgo de delirium. Riesgo de íleo paralítico, contraindicado en sospecha de obstrucción intestinal o biliar	IV	3-7 µg/kg	7	1-4	µg/kg/h	4,440 µg	45	Amp. 100 µg 2 mL	+	+	++	++	-	TFG 10 a 50 mL: 70% de la dosis TFG < 10 mL: 50% de la dosis
Remifentanil: no se acumula y no depende de función renal ni hepática. Preferir su uso en pacientes con distensión de estos órganos y en obesos, ancianos y neurológicos. Riesgo de síndrome serotoninérgico con uso concomitante de serotonérgicos. Importante iniciar transición con otros opiáceos antes de suspenderlo	IV	0.5-1 µg/kg	0.3	0.03-0.15	µg/kg/min	9 mg	5	Vial 2 mg,	++	+++	+	-	-	Sin ajuste
Ketamina: dosis > 0.5 mg/kg sólo como alternativa ante la ausencia de otros analgésicos y sedantes. Se recomienda mantener dosis < 0.5 mg/kg para evitar efectos adversos. Útil como adyuvante cuando dosis de analgésicos (y sedantes) son demasiado altas	IV	0.5-2 mg/kg	2	0.1-0.4	mg/kg/h	444 mg	1	Vial 500 mg/10 mL	-	-	-	-	-	Sin ajuste
Morfina: como alternativa para sedoanalgesia ante la ausencia de los de primera línea. Mayor riesgo de íleo que otros opiáceos. Mayor acumulación en pacientes con disfunción hepática y renal	IV	35-140 mg	140	7-30	mg/hora	30 mg	1	Vial 600 mg/20 mL	-	-	-	-	-	TFG 20 a 50 mL: 70% de la dosis TFG < 20 mL: 50% de la dosis
Hidromorfona: mayor riesgo de depresión respiratoria en pacientes con neumopatía. Preferir su uso en pacientes con disfunción hepática y renal.	IV	10-30 µg/kg	15	3-10	µg/kg/h	12 mg	6	Amp. 2 mg/1 mL	+	++	++	-	-	TFG < 20 mL: 50% de la dosis
Oxicodona: preferir su uso en pacientes con disfunción hepática y renal	IV	0.6-2 mg	0.8	0.2-0.8	mg cada 2-4 horas	6 mg	3	Amp. 10 mg/1 mL	+++	+	++	-	-	TFG < 20 mL: 50% de la dosis
Metadona: uso como transición de otros opiáceos y para disminuir tolerancia a éstos	VO	NA	40	5-40	mg/día div. 1-4 dosis	20 mg	2	Tab. 10 mg	+	-	+	-	Aumento QTc	TFG < 10 mL: 50% de la dosis
Nefopam: no AINE no opiáceo. Adyuvante o como analgésico único en pacientes con contraindicación para otros analgésicos	IV	10-20 mg	120	60-120	mg/día	80 mg	4	Amp. 20 mg/2 mL	-	-	-	-	-	Sin ajuste
Paracetamol: su infusión rápida se asocia a hipotensión	IV	NA	4	3-4	g/día div. en 3-4 dosis	3 g	3	Vial 1 g	+	-	-	-	-	Sin ajuste

Consumo medio diario: calculado para dosis promedio en un paciente de 70 kg. Manten. = dosis de mantenimiento; Prof. (máx) = dosis máxima en sedación profunda; Superficial = dosis recomendadas en sedación superficial; Unid. = unidades de dosificación; DR = depresión respiratoria; IV = intravenosa; VO = vía oral; TFG = tasa de filtración glomerular.