

Sedoanalgesia con midazolam-ketamina en el paciente crítico ventilado mecánicamente

Sedoanalgesia with midazolam-ketamine in the mechanically ventilated critically ill patient

Dr. Jonathan Mauricio Quisilema Cadena,^I Dra. Idoris Cordero Escobar,^I
Dr. Obdulio González Hernández ^{II}

^I Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La sedoanalgesia en pacientes bajo ventilación mecánica artificial se recomienda para lograr una mejor satisfacción del paciente y prevenir complicaciones. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la acción sedoanalgésica de la combinación de midazolam-morfina comparado con midazolam-ketamina en pacientes críticos tratados con ventilación mecánica artificial. Se realizó una búsqueda manual y digital en diferentes bases de datos como Scielo, IBECs, MEDLINE, Google Scholar, Cochrane y Wh, con los descriptores en inglés siguientes: sedation, midazolam-ketamine, midazolam-morfina AND mechanical ventilation AND critical illness "[MeSH Terms]. Se encontró un total de 60 artículos, todos realizados en seres humanos, 32 en los últimos 5 años, pero solo 16 a texto completo. De ellos, 7 eran revisiones sistemáticas sobre el tema y solo 4 ensayos clínicos. Ninguno utilizó la asociación midazolam-ketamina para la sedación. En la revisión realizada no se encontró ningún artículo que informara sobre las ventajas de la asociación midazolam-ketamina en la sedación del paciente crítico ventilado mecánicamente, lo que le confiere novedad a la investigación.

Palabras clave: Sedación; midazolam-ketamina; midazolam-morfina; ventilación mecánica; pacientes críticos.

ABSTRACT

The sedoanalgesia is recommended for patients under artificial mechanical ventilation in order to achieve better patient satisfaction and to prevent complications. The objective of this work was to carry out a literature review about the sedoanalgesic effect to the combination of midazolam-morphine compared with comidazolam-ketamine in critically ill patients treated with artificial mechanical ventilation. A manual and digital search was carried out in different databases such as Scielo, IBECS, MEDLINE, Google Scholar, Cochrane, and Wh, using the following descriptors in English: sedation, midazolam-ketamine, midazolam-morphine, AND mechanical ventilation AND critical illness (MeSH terms). We found 60 articles, all of which reported human-related cases, 32 in the last 5 years, but only 16 at full text. Out of these, seven were systematic reviews about the subject and only four, clinical trials. We did not find any articles in the review that reported about the advantages of the association midazolam-ketamine in sedation of mechanically ventilated critically ill patients, a fact that confers novelty to the investigation.

Key words: Sedation; midazolam-ketamine; midazolam-morphine; mechanical ventilation; critical patients.

INTRODUCCIÓN

La sedación, como parte del tratamiento en los pacientes que requieren ventilación mecánica artificial (VMA) en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) suele ser necesaria y es de uso frecuente para la satisfacción del paciente, así como para la prevención de la agitación, el dolor, la asincronía con el ventilador y la hipertensión endocraneana.

Una inadecuada adaptación del paciente al ventilador puede generar complicaciones que agraven las condiciones clínicas de estos enfermos, entre las que se encuentran la acidosis respiratoria, la hipocapnia, la hipoxemia (nueva o empeoramiento de la existente), hipotensión por incremento de la presión intratorácica y aumento del consumo de oxígeno.¹⁻³ La sedoanalgesia en los pacientes ventilados puede prevenir estas condiciones y, por tanto, se debe indicar de forma rutinaria.⁴

El objetivo de esta investigación consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre la acción sedoanalgésica de la combinación de midazolam-morfina comparado con la de midazolam-ketamina en pacientes críticos tratados con ventilación mecánica artificial.

MÉTODOS

Diseño metodológico

El día 6 de mayo del 2015, se realizó una búsqueda manual y digital en diferentes bases de datos como Scielo, IBECS, MEDLINE, Google Scholar, Cochrane y Wh, con los descriptores en inglés siguientes: *sedation, midazolam-ketamine, midazolam-*

-*morfina AND mechanical ventilation AND critical illness* "[MeSH Terms]. Al efecto, se encontró un total de 60 artículos dedicados a estudios sobre el tema, todos realizados en humanos, 32 en los últimos 5 años, y de ellos 16 a texto completo. De estos últimos, siete eran revisiones sistemáticas sobre el tema y solo cuatro ensayos clínicos.

DESARROLLO

La sedación y la analgesia son parte integral en el tratamiento de los pacientes críticos en las UCI, lo que se debe esencialmente a tres motivos:⁴

1. Consiguen una situación psicofísica adecuada para que el enfermo tenga la menor incomodidad posible: controlar la agitación, conseguir analgesia, ser complemento del apoyo psicológico y procurar amnesia.
2. Proporcionan ayuda para la curación: se evitan reacciones condicionadas por el dolor o la ansiedad que alterarían ciertas funciones orgánicas, recuperación del ritmo sueño-vigilia, evitar el arrancamiento de vías y autoextubación, mantener la posición adecuada del paciente e impedir caídas.
3. Permiten la realización de actos terapéuticos que de otra manera serían muy traumáticos e incluso imposibles de efectuar: facilitar exploraciones y técnicas, permitir la adaptación a equipos como parte del apoyo vital (por ejemplo, respiradores), y la ejecución de procedimientos quirúrgicos.

En virtud de ello, siempre se debe tener presente una secuencia básica en la evaluación de los enfermos graves: Primero, evaluar si el paciente tiene dolor y su intensidad; segundo, tratarlo y después, evaluar si necesita sedación (nunca sedar a un paciente con dolor) y, por último, evaluar si necesita relajación (nunca relajar a un paciente sin sedarlo adecuadamente).

Dolor. El dolor es una experiencia desagradable sensorial y emocional, asociada con daño hístico potencial o actual o descrita como tal. Es resultado de una sensación somática periférica modulada en la asta posterior por mecanismos de control inhibitorios o amplificadores, generados a nivel local o a distancia en el tronco del encéfalo, en el sistema límbico o en la corteza.⁵

Se han propuesto múltiples clasificaciones de dolor de acuerdo con su cualidad, origen, localización, intensidad, duración y etiología.

El dolor es una sensación causada por la existencia de una lesión o enfermedad de base y, por tanto, constituye un síntoma de alerta. Cuando el dolor se perpetúa en el tiempo y se hace crónico (se ha establecido el límite en 3 meses), pierde su sentido protector (de alarma) y se convierte en sí mismo en una enfermedad con repercusiones significativas en la personalidad del individuo.⁶ Por tanto, los dos tipos fundamentales de dolor son el agudo y el crónico. En el dolor agudo lo esencial es la búsqueda de la causa y en el crónico es tanto o más importante el tratamiento del dolor en sí mismo.

Medición del dolor. Para valorar el grado de dolor que un paciente sufre, lo primero es medir la intensidad y hacer la interpretación posterior de esa medición relacionándolo con otras características del dolor (inicio, irradiación, factores desencadenantes, alivio, entre otros). Por lo general, esta valoración es automática y subconsciente,

según la actitud que presente el enfermo y los resultados de determinados datos fisiológicos.⁷

La evaluación del dolor resulta a veces difícil y engorrosa sobre todo cuando los pacientes tienen daño neurológico, alteraciones que dificultan la comunicación y los que se encuentran acoplados al ventilador. El indicador más confiable y válido de dolor es el autoinforme por parte del propio paciente, siempre que sea posible.⁸

Se suele usar la escala verbal numérica, la cual es útil en pacientes críticos y que expresa la percepción de dolor. Puede ser hablada o escrita. Se evalúa el dolor preguntándole al paciente cuán intenso es del 0 al 10, donde 0 representa ningún dolor y 10 el peor dolor imaginable.⁹ Esta escala es relativamente sencilla de entender y evaluar por los pacientes. Desde el punto de vista del observador es práctica y fiable. Permite la elaboración estadística de los datos como variable cuantitativa (se mide la distancia desde el extremo izquierdo al punto marcado) y sirve para medir el alivio del dolor que se obtiene con la medicación. Por ello, es la escala que más adeptos tiene en la actualidad. Posteriormente se han hecho modificaciones a esta escala: escala analógico visual basada en escalas de colores (desde el blanco al negro con gama intermedia de grises) o en caras (muestra desde una cara sonriente hasta otra con marcado sufrimiento y llanto, mediante la cual los niños suelen reflejar con bastante facilidad su estado o emoticones).⁹

En los pacientes cuya posibilidad de comunicación oral o escrita es imposible se evalúa el dolor por:⁸

- Indicadores fisiológicos modificados por el dolor.
- Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial.
- Observación del comportamiento del paciente, expresión facial, cambios posturales, movimientos, cambio de vendajes, catéteres, aspiración.

Tratamiento. Una clasificación conveniente de los analgésicos podría basarse en la intensidad del dolor. Se pueden entonces clasificar en analgésicos débiles y potentes; sin embargo, una clasificación más lógica es la que abarca tres grupos:

- No narcóticos: Este grupo de fármacos, llamados genéricamente antiinflamatorios no esteroideos (AINE), constituyen los medicamentos fundamentales para el tratamiento del dolor, tanto agudo como crónico. Son un grupo de fármacos sin relación química entre sí, lo que hace difícil su clasificación. Tienen por lo general tres efectos comunes: analgésico, antitérmico y antiinflamatorio. El único hecho que los diferencia es una dispersión de dosis entre los tres efectos, y se alcanzan los dos primeros con dosis menores que el efecto antiinflamatorio.⁸⁻¹⁰
- Analgésicos narcóticos: Estos medicamentos actúan sobre los receptores farmacológicos específicos, denominados receptores opioides. La analgesia es consecuencia de la interacción con alguno de estos receptores, que afectan tanto los sistemas aferentes como los eferentes de la sensibilidad dolorosa. Causan farmacodependencia demostrable por el desarrollo de tolerancia a la mayoría de los efectos depresores, dependencia psicológica y dependencia física que se objetiva por un síndrome de abstinencia bien definido. También provocan depresión respiratoria que generalmente guarda relación con la potencia analgésica.^{8,10}
- Fármacos coadyuvantes: el más importante es la ketamina, que es un anestésico disociativo que actúa como antagonista competitivo de la fenciclidina, por el receptor excitatorio del glutamato N-metil D-aspartato (NMDA). Su efecto clínico se

debe casi por completo a este receptor, aunque también a su acción de tipo NMDA no glutaminérgica, colinérgico de tipo nicotínico y muscarínico, monoaminérgico y opioide, así como por su interacción con los canales de calcio y de sodio. Se trata de un fármaco neuromodulador, con un mecanismo de acción múltiple, que aporta beneficios en casos de dolor intratable, en particular de tipo neuropático y que, a dosis subanestésicas, produce analgesia, con un elevado perfil de seguridad y escasos efectos adversos.⁸⁻¹¹

De acuerdo con la clasificación anterior se puede mencionar un grupo de fármacos que se administran según la intensidad del dolor:

– Dolor leve o moderado:

- Diclofenaco (ámp. de 75 mg/3 mL, dosis de 50-100 mg cada 8-12 h): AINE con potencia sustancialmente mayor que la indometacina, el naproxeno y otros antiinflamatorios del mismo grupo, con menos informes de efectos indeseables. Inhibe la síntesis de prostaglandinas por inhibición competitiva reversible de la COX1, constitutiva citocromo P-450 adihidrodiclofenaco y se excreta un 60 % por la orina y 40 % por la bilis. Interfiere menos en la agregación plaquetaria que otros AINE y es uricosúrico. Es el AINE que más se prescribe hoy para el control del dolor posoperatorio. Sus efectos indeseables son similares a los otros: dispepsia, acidez, úlcera péptica, sangramiento digestivo, alteraciones hepáticas, entre otras. Se debe ajustar las dosis para los ancianos.^{8,10}
- Tramadol (ámp. de 100 mg/2 mL, fco. de 100 mg/mL, tab. de 50 mg, dosis de 50-100 mg cada 6-8 h): Analgésico opioide menor, agonista puro, que además bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina. Posee efecto analgésico mixto. Tiene buena biodisponibilidad con bajos efectos secundarios y perfil de seguridad beneficioso, ya que no desarrolla tolerancia, dependencia ni depresión respiratoria. Se recomienda iniciar el tratamiento con bajas dosis (50 mg cada 6-8 h) para evitar los efectos secundarios más frecuentes: náuseas, vómitos y somnolencia.^{8,10}

– Dolor grave: Se debe usar analgesia intravenosa con fármacos potentes. Antes de medicar al paciente, se debe verificar el estado de la vía respiratoria, el estado hemodinámico y la monitorización básica necesaria. Nunca se debe tratar el dolor intenso si no se tienen previstos los dispositivos necesarios para tratar la depresión respiratoria (máscara facial, bolsa autoinflamable, cánula de Guédel, máscara laríngea, laringoscopio y tubo endotraqueal). Además, hay que planificar un plan de abordaje inmediato de la vía respiratoria y la vigilancia estrecha de enfermería. A continuación los fármacos opioides más empleados son:

- Fentanilo (ámp. de 0,05 mg/mL= 50 µg/mL [ámp. de 150 µg/3 mL]): Se aplica un bolo inicial de 0,5-1 µg/kg (1 o 2 mL del ámpula, diluidos en 10 mL, y se administra en 5 min). Infusión: 0,5-2 µg/kg/h.⁸⁻¹¹
- Morfina (ámp. de 10 mg en 1 mL y de 20 mg en 1 mL): Se aplica un bolo inicial de 0,1 mg/kg y se continúa con la infusión. Infusión: 0,5-1 mg/h (puede llegar hasta 5 mg/h). Es un agonista de los receptores μ , cuya acción farmacológica comienza a los 5-10 min, con un tiempo de vida media de 3-4 h; se metaboliza fundamentalmente en el hígado por glucuronidación, donde el 6-glucurónido (10 %) y el 3-glucurónido (90 %) son metabolitos activos. Se excreta casi siempre por la orina, libera histamina y existe acumulación en la insuficiencia hepática y renal.^{12,13}
- Ketamina (bbo. de 10 mg, 50 mg y 100 mg/mL): Se aplica un bolo inicial de 0,2-1 mg/kg y se continúa con la infusión. Infusión: 0,3-1,2 mg/kg/h. Es un antagonista de los receptores NMDA, cuya acción comienza a los 30-40 s, tiene una vida media de eliminación de 2-3 h y se metaboliza en el hígado por N-demetilación, y da la norketamina como metabolito activo.⁸

Sedación. Los pacientes graves necesitan con frecuencia sedación para contrarrestar el entorno ruidoso y habitualmente ansiógeno, el dolor o la intensa inconformidad derivada de las múltiples exploraciones, terapias y procedimientos de monitorización a que son sometidos, así como la privación del sueño. Estas circunstancias pueden conducir a la aparición de comportamientos psicóticos, agitación y otras alteraciones, que además ocasionan sufrimientos adicionales al paciente. Como consecuencia, se pueden producir autolesiones, inestabilidad hemodinámica, pérdida de las líneas intravasculares, desplazamiento de drenajes, entre otros.

Hay autores que prefieren una sedación "cooperativa" y quienes optan por una sedación más profunda para permitir solo la reacción ante estímulos intensos. La sedación completa no está exenta de complicaciones: trombosis venosa profunda, posibilidad de lesiones neurológicas por compresión, mayor incidencia de lesiones cutáneas por decúbito, atrofia muscular, inestabilidad hemodinámica con riesgo vital ante desconexiones de tubos que pasan inadvertidos, depresión de la inmunidad, enmascaramiento de problemas neurológicos y mayor necesidad de vigilancia por parte del personal sanitario.¹⁴ En la actualidad se tiende más a la primera opción, y se mantiene al paciente algo menos sedado: dormido, pero reactivo, con una mayor preocupación por el entorno del paciente y el patrón natural de sueño. No obstante, hay ocasiones en que es necesaria una sedación más profunda, que puede requerir, incluso, la asociación de un bloqueador neuromuscular.

En cualquier caso, parece clara la necesidad de usar escalas de sedación que permiten titular la respuesta clínica a los fármacos sedantes y monitorizar objetivamente la profundidad de la sedación.¹⁵

Agitación. Se define como la presencia de movimientos frecuentes de la cabeza, los brazos o las piernas y la desadaptación del ventilador, que persisten a pesar de los intentos de tranquilizar al paciente por parte del personal encargado de su cuidado. Puede ocurrir por una toxicidad del sistema nervioso central (SNC) secundaria a los fármacos o por otras condiciones frecuentes en el paciente crítico. La agitación sigue un círculo vicioso de retroalimentación en el que la respuesta defensiva del personal de atención sanitaria induce más agitación en el enfermo con la probabilidad de sufrir agresiones físicas, y autorretirada de sondas, catéteres y tubo endotraqueal.¹⁶

El aumento de la demanda de oxígeno puede desencadenar isquemia miocárdica u otras fallas orgánicas en el paciente grave,¹⁷ lo que justifica la necesidad de un tratamiento rápido y eficaz. Por eso hoy se recomienda la evaluación objetiva de la presencia y cuantificación de la agitación de todo paciente con riesgo de manifestarla en una UCI, de forma sistemática y por personal entrenado, mediante una escala de medición validada (*Richmond Agitation Sedation Scale [RASS]* o *Sedation-agitation Scale [SAS]*), ya que la escala de sedación de Ramsay, aunque fue validada hace más de 30 años, específicamente para valorar el nivel de sedación, solo comprende una categoría de agitación en su graduación,¹⁸ lo que la hace muy poco útil para cuantificar el nivel de agitación. Las escalas RASS y SAS son fáciles de utilizar y recordar, lo que favorece que el personal de la UCI las acepte.

Sedation-agitation Scale (SAS).¹⁹ Puntuación del nivel de sedación según respuesta:

7. Agitación peligrosa: El paciente intenta la retirada del tubo endotraqueal y de los catéteres, así como salirse de la cama y arremete contra el personal.
6. Muy agitado: No se calma al hablarle, muerde el tubo, necesita contención física. El paciente está agitado, ansioso o con agitación moderada, intenta sentarse, pero se calma al estímulo verbal.

5. Calmado y cooperador, fácilmente despertable y obedece órdenes.
4. Sedado, difícil de despertar, se despierta con estímulos verbales o con movimientos suaves, pero se vuelve a dormir enseguida.
3. Obedece órdenes sencillas.
2. Muy sedado: Puede despertar con estímulo físico, pero no se comunica ni obedece órdenes. Puede moverse espontáneamente.
1. No despertable: Puede moverse o gesticular levemente con estímulos dolorosos, pero no se comunica ni obedece órdenes.

Richmond agitation sedation scale (RASS).²⁰ Si el valor de la RASS es igual a -4 o -5, se debe detener la sedación y reevaluar al paciente. Si el valor de la RASS es superior a -4 (-3 a +4), se debe continuar con la sedación y valorar el *delirium*.

Existen factores que contribuyen a la aparición de agitación en la UCI y se pueden clasificar según su origen:¹⁸⁻²¹

- De origen exógeno (externo) o tóxico-orgánico: Se debe a la acción de tóxicos o puede ocurrir en el curso de enfermedades médicas. Es de aparición brusca. En los casos de drogas y fármacos se produce por sobredosisificación, reacciones adversas o privación. Entre las sustancias capaces de causar agitación se halla el alcohol; los pacientes pueden presentar *delirium tremens* y alucinaciones, también ocurre con el consumo de estimulantes, marihuana y alucinógenos. Asimismo, la pueden causar varios medicamentos entre los que se encuentran algunos de uso frecuente en la UCI como la atropina, corticosteroides, fenitoína, barbitúricos, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos. Entre las causas tóxicoorgánicas se encuentran algunas enfermedades como la epilepsia, el hematoma subdural, el accidente cerebrovascular, la encefalopatía hipertensiva, la hemorragia subaracnoidea, los tumores intracraneales, la sepsis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con afectación del SNC, el hipotiroidismo, la psicosis puerperal, la fiebre y la hipoglucemia. También puede aparecer en las encefalopatías asociadas a insuficiencia hepática e insuficiencia renal.
- De origen psicógeno: Es el caso de una situación de estrés en enfermos con personalidades susceptibles que se descompensan fácilmente.
- De origen endógeno: Se debe a la psicosis orgánica y la psicosis maniaco-depresiva.

Se recomienda que el personal que atiende al enfermo valore y cuantifique la presencia de los factores de riesgo de la agitación, con el fin de iniciar precozmente el tratamiento.⁴ Las características de los fármacos empleados para tratar la agitación, las dosis y el ritmo de administración, se seleccionarán en función de las necesidades: mayor o menor nivel de colaboración del paciente, enfermedad de base, repercusión que puedan tener los efectos secundarios (hipotensión, broncoespasmo), así como la interferencia con otros fármacos que puedan potenciar sus efectos.²² La identificación de los medicamentos que se administren constituye la premisa fundamental para obtener una correcta sedación y analgesia (se debe usar un número limitado de fármacos, generalmente entre cuatro y nueve) y como sucede en tantas ocasiones, el arte en la administración del fármaco puede tan importante como su acción.

Sedación consciente o cooperativa. Se define la sedación consciente o cooperativa como la depresión mínima del nivel de consciencia que permite al paciente mantener su vía respiratoria permeable. Desde un enfoque más operacional, es en la que el paciente preserva una respuesta apropiada a la estimulación verbal o táctil, con

mantenimiento de los reflejos de la vía respiratoria y ventilación espontánea adecuada.⁴ Este tipo de sedación se recomienda en los pacientes en los que no sea necesaria una sedación profunda y especialmente en quienes necesiten una valoración periódica de su estado de consciencia debido a una enfermedad crítica o a un procedimiento complejo como durante el acoplamiento a la VMA no invasiva, invasiva, o durante la retirada del tubo endotraqueal. Se ha utilizado para reducir la duración de la VMA^{23,24} y el tiempo desde el inicio del "destete" a la extubación, acortar la estancia en la UCI^{24,25} y en el hospital, disminuir la frecuencia de traqueostomías,²⁶ y reducir la incidencia de trastornos psicológicos como el *delirium* durante la hospitalización o tras el alta.²⁵

Para la sedación consciente hoy se recomienda el uso de dexmedetomidina, fentanilo, remifentanilo, propofol (bolos o infusión), o midazolam (solo bolos de rescate), en dosis titulada según la respuesta.^{4,8}

La dexmedetomidina es un agonista α_2 de acción corta y alta especificidad, que produce analgesia, ansiolisis y sedación que se ha descrito como consciente o que disminuye los trastornos del estado mental como el *delirium*.²⁷ La dexmedetomidina no causa depresión respiratoria clínicamente significativa, lo cual facilita el control de estos pacientes desde el punto de vista de la respiración y del mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria.²²

El fentanilo, el remifentanilo y el propofol pueden proporcionar sedación consciente en dosis y tiempo variables, supeditada a las características farmacocinéticas de cada fármaco. Al usar infusiones continuas debe tenerse en cuenta la acumulación de los metabolitos. Es necesario recordar que el midazolam y el propofol no provocan analgesia.^{8,25,28,29}

El midazolam es un derivado del grupo de las imidabenzodiazepinas. Es un inductor del sueño caracterizado por la rápida aparición del sueño, su corta duración, su eficacia constante y su fácil dosificación. Acorta el periodo para la presentación del sueño, y prolonga su duración sin modificar las fases del sueño MOR (movimientos oculares rápidos). El tiempo para la presentación del sueño oscila entre 5-20 min a partir de la administración oral. Su duración será de acuerdo con la edad del paciente. Al despertar, el paciente se sentirá descansado y sin somnolencia debido a la corta vida media del midazolam. El efecto sedante del midazolam IV se acentúa cuando se administran concomitantemente otros depresores del SNC (en particular morfina, meperidina, fentanilo, secobarbital y droperidol), por lo que en estos casos se debe ajustar la dosis de midazolam de acuerdo con el efecto que se desea alcanzar.^{8,28,29}

Es recomendable, siempre que sea posible, emplear sedación consciente o cooperativa con bajas dosis tituladas en infusión continua de propofol o dexmedetomidina. Se ha demostrado en varios estudios que con este método se acorta el periodo de VMA, los días de internación en UCI, la incidencia y la duración del *delirium*. También se ha comunicado que esta estrategia no aumenta la incidencia de isquemia miocárdica.^{23,25,30,31}

El fentanilo es el agente analgésico de elección para los pacientes ventilados con inestabilidad hemodinámica o para los pacientes que manifiesten síntomas de liberación histamínica o alergia con el uso de la morfina. No causa liberación de histamina, hecho que puede explicar su menor efecto sobre la presión arterial y el músculo liso bronquial. Tiene una vida media relativamente corta (30-60 min) debido a una rápida distribución. Sin embargo, su administración prolongada lleva a su acumulación en los compartimentos periféricos y al aumento de su vida media (vida media contextual) hasta 16 h. Debe administrarse en infusión continua de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, tras una o más dosis de carga de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El uso rutinario no es recomendable en

todos los pacientes, debido a que su efecto analgésico es similar al de la morfina, tiende a acumularse por la prolongación de su vida media y su coste suele ser mayor.⁴

El remifentanilo es un opioide sintético que, por ser metabolizado rápido por esterazas plasmáticas, prácticamente no se acumula. Tampoco lo hace en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Estas propiedades hacen que la recuperación de su efecto se produzca en pocos minutos, aun después de infusiones prolongadas. Las dosis analgésicas habituales son 0,05-0,3 µg/kg/min. En dependencia de la dosis, produce efectos depresores centrales como otros opioides. Hay estudios que recomiendan su uso en los esquemas de sedación basada en la analgesia.²⁸

En pacientes con VMA que requieren un nivel de sedación profundo RASS -4 a -5 o Ramsay 4 a 6, se recomiendan midazolam, propofol o lorazepam como sedantes de elección. Existen diferencias en la modalidad del uso de los agentes sedantes en situaciones agudas o de corta duración, y en la sedación profunda que acompaña a la VMA en pacientes con las enfermedades mencionadas. Estas diferencias radican no solo en el agente que se va a administrar, sino en el modo de administración.³²

El midazolam y el propofol son los agentes de elección para la sedación de corta duración, como la que es necesaria para realizar maniobras de la IT al comienzo de la VMA. La dosis habitual de midazolam para lograr una sedación eficaz durante las maniobras de la IT u otros procedimientos de corta duración es de 0,2 mg/kg, que puede repetirse en bolos de 0,07 mg/kg hasta lograr el nivel de sedación deseado.⁴

El propofol es un agente anestésico intravenoso que cuando se usa en dosis subanestésicas tiene propiedades sedantes e hipnóticas, y la capacidad de generar cierto grado de amnesia anterógrada. El propofol y el midazolam han demostrado poseer el mismo efecto sedante en estudios comparativos.^{4,8}

Se concluye que en la revisión realizada no se encontró ningún artículo que informara sobre las ventajas de la asociación midazolam-ketamina en la sedación del paciente crítico ventilado mecánicamente, lo que le confiere novedad a la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology*. 2009;111:1308-16.
2. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med*. 2006;34:1395-401.
3. Oliver WC, Nuttall GA, Murari T, Bauer LK, Johnsrud KH, Hall Long KJ, et al. A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:110-9.
4. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Calc MÁ, Castorena Arellanod G, Hernández A, Cerasoet D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.04.001>

5. Adeline Fong A, Schug SA. Pathophysiology of pain: A practical primer. *Plastic Reconst Sur.* 2014;134:4S-2.
6. Daenen L, Varkey E, Kellmann M, Nijs J. Exercise, not to exercise, or how to exercise in patients with chronic pain? Applying science to practice. *Clin J Pain.* 2015;31:108-14.
7. Hina N, Fletcher D, Poindessous-Jazat F, Martinez V. Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: An observational case-control study. *Eur J Anaesth.* 2015;32:255-61.
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, 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;41:263-306.
9. De Grado JR, Anger KE, Szumita PM, Pierce CD, Massaro AF. Evaluation of a local ICU sedation guideline on goal-directed administration of sedatives and analgesics. *J Pain Res.* 2011;4:127-34.
10. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plastic Reconst Sur.* 2014;134:4S-2.
11. Hui Low Y, Gan TJ. NMDA Receptor Antagonists, Gabapentinoids, α -2 agonists, and dexamethasone and other non-opioid adjuvants: do they have a role in plastic surgery? *Plastic Reconst Sur.* 2014;134:48-52.
12. Iakovou A, Wong Lama KM, Tsegaye A. Update on sedation in the critical care unit. *Open Crit Care Med J.* 2013;6(Suppl. 1:M5):66-79.
13. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370:444-54.
14. Martel JP, Barnett ShR. Sedation: definitions and regulations. *Int Anesth Clin.* 2015;53:1-12.
15. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(Suppl 3):S2.
16. Crimi C, Bigatello LM. The clinical significance of delirium in the intensive care unit. *Translational Medicine.* 2012;2(1):1-9.
17. Levy MM. Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. *Chest.* 2010;137:547-53.
18. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974;2:656-9.
19. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1325-9.
20. Kiekkas P, Samios A, Skartsani C, Tsotas D, Baltopoulos GI. Fever and agitation in elderly ICU patients: a descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2010;26:169-74.
21. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes ChG, Wesley Ely E. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26:277-87.

22. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370:444-54.
23. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010;38:2311-8.
24. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized trial. *Lancet.* 2010;375:475-80.
25. Mirski MA, Lewin JJ, Ledroux S, Thompson C, Murakami P, Zink EK, 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;36:1505-13.
26. Augustes R, Ho KM. Meta-analysis of randomized controlled trials on daily sedation interruption for critically ill adult patients. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39:401-9.
27. Morandia A, Brummel NE, Wesley Elya E. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the A B C D E' approach. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:43-9.
28. Khodayari-Rostamabad A, Olesen SS, Graversen C, Malver LP, Kurita GP, Sjøgren P, et al. Disruption of cortical connectivity during remifentanil administration is associated with cognitive impairment but not with analgesia. *Anesthesiology.* 2015;122:140-9.
29. Page V, McAuley DF. Sedation/drugs used in intensive care sedation. *Curr Opin Anaesth.* 2015;28:139-44.
30. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, et al. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:536-42.
31. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307:1151-60.
32. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Wagener G, Li G, Sladen RN, et al. Dexmedetomidine in the care of critically ill patients from 2001 to 2007: an observational cohort study. *Anesthesiology.* 2010;113:386-94.

Recibido: 6 de marzo de 2017.

Aprobado: 26 de marzo de 2017.

Jonathan Mauricio Quisilema Cadena. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: jonathan8545@hotmail.com