



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**“PERFIL FARMACOCINÉTICO DE MIDAZOLAM EN
PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA”**

Presentada por JORGE JAVIER AGUADO HERNÁNDEZ

para optar al grado de doctor por la Universidad
de Valladolid

Dirigida por:

PROF. DR. ANTONIO DUEÑAS LAITA

ANTONIO DUEÑAS LAITA, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular acreditado a Catedrático de Toxicología de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA: Que Don Jorge Javier Aguado Hernández, Licenciado en Farmacia por la Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas de la Universidad San Pablo CEU de Madrid, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado "PERFIL FARMACOCINÉTICO DE MIDAZOLAM EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA" como Tesis Doctoral.

Revisada la investigación realizada, que queda plasmada en la siguiente Memoria, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos, en Valladolid, a 6 de Marzo de 2015.

Fdo. Prof. Dr. Antonio Dueñas Laita

***A mi padre,
por su ejemplo a seguir y
su ánimo a convertirme en Doctor***

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a todo el personal del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, coordinado por el Dr. Jesús Blanco Varela, por su activa participación en el diseño del estudio y en la recogida de datos.

También a todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, así como a sus familiares, ya que sin su consentimiento no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Quiero dar las gracias especialmente al Prof. Dr. Antonio Dueñas Laita, director de la Tesis y promotor de este proyecto, por sus válidos consejos y asesoramiento; al Dr. Manuel González Sagrado, de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, por su contribución imprescindible en la obtención de resultados; a D. Florentino Pinacho Peláez, de la Unidad Regional de Toxicología Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, por su implicación y profesionalidad en el procesamiento de las muestras.

Igualmente, a todos aquellos que han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....17

1.- ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.....	18
2.- INTUBACIÓN DEL PACIENTE CRÍTICO	19
2.1.- Planificación y Preparación	19
2.2.- Preinducción.....	20
2.2.1.- Preoxigenación	20
2.2.2.- Premedicación	20
2.3.- Fase de Apnea.....	21
2.3.1.- Parálisis e Hipnosis (inducción)	211
2.3.2.- Posición del Paciente y Presión Cricoidea	26
2.3.3.- Laringoscopia	26
2.4.- Comprobación de la Intubación Traqueal	27
3.- SEDACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO SOMETIDO A VENTILACIÓN MECÁNICA: CONCEPTOS GENERALES	28
4.- AGENTES PARA SEDACIÓN PROLONGADA.....	30
4.1.- Sedación con Benzodiazepinas.....	32
4.1.1.- Sedación con Diazepam	35
4.1.2.- Sedación con Midazolam	36
4.2.- Sedación con Propofol	36
4.3.- Sedación con otros Fármacos	38
4.4.- Gases Anestésicos en la Unidad de Cuidados Intensivos... ..	38

5.- COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA SEDACIÓN PROLONGADA .	39
5.1.- Infrasedación	40
5.2.- Tolerancia	40
5.3.- Sobresedación	40
5.4.- Deprivación	41
6.- TÉCNICAS PARA FACILITAR LA SEDACIÓN PROLONGADA	42
6.1.- Monitorización	42
6.2.- Protocolos	43
6.3.- Interrupción Diaria de la Sedación	43
6.4.- Sedación Secuencial	44
6.5.- Sedación Dinámica	45
6.6.- Analgosedación	45
7.- ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA SEDACIÓN DIFÍCIL	46
7.1.- Causas de la Sedación Dificil	46
7.2.- Fracaso Terapéutico al Propofol: Definición e Incidencia...	47
7.3.- Fracaso Terapéutico al Midazolam: Definición e Incidencia	48
7.4.- Estrategia de Manejo de la Sedación Dificil	49
7.4.1.- Garantizar la Analgesia	49
7.4.2.- Reevaluar las Necesidades de Sedación	49
7.4.3.- Control de la Sedación Dificil	50

8.- MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN.....	51
8.1.- Instrumentos de Control de la Sedación.....	52
8.1.1.- Métodos subjetivos: Escalas de sedación.....	52
8.1.2.- Métodos Objetivos de Seguimiento de la Sedación ...	56
9.- SEDACIÓN EN PROCEDIMIENTOS Y SITUACIONES ESPECIALES	
.....	57
10.- MIDAZOLAM.....	58
10.1.- Perfil Químico	58
10.2.- Mecanismo de Acción.....	60
10.3.- Distribución	61
10.4.- Biotransformación	61
10.5.- Farmacocinética.....	62
10.6.- Técnicas de Detección Cuantitativa.....	65
10.6.1.- Cromatografía en Fase Líquida de Alta Resolución	
(HPLC)	65
10.6.2.- Espectrometría de Masas.....	65
10.6.3.- Cromatografía en Capa Fina.....	66
10.6.4.- Cromatografía de Gases	66
10.6.5.- Cromatografía Líquida.....	67
10.6.6.- Inmunoanálisis por Fluorescencia Polarizada (FPIA)	67
10.7.- Conservación de las Muestras	68
10.8.- Proceso de Fabricación.....	69
10.9.- Análisis Toxicológico	69
10.10.- Interacciones Farmacológicas	71

11.- ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS EN UCIs	72
OBJETIVOS.....	76
MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	80
2. SUJETOS Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	80
2.1. Criterios de Inclusión	80
2.2. Criterios de Exclusión	80
3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	81
4. VARIABLES	82
4.1. Basales.....	82
4.2. Recogidas Diariamente	82
4.3. Al Final del Seguimiento del Paciente.....	85
5. DETERMINACIÓN DE BENZODIAZEPINAS.....	85
5.1. Tecnología y Principios del Ensayo.....	85
5.2. Características Analíticas y Valores Esperados.....	87
6. MEDIDAS FARMACOCINÉTICAS	89
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	90
8. FINANCIACIÓN Y PERMISOS	91
9. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	91
RESULTADOS.....	94
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	95

1.1. Datos Demográficos	95
1.2. Datos Clínicos	97
1.3. Datos Asociados a la Estancia en UCI.....	98
1.4. Datos para Estudio Farmacocinético	115
2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	118
2.1. Datos Generales del Estudio	118
2.1.1. Diferencias por Sexo.....	118
2.1.2. Diferencias por Edad.....	121
2.2. Parámetros Farmacocinéticos	124
2.2.1. Diferencias por Sexo.....	124
2.2.2. Diferencias por Edad.....	125
2.2.3. Diferencias por Motivo de Ingreso	125
2.2.4. Éxitus	127
2.2.5. Opiáceos	128
2.2.6. Propofol	128
2.2.7. Potenciadores	130
2.2.8. Eritromicina	131
2.2.9. Correlación de los Parámetros Farmacocinéticos con Diferentes Variables.....	131
2.3. Datos de la Fase de Mantenimiento	135
2.3.1. Relación de la Concentración de Midazolam con Distintos Parámetros	135
2.3.2. Diferencias entre los Pacientes con y sin Buena..... Correlación DMH-Concentración de Midazolam	138

2.3.3. Estudio de los Pacientes con Correlación DMH- Concentración de Midazolam Significativa	140
DISCUSIÓN	144
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	145
1.1. Datos Demográficos	147
1.2. Datos Clínicos	147
1.3. Datos Asociados a la Estancia en UCI.....	149
1.4. Datos para Estudio Farmacocinético	154
2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.....	157
2.1. Datos Generales del Estudio	157
2.2. Parámetros Farmacocinéticos	158
2.3. Datos de la Fase de Mantenimiento	162
3. OTRAS CONSIDERACIONES	166
CONCLUSIONES.....	169
ACRÓNIMOS.....	172
BIBLIOGRAFÍA	176

INTRODUCCIÓN

1.- ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

En los últimos tiempos se está prestando especial atención a la ansiedad y al dolor como factores claramente influyentes en la morbi-mortalidad del paciente crítico; no en vano, la ansiedad y el dolor presentan efectos fisiológicos y psicológicos perjudiciales ampliamente descritos. Por esta razón, se considera a la sedoanalgesia como uno de los pilares básicos del manejo del paciente crítico.

En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) prevalecen la ansiedad y el dolor. Son ambientes estresantes en los que los pacientes están inmersos en un entorno de ruido, con equipos, personal y actividad, siendo muy difícil conseguir un ritmo de sueño normal. Además, el enfermo ingresado en las mismas está con frecuencia sometido a procedimientos invasivos dolorosos.

Por estos motivos, un 30-40% de los pacientes críticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos necesitan sedación. Este porcentaje llega a ser de casi el 100% en los sometidos a ventilación mecánica, con el fin de adaptarlos al ventilador, y permitir un manejo más fácil de la enfermedad en sus diferentes etapas o la realización de maniobras terapéuticas y diagnósticas¹.

La ausencia de una correcta sedación en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, hace que éstos opongan resistencia al ventilador y da lugar a importantes repercusiones tanto desde el punto de vista hemodinámico como mecánico, deteriorando la oxigenación. Asimismo, en determinadas fases de algunas enfermedades resulta imprescindible que el paciente no esté combativo con el ventilador ni realice esfuerzo alguno, todo lo cual aumenta el interés de la sedación en este tipo de pacientes².

Históricamente, los protocolos utilizados hacían referencia a sedaciones muy intensas, pero en los últimos años se tiende a proporcionar niveles menos profundos, debido en primer lugar, a la tendencia actual a utilizar soportes ventilatorios que mantengan algún grado de respiración espontánea; en segundo, a que la excesiva sedación puede alargar el tiempo de recuperación; en tercero, a que la prolongada inmovilidad puede contribuir a trombosis venosa profunda, lesiones en piel y nervios, y atrofia muscular; y en cuarto, a que se puede aumentar el riesgo de infección por compromiso de la competencia inmunológica por sedación prolongada.

Por todos estos motivos resulta de vital importancia mantener al paciente sometido a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos con un grado de sedación óptimo. Es necesario controlar el nivel de sedación con escalas que permitan una valoración rápida, evitando así los problemas derivados de una incorrecta dosificación. Los problemas principales son la ansiedad y el dolor si no se alcanza el nivel requerido de sedación; o la prolongación del tiempo de recuperación si se ha rebasado éste.

2.- INTUBACIÓN DEL PACIENTE CRÍTICO

Entre las principales habilidades que el intensivista debe poseer, se encuentra la del conocimiento de las técnicas de control de la vía aérea, lo que se fundamenta en el buen manejo de la “secuencia rápida de intubación” (SRI).

La SRI es el procedimiento de elección para lograr el acceso y control inmediato de la vía aérea en la mayoría de los enfermos críticos³. Su objetivo es el de acceder a la vía aérea inferior con la mayor rapidez posible y con las mínimas complicaciones.

La SRI, de modo genérico pero teniendo en cuenta que cada caso ha de ser valorado de forma individual, consta de cuatro fases bien diferenciadas:

2.1.- Planificación y preparación

2.2.- Preinducción

2.3.- Fase de apnea

2.4.- Comprobación de la posición del tubo

2.1.- Planificación y Preparación

Esta es la fase en la que se ha de decidir si está indicada la SRI o alguna de las modalidades alternativas de control de la vía aérea: intubación inmediata o técnicas para vía aérea difícil.

2.2.- Preinducción

Se subdivide a su vez en otras dos etapas:

2.2.1.- Preoxigenación

Es clave para que el paciente supere el periodo de apnea sin que se produzcan desaturación arterial de oxígeno ni hipoxia tisular⁴. Se lleva a cabo para evitar, siempre que sea posible, la ventilación manual con el fin de prevenir la insuflación gástrica y reducir el riesgo de regurgitación.

2.2.2.- Premedicación

En este contexto, la premedicación consiste en la administración de fármacos para evitar los efectos adversos propios de la intubación o de los fármacos empleados durante la fase de inducción. En esta etapa se suelen emplear lidocaína, opiáceos, atropina y dosis defasciculante de un bloqueante neuromuscular.

La lidocaína, administrada unos minutos antes de la intubación, tiene una función preventiva de la broncoconstricción refleja y del laringoespasma, por lo que resulta especialmente útil en pacientes con asma grave o con hipertensión intracraneal⁵. Además, puede actuar como atenuante de la respuesta hemodinámica a la intubación, efecto que ha de tenerse en cuenta en pacientes con disección aórtica, hemorragias cerebrales secundarias a roturas aneurismáticas, isquemia miocárdica, etc.⁶

Los opiáceos tienen función analgésica, aspecto importante, ya que a excepción de la ketamina el resto de fármacos inductores no poseen tal efecto. El control del dolor redundará en una atenuación de la respuesta neurovegetativa a la laringoscopia que evita efectos hemodinámicos indeseados. El opiáceo más utilizado es el fentanilo por varios motivos: es más liposoluble que la morfina, produce menos liberación de histamina y proporciona mayor estabilidad hemodinámica.

El empleo de la atropina en esta fase de la intubación está poco extendido en adultos. Se emplea como profilaxis de la bradicardia inducida por los efectos vagales producidos durante la laringoscopia y por los efectos colinérgicos de la succinilcolina. Estas reacciones son más frecuentes en niños menores de 10 años.

La administración de dosis defasciculadoras de bloqueante neuromuscular consiste en la administración inicial de dosis subparalizantes de un bloqueante no despolarizante (por ejemplo 0,01 mg/Kg de vecuronio) previas a la administración de succinilcolina para evitar las fasciculaciones y sus consecuencias. En la actualidad, debido a la existencia de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes de acción rápida, esta práctica no tiene tanto interés⁷.

Durante esta fase también se utilizan otros fármacos como el midazolam, por su efecto amnésico y para disminuir la incidencia de mioclonías producidas por el etomidato o los efectos psiquiátricos de la ketamina.

Asimismo, se emplea el esmolol, bloqueante beta para el control de la respuesta cardiovascular a la laringoscopia⁸.

2.3.- Fase de Apnea

Esta fase consta a su vez de tres etapas:

2.3.1.- Parálisis e Hipnosis (inducción)

La elección del fármaco inductor influye de manera decisiva en las condiciones de intubación. Además de las características propias del fármaco (farmacocinéticas y farmacodinámicas), existen una serie de factores que pueden influir en su acción, como el gasto cardiaco, la redistribución del flujo en situaciones de shock o la correcta dosificación⁹. Una característica general de los fármacos inductores es que, por el hecho de producir sedación, provocan descensos de la presión arterial, debidos a la disminución del tono simpático que acompaña al dolor y a la ansiedad. Todos estos elementos han de tenerse en consideración para no dificultar de forma innecesaria las maniobras de intubación¹⁰.

No existe ningún fármaco que sea de elección universal en la SRI. Cada uno de los agentes ofrece sus beneficios en determinadas circunstancias, pero es necesario tener presente los efectos secundarios y contraindicaciones que pueden condicionar su uso.

A continuación, se estudian diversas características de los fármacos más utilizados durante la inducción de la SRI.

Ketamina. Es un derivado de la fenciclidina, cuya característica principal es ser el único inductor anestésico que proporciona a la vez sedación y analgesia. Su acción se centra en la inhibición de la activación del glutamato y, por tanto, de los efectos excitatorios de éste sobre las neuronas centrales. Además, antagoniza los receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina. Produce aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y broncodilatación por efecto de la estimulación del sistema nervioso simpático¹¹. Sin embargo, la ketamina presenta un efecto depresor miocárdico que prevalece en pacientes con niveles máximos de catecolaminas circulantes¹². Asimismo, mediado por el aumento de las catecolaminas, tiene una gran acción broncodilatadora. También presenta un efecto directo por el que produce relajación del músculo liso bronquial.

El paciente puede permanecer con los ojos abiertos, nistagmus, lagrimeo y midriasis, presentar aumento del tono muscular y movimientos mioclónicos. La ketamina produce elevación de la presión intraocular e incrementa el flujo sanguíneo cerebral, de forma que aumenta la presión intracraneal (PIC), pero mantiene la respuesta vascular cerebral a la hiperventilación. Presenta el inconveniente de que desencadena alucinaciones, delirios o pesadillas en un 10-30% de los pacientes. Los efectos psiquiátricos se minimizan si se administra conjuntamente con midazolam o propofol¹³.

Este fármaco es de elección en pacientes con alteraciones hemodinámicas graves y ha de tenerse en consideración en la inducción de pacientes con broncoespasmo. Su uso está desaconsejado en pacientes con hipertensión intracraneal, patología coronaria y vascular grave o con antecedentes de enfermedades psiquiátricas. La dosis de inducción es de 0,5-2,0 mg/Kg iv⁷.

Etomidato. Es un derivado imidazólico con poco efecto sobre la actividad hemodinámica. Puede producir un descenso máximo de un 10% en la presión arterial y en el índice cardíaco, con un sutil aumento de la frecuencia cardíaca¹⁴. Se encuentra dentro del grupo de inductores que menos depresión respiratoria producen.

Tras una dosis de inducción produce hipnosis a los 30 segundos, la cual se mantiene por un periodo de unos 5 minutos. Disminuye la presión intracraneal en los pacientes que la tienen elevada, ya que reduce el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral. Su efecto adverso más destacado es el descenso de la síntesis de cortisol por inhibición de la enzima 11-beta-hidroxilasa; se ha descrito un aumento de la mortalidad cuando se utiliza de forma prolongada. Su uso debe restringirse en los pacientes con shock séptico, ya que se ha detectado una alteración de la respuesta suprarrenal a la estimulación con ACTH exógena a las pocas horas de la administración del Etomidato en bolo¹⁵. En caso de utilizarse como agente inductor, la realización de una prueba de estimulación con ACTH, debe retrasarse de 12 a 24 horas con el fin de no alterar los resultados. Si no fuera posible este retraso, se recomienda el uso de algún agente alternativo como la ketamina¹⁶. Asimismo, como consecuencia de la administración de etomidato pueden producirse mioclonías y trismus; estos efectos logran reducirse con la administración previa de midazolam o un opiáceo. La emulsión inyectable de etomidato contiene propilenglicol, por lo que puede producir dolor local intenso.

Es el fármaco de elección en la inducción de pacientes con inestabilidad hemodinámica y con aumento de la PIC, excepto si se encuentran en shock séptico. La dosis de inducción es de 0,2-0,4 mg/Kg iv⁷.

Propofol. Es un alquilfenol de vida media muy corta, cuya administración se acompaña de una emulsión lipídica. Su efecto es muy rápido; produce hipnosis a los 40 segundos tras la administración.

Cuando se administra en bolo, produce importante depresión cardiovascular con hipotensión transitoria, además de un ligero descenso en la frecuencia cardiaca. En cambio, cuando es administrado en perfusión continua las alteraciones hemodinámicas son mínimas¹⁷. A pesar de presentar un efecto depresor respiratorio dosis dependiente, se le atribuye un efecto broncodilatador directo¹⁸. Reduce el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral con disminución de la PIC. El propofol cumple muchas de las características propias del inductor ideal: actúa de forma rápida, inhibe reflejos laríngeos, no causa broncoespasmo, puede producir apnea durante un breve lapso de tiempo y muestra poca variabilidad en el comportamiento en distintos pacientes; pero su uso en el ámbito del enfermo crítico se ve limitado por el importante efecto depresor hemodinámico que presenta.

Su uso está contraindicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Está indicado, en cambio, en la inducción anestésica de pacientes con traumatismo craneoencefálico, hemodinámicamente estables. La dosis de inducción es 1,0 – 2,5 mg/Kg iv⁷.

Midazolam. Presenta una muy rápida implementación de acción (su efecto sedante comienza aproximadamente a los dos minutos de su administración) y tiene una corta vida media. Su metabolismo es oxidativo (a través del isoenzima 3A4 del citocromo P450) y tiene aclaramiento hepático. En términos generales, se puede afirmar que tras la administración intravenosa de midazolam se producen sólo ligeros cambios hemodinámicos. Puede causar un descenso en la presión arterial media de hasta el 20%, ligado a un pequeño aumento en la frecuencia cardíaca y manteniendo el índice cardíaco¹⁹. Estos efectos son más notorios cuando se administra a dosis altas o rápidamente y se dan con más frecuencia en ancianos o enfermos hipovolémicos²⁰.

El midazolam no bloquea la respuesta hemodinámica a la intubación. Produce ansiolisis, amnesia anterógrada, hipnosis y efecto anticonvulsionante de forma dosis-dependiente. Disminuye el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral. Disminuye la presión intracraneal, pero puede reducir la presión arterial media y, como consecuencia, la presión de perfusión cerebral²¹.

Existen una serie de factores que limitan el uso del midazolam como agente inductor en solitario; estos son principalmente sus efectos hemodinámicos, la relativa lentitud en el inicio del efecto sedante máximo y sobre todo la gran variabilidad interindividual.

Tiopental. Se clasifica dentro de los barbitúricos de acción ultracorta y actúa potenciando la inhibición del receptor gamma-aminobutírico (GABA). Tiene un gran efecto depresor cardiovascular, con disminución de la contractilidad miocárdica, venodilatación y disminución de las resistencias vasculares, provocando por tanto hipotensión. Estos efectos se ven acentuados conforme aumenta la inestabilidad hemodinámica del paciente. Produce apnea a los 30-90 segundos tras la administración. Como consecuencia de la depresión incompleta de los reflejos de las vías áreas, la incidencia de laringoespasma, broncoespasmo e hipo es relativamente alta. Es un fármaco altamente liposoluble, hecho que conlleva a que produzca inconsciencia en 10-15 segundos. No sólo carece de efecto analgésico, sino que a dosis bajas puede producir un efecto anti-analgésico.

Este agente disminuye el metabolismo y el flujo sanguíneo cerebral de forma dosis-dependiente. Su uso está totalmente contraindicado en caso de porfiria y se desaconseja en pacientes con inestabilidad hemodinámica. Hoy en día, la existencia de agentes alternativos con menores efectos hemodinámicos ha relegado a un segundo plano el uso de tiopental en la secuencia rápida de intubación⁷.

Bloqueantes neuromusculares. Existe evidencia científica de que el aseguramiento de la vía aérea con algún tipo de bloqueante neuromuscular se asocia a menos fracasos y complicaciones tanto en adultos como en niños²². De hecho, hasta el 95% de los Servicios de Medicina de Urgencias de hospitales docentes estadounidenses los utilizan en el manejo de la vía aérea del paciente crítico²³.

Al igual que en el resto de los grupos, no existe ningún bloqueante neuromuscular de elección en la SRI, ya que si bien todos ofrecen ventajas en las diferentes situaciones clínicas, también todos presentan efectos secundarios que condicionan su utilización²⁴. Para considerar cuál puede ser el relajante muscular ideal, deben tenerse en cuenta el riesgo de aspiración e hipoxia, los efectos hemodinámicos y sistémicos y la duración de la recuperación.

El único bloqueante muscular despolarizante utilizado en la SRI es la succinilcolina. Por poseer esa acción sobre la placa motora, puede provocar diversos efectos secundarios de relevancia²⁵. El uso de la succinilcolina se ve limitado en aproximadamente un 35% de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Esta limitación se debe a las nuevas técnicas anestésicas (mascarilla laríngea) y a la incorporación de nuevos fármacos con menores efectos secundarios (rocuronio).

Dentro de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes el rocuronio es el de mayor rapidez de acción. Si se administra antes que el hipnótico a dosis de 0,6-1,2 mg/Kg, ofrece una adecuada condición para la intubación, así como un periodo más corto de apnea en la inducción durante la SRI²⁶. A pesar que el rocuronio es un bloqueante de baja potencia, presenta la ventaja de la rápida instauración de su acción (aunque no es tan rápida como la de la succinilcolina). Como se ha indicado anteriormente, hasta un 35% de los pacientes ingresados en UCI, presentan algún factor de riesgo para el uso de la succinilcolina; por este motivo el rocuronio pasa a ser la opción con mejor coeficiente beneficio/riesgo para ser utilizado en este tipo de pacientes.

2.3.2.- Posición del Paciente y Presión Cricoidea

La intubación debe estar precedida por una adecuada posición del paciente, ya que este es uno de los principales determinantes de la correcta visibilidad de la glotis durante la laringoscopia. La posición de olfateo, es la que está considerada como óptima²⁷; dicha postura consiste en la colocación hiperextendida de la cabeza con respecto al cuello (salvo en los casos en los que se sospeche la presencia de traumatismo cervical) y el cuello flexionado con respecto al tronco. Esta posición se ve facilitada si se eleva ligeramente la cabecera de la cama o con la colocación de una pequeña almohada bajo el occipucio.

Dado que los enfermos con disnea toleran mal el decúbito, en muchos casos se precisa colocarlos en posición de sedestación durante la administración de los fármacos en la fase de inducción.

La presión cricoidea (maniobra de Sellick) consiste en la aplicación de una presión firme sobre el cartílago cricoides con los dedos pulgar e índice en sentido dorsal hacia la columna cervical, con el fin de ocluir la luz esofágica y evitar la regurgitación del contenido gástrico. La presión cricoidea desplaza la glotis hacia abajo, lo que facilita su visión laringoscópica. Desde el momento en que se produce la hipnosis y hasta completarse la intubación, la presión cricoidea debe mantenerse. Durante la laringoscopia, será el propio intubador quien decida si se mantiene, modifica o retira en función de la visualización que consiga.

2.3.3.- Laringoscopia

Aun siendo realizada por manos experimentadas, en un 10% de las laringoscopias se realiza una visualización incompleta de la glotis; hecho que no suele impedir la intubación aunque puede retrasarla.

La escala de Cormack y Lehane permite cuantificar la dificultad de visualización de la glotis durante la laringoscopia²⁸. Tiene una graduación de I a IV, indicando mayor índice de complejidad cuanto más próximos al valor IV nos encontremos. En los grados III y IV es necesario contar con un fiador interno a través del tubo que nos permita dirigirlo al lugar deseado y es útil la movilización de la glotis desplazando el cartílago tiroides en sentido dorsal a fin de empujarlo hacia la columna cervical dos centímetros en sentido cefálico, hasta notar una resistencia suave, y medio centímetro hacia la derecha. Esta maniobra, denominada

BURP - *backward, upward, rightward, pressure* (hacia atrás, hacia arriba, hacia la derecha, presión), permite transformar los grados III y IV, a grados I y II, al facilitar de forma notoria la visión de la glotis²⁹.

2.4.- Comprobación de la Intubación Traqueal

El porcentaje de intubaciones mal posicionadas en el ambiente prehospitalario que son detectadas a la llegada al servicio de urgencias puede llegar a ser del 25%³⁰. Por esto se han estudiado con detalle cuáles son las técnicas más precisas para comprobar la correcta posición del tubo en la tráquea.

La visualización directa del paso del tubo a través de las cuerdas vocales puede ser una evidencia convincente de que éste se encuentra correctamente posicionado en la tráquea. Pero esta comprobación es subjetiva, requiere un alto grado de experiencia y tiene un elevado porcentaje de error. Por tanto, se requieren técnicas adicionales de verificación.

Al finalizar la intubación se realizan la auscultación torácica y epigástrica, la comprobación del movimiento del tórax y el empañamiento del tubo con gas espirado, pero ninguno de estos signos físicos es suficientemente fiable. Se recomienda realizar auscultación del tórax de forma sistemática en cinco puntos: ambas fosas infraclaviculares, ambas axilas y epigastrio. El pulsioxímetro es de uso obligado durante todo el procedimiento de la SRI y también después, pero el mantenimiento de buenas saturaciones no es prueba de una correcta posición del tubo cuando la preoxigenación ha sido buena; la intubación esofágica puede no traducirse en desaturación hasta unos minutos después, cuando ya la vigilancia del enfermo se puede haber relajado⁷.

En todo paciente grave debe realizarse una radiografía de tórax de control, pero el fin de ésta no es comprobar que el tubo se encuentre en la tráquea, sino la detección de la posición del tubo dentro de la misma para evitar colocaciones demasiado distales o proximales.

La capnometría (detección de CO₂ espirado), tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% en los pacientes con circulación espontánea. Su interpretación es difícil en presencia de paro cardiaco o de hipoperfusión marcada, ya que los niveles bajos de CO₂ espirado pueden deberse a la baja perfusión sistémica.

Los dispositivos de detección esofágica son sencillos, baratos y fiables, pero existen igualmente falsos positivos y negativos en pacientes obesos, en sujetos con gran cantidad de aire en el esófago y en pacientes con secreciones pulmonares abundantes.

Estos dos últimos métodos de detección (capnometría y dispositivos de detección esofágica) se engloban dentro de las técnicas de verificación instrumentales. Dichas técnicas son recomendadas por la Sociedad Americana de Facultativos de Emergencias para la verificación de la intubación traqueal³¹.

3.- SEDACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO SOMETIDO A VENTILACIÓN MECÁNICA: CONCEPTOS GENERALES

Una vez el médico ha identificado y tratado las causas subyacentes de la agitación (hipoxia, disnea, dolor, funcionamiento incorrecto del respirador, obstrucción o malposición del tubo endotraqueal, distensión gástrica o intestinal, accidente cerebro vascular, hipertiroidismo, fallo hepático o fallo renal) y ha controlado de forma correcta el dolor, muchos pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos requieren además sedación³². La sedación disminuye el riesgo de complicaciones asociadas con la respuesta de alarma, y ayuda a los pacientes a tolerar mejor los cuidados de rutina.

El sedante ideal debe producir somnolencia, ansiolisis, amnesia, relajación muscular y una reducción de la agitación, con el fin de que el paciente pueda conseguir una buena tolerancia y aceptación del tubo endotraqueal. El nivel óptimo de sedación es aquel que mantiene al paciente ligeramente dormido pero fácilmente despertable. Los requerimientos son muy distintos para cada paciente y sus necesidades cambian en función de la evolución de la enfermedad. No hay un grado de sedación universal, ni un único régimen de dosis. La pauta de dosificación vendrá determinada por el grado de enfermedad y por el tiempo estimado de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En los últimos tiempos el grado de sedación considerado como ideal ha cambiado notablemente. Así, en el año 1981 se publicó un estudio que afirmaba que el 67% de las UCIs del Reino Unido optaban por tener a sus pacientes completamente aislados del entorno³³.

Estudios posteriores publicados a finales de la década de los ochenta mostraban que la mayoría de las Unidades de Cuidados Intensivos perseguían ya lo que se sigue considerando hoy como nivel de sedación óptimo, es decir, mantenimiento del paciente dormido, pero fácilmente despertable. La sedación profunda queda reservada en la actualidad a situaciones muy concretas: pacientes tetánicos (donde se intenta suprimir la respuesta autónoma), pacientes con dificultades ventilatorias (oxigenación crítica donde se busca una reducción en el consumo de oxígeno), pacientes con traumatismos cranoencefálicos (para disminuir el consumo de oxígeno por parte del cerebro y evitar accesos de tos que aumenten la presión intracraneal).

El no tratamiento del dolor, o su infratratamiento, se traduce en respuestas fisiológicas (hipercoagulación, inmunosupresión, acentuación del catabolismo) que conllevan consecuencias negativas. El dolor estimula la actividad del sistema nervioso simpático y aumenta los niveles de catecolaminas, lo que supone un aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y de la contractilidad miocárdica, que puede provocar una isquemia miocárdica. El dolor prolongado puede inducir la aparición de ansiedad grave e incluso de delirio. Por ello, se considera a la analgesia como un factor clave en el manejo del paciente crítico.

Una vez asegurado el estado de analgesia, la ansiolisis, amnesia e hipnosis se convierten en los objetivos prioritarios de la sedación. La ansiedad hace referencia a la respuesta física y emocional ante un miedo real o figurado que el paciente experimenta en la UCI. La ansiolisis consiste en la reducción de estas respuestas y lleva implícito un estado de calma y tranquilidad. El concepto de hipnosis, en cambio, refiere un estado de mínima actividad motora y se presenta de modo similar al sueño. La amnesia es una disfunción de la memoria atribuible a una alteración de la atención o del estado de ánimo, que resulta muy aconsejable dadas las incomodidades y miedos que el paciente experimenta durante su estancia en la UCI. Todos los agentes sedantes tienen efecto sobre la ansiolisis, hipnosis y amnesia, pero casi todos carecen de acción analgésica¹⁹.

Además, la sedación juega un papel muy importante en la prevención y tratamiento de la psicosis, que ha sido descrita en las UCIs con una incidencia de entre el 14% y el 72%³⁴.

La sedación excesiva puede conducir a hipotensión, bradicardia, venostasis, aumento del catabolismo proteico, depresión respiratoria y al coma. A pesar de ello, existe una tendencia generalizada hacia la sobrededación; en parte para conseguir el bienestar del paciente, pero también, porque es mucho más fácil prestar cuidados a los enfermos que no responden a estímulos. En sentido opuesto, la sedación por debajo de los niveles requeridos puede llevar a dolor, hipertensión, taquicardia e hiperventilación³⁵.

El objetivo final del proceso es, por tanto, mantener al paciente en un grado de sedación que permita despertarle de un modo fácil, en función de las siguientes indicaciones:

- Reducir la ansiedad y el miedo.
- Inducir el sueño.
- Disminuir el metabolismo celular.
- Proteger contra la isquemia miocárdica.
- Producir amnesia.
- Controlar la agitación.
- Facilitar la ventilación mecánica.

4.- AGENTES PARA SEDACIÓN PROLONGADA

Existe cierta disparidad de criterios en cuanto a las horas que deben transcurrir para considerar que un paciente está siendo sometido a sedación prolongada. El rango oscila desde 24 horas hasta más de una semana; el grupo de trabajo de Sedación y Analgesia de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) estableció por consenso definir la sedación prolongada como toda aquella que superase las 72 horas³⁶.

La elección del agente sedante debe hacerse en función de unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas que garanticen seguridad, eficacia y un correcto ajuste

de dosis. Se ha descrito como fármaco ideal aquel que se aproxime lo más posible a las siguientes características:

- Vida media corta.
- No poseer metabolitos activos.
- Eliminación independiente de la función hepática o renal.
- No poseer efectos adversos en el Sistema Nervioso Central (SNC) o a nivel cardiovascular.
- No presentar interacciones farmacológicas.
- Estar desprovisto de toxicidad orgánica.
- Tener bajo coste.
- Ser fácilmente almacenable.

Si bien es cierto que es difícil encontrar el fármaco que mejor se adapte a las necesidades del paciente, no lo es en cambio el método de administrarlo. La perfusión continua está ampliamente aceptada como el sistema idóneo, ya que alcanza concentraciones estables, evitando los picos y valles propios de otras vías de administración³⁷. Además, la perfusión de fármacos permite un ajuste más exacto a cada paciente en virtud del grado de sedación deseado, pudiéndose incrementar o disminuir la dosis en cada momento en función de los requerimientos de los enfermos.

Para conseguir un grado de sedación óptimo en el paciente crítico y con los fármacos adecuados, es útil seguir una estrategia con los siguientes pasos:

1. Excluir las crisis fisiológicas que requieran terapia específica inmediata (hipoxia, neumotórax, etc.).
2. Intentar el manejo no farmacológico de la desorientación y la ansiedad.

3. Identificar el problema central causante de la agitación (dolor, ansiedad, privación del sueño, ect.).
4. Seleccionar la clase de fármaco más apropiado para tratar el problema central.
5. Seleccionar el mejor agente sedante en función de:
 - Duración de acción adecuada al periodo de efecto que deseamos.
 - Compatibilidad con las disfunciones orgánicas existentes.
 - Evitar interacciones con medicación concomitante.
6. Iniciar la terapia con dosis bajas e ir aumentando paulatinamente hasta alcanzar el efecto clínico deseado.
7. Reevaluar frecuentemente las necesidades de tratamiento.
8. Si un agente falla administrado como terapia única a las dosis adecuadas, considerar la adición de un segundo fármaco.

Resulta de gran relevancia, por tanto, para la evolución clínica del paciente, la correcta elección del agente sedante a utilizar y de su pauta de administración. Para ello contamos con las siguientes opciones terapéuticas:

4.1.- Sedación con Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son los agentes sedantes con un uso más extendido en las UCIs. Comenzaron a utilizarse en el año 1960, tras la síntesis en 1956 del clordiazepóxido.

Estos fármacos producen hipnosis, ansiolisis, amnesia, relajación de los espasmos musculares y tienen además actividad anticonvulsivante. Ejercen su acción depresora de la actividad neuronal sobre el complejo del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el SNC. Estos fármacos se unen a un sitio específico del complejo del receptor GABA para producir la entrada de iones cloruro en la célula nerviosa, lo que genera hiperpolarización³⁸. El GABA es el neurotransmisor inhibitor más importante del SNC.

Las benzodiazepinas suelen tener una duración de acción más prolongada de lo necesario en la clínica, lo que da lugar a una recuperación más lenta de lo deseable una vez se ha interrumpido su administración. Este efecto se ve incrementado por el hecho de que la mayoría de ellas tienen metabolitos activos.

La identificación en 1977 de los receptores específicos para las benzodiazepinas estimuló la búsqueda de un antagonista específico de estas sustancias, sintetizándose varias imidazodiazepinas. Sin embargo, aunque casi todas ellas mostraban una elevada afinidad *in vitro* por estos receptores, sólo poseían una débil actividad farmacológica *in vivo*. Sólo el flumazenilo mostró un antagonismo específico con mínima actividad intrínseca (actividad agonista parcial). Fue caracterizado por primera vez en 1979, comprobándose que es un potente inhibidor competitivo de la unión específica de las benzodiazepinas a sus receptores³⁹.

Con la administración a largo plazo de las benzodiazepinas, se desarrolla tolerancia, pero son raros los casos de adicción o los síndromes de privación.

- Estructura Química

Las benzodiazepinas están compuestas por un anillo bencénico junto a otro de siete lados con dos átomos de nitrógeno en posición 1,4 (por lo que se denominan 1,4-benzodiazepinas), a los que se une otro anillo de 6 elementos por el anillo diazepínico; la posición siete del anillo bencénico es la que tiene mayor influencia en la relación estructura/actividad de estos compuestos, aumentando su potencia con la presencia de compuestos nitrogenados o con elementos halógenos pesados.

Son moléculas pequeñas que a pH fisiológico son muy lipofílicas y de difícil disolución en agua.

- Farmacocinética y Farmacodinámica

Al ser moléculas muy lipofílicas, se distribuyen por todos los tejidos, atravesando las barreras hematoencefálica y placentaria. Se unen en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, por lo que una disminución en la albúmina sérica, la malnutrición o enfermedades hepáticas o renales pueden potenciar sus efectos al aumentar la concentración del fármaco libre.

La duración de efecto viene determinada fundamentalmente por su redistribución a tejidos periféricos más que por su aclaramiento.

Se metabolizan en el hígado y sus metabolitos, que pueden ser activos o no, se excretan por riñón.

Las benzodiazepinas muestran sinergismo con los opioides, lo que permite una administración conjunta con menores dosis de ambos y manteniendo un nivel de sedación adecuado, aunque también pueden aumentar sus efectos secundarios: hipoxia, apnea y descenso de la presión arterial media.

Producen depresión del sistema nervioso central y ansiolisis de forma dosis dependiente. Además, originan amnesia anterógrada, sedación consciente, sedación profunda y anestesia; presentan actividad anticonvulsivante en el 80% de los pacientes en status epilepticus, y relajan la musculatura esquelética. No producen analgesia y mantienen una relativa estabilidad hemodinámica. Deprimen el impulso respiratorio en respuesta al CO₂ y pueden inhibir la respuesta a la hipoxia.

Sus efectos farmacodinámicos, tales como la sedación, no se correlacionan estrictamente con la vida media farmacocinética de los fármacos determinada en las muestras de sangre. Este fenómeno se debe a que las benzodiazepinas son liposolubles y entran y salen del sistema nervioso central rápidamente (redistribución), lo que permite que el paciente se despierte aun cuando el fármaco pueda persistir en la sangre o en los tejidos periféricos durante muchas horas⁴⁰.

- Uso Clínico

En sedaciones de corta duración, el ajuste de las dosis con administraciones aisladas en bolos puede ser difícil, aconsejándose la administración continua por obtenerse con ella unos resultados más predecibles. En sedaciones de larga duración, teóricamente estaría indicada una benzodiazepina de larga vida media que no se acumule; siempre teniendo en cuenta que aparece taquifilaxia y aumenta la duración de sus efectos, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Las benzodiazepinas utilizadas para sedar correctamente a los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos no sólo tienen un efecto depresor central que afecta a la actividad respiratoria, sino que debilitan los músculos implicados en la misma, dificultando potencialmente la retirada del respirador. Al invertir todos los efectos centrales de las benzodiazepinas, el flumazenilo consigue que el paciente tenga mayor capacidad de respuesta y coopere más, recupere el control central de la respiración y adquiera mayor potencia muscular. Estos hechos facilitan la vuelta a la respiración espontánea y la retirada del respirador mucho antes de lo que cabría esperar.

En una interrupción temporal de la sedación suele ser conveniente valorar periódicamente el estado clínico del paciente. La administración de un sólo bolo de flumazenilo de 200 µg, basta para revertir el efecto depresor central de una benzodiazepina, proporcionando una ventana terapéutica de 20-40 minutos durante los que puede hacerse una completa valoración neurológica y clínica. Esta ventana permite un reajuste de los protocolos terapéuticos y puede ayudar al diagnóstico cuando exista un estado semiconsciente o de sedación ajeno al uso de benzodiazepinas. Si la administración de flumazenilo contrarresta la acción depresora central, pueden descartarse otras posibles causas de la misma⁴¹.

En la interrupción permanente de la sedación también se ha demostrado la eficacia del flumazenilo para contrarrestar los efectos depresores centrales de las benzodiazepinas⁴². Su corta vida media de eliminación puede hacer necesario administrar bolos repetidos o una perfusión continua del antagonista para evitar la reaparición de la sedación⁴³.

El riesgo de desencadenar un estado de ansiedad aguda, puede reducirse al mínimo si la velocidad de la perfusión de los primeros microgramos administrados es suficientemente lenta como para permitir una transición progresiva del estado de sedación al de vigilia.

4.1.1.- Sedación con Diazepam

El diazepam es una benzodiazepina extremadamente lipofílica que tiene un inicio de acción rápido, 0,5 a 5 minutos después de la inyección IV, porque llega fácilmente al sistema nervioso central. Su fórmula inyectable original con propilenglicol y alcohol produce ardor y flebitis cuando es administrada por vía IV⁴⁴. Este problema se redujo mediante la producción de un preparado estéril de diazepam en emulsión grasa.

La duración de acción de una dosis IV única es corta, de 30 a 100 minutos, porque el fármaco abandona rápidamente el sistema nervioso central y se distribuye periféricamente⁴⁵.

4.1.2.- Sedación con Midazolam

El midazolam es una imidazobenzodiazepina que actúa de forma específica sobre el receptor GABA_A. Debido a su rápida distribución, presenta una semivida de eliminación breve.

Su comienzo de acción viene determinado por su grado de absorción y por su liposolubilidad; es hidrosoluble a pH ácido, mientras que a pH fisiológico es liposoluble. Por su estructura, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica logrando una elevada concentración en el sistema nervioso central.

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

Si el midazolam es administrado durante periodos de tiempo prolongados puede acumularse. Esto se observa principalmente en pacientes críticos obesos, con hipoalbuminemia o insuficiencia renal.

Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan la depresión respiratoria y la hipotensión. Ésta última se da fundamentalmente cuando el paciente presenta hipovolemia o cuando se administra a dosis elevadas, sobre todo tras la administración en *bolus* rápidos.

4.2.- Sedación con Propofol

El propofol o dispropofol, es un alquilfenol con propiedades sedantes e hipnóticas que carece de efecto analgésico. Aunque su mecanismo de acción no está perfectamente definido, su efecto anestésico es consecuencia de su interacción con un lugar alostérico para anestésicos generales en el receptor GABA_A, que facilita la apertura del canal de cloro. Su vida media es corta aunque el inicio de acción es rápido. No presenta problemas de acumulación cuando es administrado en infusión continua, aunque se ha determinado que el tiempo que tarda el paciente en despertarse desde que se interrumpe la infusión está relacionado con el tiempo de sedación⁴⁶. Tras el cese de la administración se recupera el nivel de conciencia en unos 10

minutos, lo que permite realizar evaluaciones frecuentes de la situación neurológica del paciente y ejercer un buen control sobre el nivel de sedación.

La vía principal de su metabolismo es hepática. Sin embargo, se ha observado un aclaramiento del fármaco mayor que el flujo hepático, lo que obliga a pensar que existe, además, una vía metabólica desconocida; por este motivo, en pacientes con insuficiencia hepática la duración de acción del fármaco sigue siendo corta. La insuficiencia renal no altera la cinética de este agente sedante.

Es necesario controlar el perfil lipídico sanguíneo cuando se está administrando propofol, ya que la emulsión que vehiculiza el fármaco es fosfolípídica. Por este motivo, hay que ajustar el aporte calórico al pautar la nutrición del paciente.

Debido a su liposolubilidad, tiende a acumularse en pacientes obesos, por lo que el ajuste de dosis debe realizarse de acuerdo con el peso ideal.

Entre los efectos secundarios que puede presentar el propofol se encuentra el de la inducción de hipotensión por reducción de las resistencias vasculares periféricas sin modificar el gasto cardiaco. Esto ocurre con más frecuencia tras la administración en *bolus*, en pacientes hipovolémicos o con inestabilidad hemodinámica. Además, produce una profunda depresión respiratoria y bradicardia por depresión del reflejo barorreceptor, concretamente durante la inducción (efecto que es potenciado por los opiáceos), y disminuye la presión intracraneal y la presión intraocular⁴⁷.

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento prolongado con propofol tiende a asociarse con un incremento progresivo de los lípidos, especialmente de los triglicéridos. Este efecto revierte de forma rápida tras el cese de la administración del sedante.

En el caso de utilización de dosis elevadas (>5 mg/Kg/h durante más de 48 horas) puede desarrollarse el denominado “síndrome de infusión de propofol”, asociado a una elevada mortalidad, caracterizada por arritmias, shock cardiogénico, acidosis metabólica, hiperpotasemia, fracaso renal y rabdiomiólisis⁴⁸.

4.3.- Sedación con otros Fármacos

Barbitúricos: son fármacos derivados del ácido barbitúrico. El más utilizado en el paciente crítico es el Tiopental. Actúan deprimiendo de forma reversible la actividad de todos los tejidos excitables, pero, en particular, el tejido nervioso. Producen hipotensión cuando son administrados en *bolus* y depresión miocárdica. Además predisponen a la infección y al íleo paralítico, por lo que se desaconseja su uso para la sedación de rutina en los pacientes críticos. Su utilización en estos pacientes queda reducida al tratamiento del estatus convulsivo y de la hipertensión intracraneal refractaria.

Ketamina: a pesar de existir estudios sobre su uso en infusión continua en sedación del paciente crítico con estabilidad hemodinámica⁴⁹, no se aconseja su empleo rutinario para sedación prolongada por sus efectos secundarios.

Remifentanilo: aunque en su ficha técnica sólo se refleja su indicación para sedación hasta un máximo de 72 horas, en la actualidad se cuenta con evidencia científica de su utilización en sedación prolongada hasta 10 días⁵⁰. Sus propiedades farmacocinéticas hacen que sea un buen agente para su utilización en sedaciones secuenciales y dinámicas, que se detallan más adelante.

4.4.- Gases Anestésicos en la Unidad de Cuidados Intensivos

Su utilización en las UCI es excepcional y está casi siempre asociada al estado asmático⁵¹. En el momento actual, la utilización de gases anestésicos en el broncoespasmo severo, debe reservarse exclusivamente para aquellos casos que no respondan al tratamiento convencional.

Entre los gases más utilizados en las UCIs destacan el halotano, el enflurano y el isoflurano. La mayoría de los pacientes mejora de forma inmediata (a los 10-30 minutos), con reducción de las presiones respiratorias y descenso de la presión parcial de dióxido de carbono.

Entre sus limitaciones se encuentran:

Su administración requiere de un ventilador de anestesia con circuito cerrado. Estos ventiladores no tienen las mismas capacidades de flujo que los ventiladores de intensivos; no en vano, hay descritos problemas en la ventilación por esta causa⁵².

No se conoce bien cuál es el gas de elección, ya que se han descrito fracasos con enflurano con buena respuesta a halotano, gas que por sus efectos secundarios ha sido desplazado de la práctica clínica habitual⁵³.

Estos gases no están exentos de efectos secundarios como la hipotensión, la reducción del gasto cardiaco, las arritmias, la disminución de la tasa de filtración glomerular, etc. Existen otros, mucho menos frecuentes, que destacan por su gravedad: hepatitis por halotano y encefalopatía por bromuro (producto del metabolismo del halotano).

La utilización de gases anestésicos se ha vinculado con el deterioro cognitivo e incluso con casos de apoptosis y de depósito de amiloide en el sistema nervioso central⁵⁴. Por tanto, antes de generalizar su uso de forma prolongada, es necesario conocer mejor ese potencial de afectación sobre el paciente tratado.

5.- COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA SEDACIÓN PROLONGADA

En el momento de iniciar una sedación prolongada no sólo hay que considerar los efectos secundarios asociados a los agentes sedantes, sino también las características fisiopatológicas del paciente crítico: fallo de uno o varios órganos, fluctuaciones en el volumen de distribución, alto índice de aparición de interacciones farmacológicas, etc., ya que éstos pueden alterar el comportamiento de los fármacos empleados.

Entre los factores que hay que controlar en la sedación prolongada del paciente crítico se encuentran:

5.1.- Infrasedación

La sedación insuficiente deja al paciente desprotegido ante los elevados niveles de ansiedad y estrés generados por la propia patología de base y las continuas maniobras terapéuticas y diagnósticas realizadas en las Unidades de Cuidados Intensivos. El paciente con sedación insuficiente sufre miedo, ansiedad, trastornos del sueño, desorientación y agitación, lo que generalmente va asociado a un peor pronóstico⁵⁵. Esto puede implicar un incremento del riesgo por retirada de dispositivos, por parte del paciente.

Además, el hecho de que se encuentre en un nivel de sedación por debajo del óptimo, hace que aumente el consumo de oxígeno, la actividad del sistema autónomo y el trabajo miocárdico. Todos estos efectos son especialmente perjudiciales en determinados pacientes críticos, como son los afectados por un traumatismo craneoencefálico, insuficiencia respiratoria grave o shock.

5.2.- Tolerancia

Se define como la necesidad por parte de un mismo paciente de dosis progresivamente mayores de sedantes y analgésicos para conseguir los mismos resultados de sedoanalgesia. Este efecto se relaciona con la disminución del número de receptores en la célula (*down-regulation*). La aparición de tolerancia se traduce en el aumento del riesgo de complicaciones asociadas al empleo de dosis elevadas de sedantes.

5.3.- Sobresedación

Responde al empleo de dosis de sedante o de combinaciones de sedantes que llevan al paciente a niveles de sedación superiores a los deseados. Se asocia a una prolongación de la ventilación mecánica y, por lo tanto, a un aumento de la incidencia de neumonía asociada a la misma, mayor presencia de barotraumas, hemorragias digestivas altas, bacteriemias, trombosis venosas profundas, colestasis y sinusitis⁵⁶. Además, la sobresedación provoca que se demore la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, con el consiguiente aumento de consumo de los recursos sanitarios y una mayor dificultad para valorar el estado neurológico.

Los pacientes con niveles de sedación por encima de los óptimos suelen presentar, además, alteraciones del sueño, pesadillas y delirios paranoides, con secuelas psicológicas graves, como el estrés postraumático, lo que se relaciona con una peor calidad de vida relacionada con la salud⁵⁷.

5.4.- Deprivación

Al igual que sucede con otros grupos de fármacos, la retirada de la sedoanalgesia puede hacer que los pacientes desarrollen síntomas de deprivación. No es posible predecir a partir de qué dosis o cuál es el periodo mínimo de administración tras el que aparecen los síntomas, pero se ha determinado que en la mayoría de los casos se han administrado dosis altas de sedantes durante al menos 3-5 días. Se ha descrito una incidencia de síntomas de deprivación entre el 20% y el 80%, en los pacientes sometidos a sedoanalgesia prolongada⁵⁸.

Los síntomas de la deprivación son muy fluctuantes en función del fármaco empleado, la edad del paciente, la función cognitiva y el cuadro clínico general. Así, en lo que se refiere a las benzodiazepinas, aparecen insomnio, ansiedad, agitación, cefalea, alteración del estado de ánimo, náuseas, astenia, delirio e, incluso, convulsiones. Se ha visto también que el empleo de opiáceos asociado a benzodiazepinas puede aumentar el riesgo de desarrollar deprivación⁵⁹. En cuanto al propofol, su deprivación no ha sido tan estudiada, aunque referencias aisladas indican que sus características son muy similares a las acaecidas con las benzodiazepinas⁶⁰.

La agitación asociada a la deprivación dificulta la realización de valoraciones diagnósticas, de procedimientos terapéuticos y pone en peligro la integridad física del paciente y del personal encargado de su cuidado. Es importante tener en cuenta, que antes de comenzar cualquier maniobra terapéutica, es fundamental descartar otras causas de delirio para evitar complicaciones posteriores.

Más atinado que centrarse en establecer pautas de tratamiento de los síntomas de la deprivación, es evitar su aparición, lo cual se consigue salvando la suspensión brusca de la pauta de benzodiazepinas y/u opiáceos. Se recomienda un descenso progresivo de la dosis de infusión en un 20–40 % diario, para continuar con un descenso del 10% cada 12-24 horas guiado por la respuesta clínica. Deben evitarse descensos de más del 10% en la dosis de

benzodiazepinas u opiáceos en aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir deprivación (los que han recibido dosis altas durante más de 7 días).⁶¹ Otra estrategia para evitar los síntomas puede ser el empleo de otros sedantes y analgésicos de vida media corta durante la sedación secuencial.

6.- TÉCNICAS PARA FACILITAR LA SEDACIÓN PROLONGADA

Se ha señalado previamente que la idiosincrasia de los pacientes ingresados en una UCI y las características intrínsecas de los fármacos empleados, hacen que la sedación prolongada tenga que estar perfectamente adaptada a cada situación. Para ello se cuenta con varias estrategias:

6.1.- Monitorización

Los principales objetivos de la monitorización son: evitar una sedación excesiva (que llevaría a la acumulación de fármaco) y conseguir una sedación suficiente y lo más uniforme posible. El seguimiento del grado de sedación y analgesia del paciente es fundamental para conseguir una estrategia de sedación adecuada y evitar las complicaciones asociadas a su implementación.

Se ha descrito una disminución en la incidencia de agitación y dolor de un 33% y un 66%, respectivamente, tras la monitorización de la sedación y la analgesia con escalas validadas como la *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) y la *numeric rating scale*. También se ha evidenciado una disminución en el tiempo de ventilación mecánica y en la tasa de infección nosocomial con la utilización de estas escalas. Su importancia no sólo radica en que se puede subir la dosis de analgésicos y sedantes para que el paciente esté confortable, sino que también permite ajustes a la baja si el paciente no se encuentra ansioso ni tiene dolor⁶².

El grupo de trabajo de Sedación y Analgesia de la SEMICYUC recomienda para el paciente consciente la utilización de las escalas analógica visual, verbal numérica y RASS, como evaluación subjetiva de analgesia y sedación, respectivamente. En pacientes que no pueden

comunicarse la escala recomendada para hacer seguimiento de la intensidad del dolor es la de Campbell. La utilización reciente de instrumentos que facilitan una valoración objetiva del nivel del estado cerebral (índice biespectral) ofrece un escenario muy prometedor³⁶.

6.2.- Protocolos

Si valoramos los beneficios de la utilización de protocolos de sedoanalgesia en pacientes intubados frente a la administración de sedantes a juicio (subjetivo) del clínico responsable, observamos: una disminución sustancial en el tiempo de ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria; una reducción de la duración de administración continua de sedantes, de la estancia en la UCI y en el hospital, y de la necesidad de traqueotomías. Otros estudios han evidenciado que el uso de protocolos de sedoanalgesia también reduce la morbimortalidad del paciente crítico⁶³.

Debe tenerse en cuenta que un protocolo de sedación ha de estar adaptado a la casuística de cada UCI, es decir: medios técnicos, recursos humanos disponibles, volumen de actividad y distribución de ésta a lo largo del día. Asimismo, la instauración de un protocolo de sedoanalgesia no ha de ser óbice para que, habiendo analizado las circunstancias de cada paciente, se pueda, en un determinado momento, individualizar la pauta de administración de hipnóticos y analgésicos.

6.3.- Interrupción Diaria de la Sedación

Esta estrategia consiste en la suspensión de la infusión de la sedoanalgesia seguida de la vigilancia precisa del nivel de sedación del paciente hasta que éste obedezca órdenes. En caso de que su estado clínico requiera la continuación de la sedación, se volverá a instaurar ésta, pero a un nivel inferior del que tenía en el momento de la suspensión, y en función del objetivo de sedación deseado. En aquellas situaciones en las que, debido a la agitación del paciente, sea necesario reinstaurar de forma inminente la sedación, se hará mediante *bolus* de rescate.

En un estudio en el que participaron 128 adultos intubados, se observó que en el grupo en que se había empleado la estrategia de interrupción diaria de la sedoanalgesia (grupo de intervención) se lograba reducir los tiempos de ventilación mecánica y de estancia en la UCI con respecto al grupo control. En este último grupo, se había interrumpido la sedación exclusivamente bajo el criterio de los facultativos según las necesidades individuales de cada paciente⁶⁴.

Ha de tenerse en consideración que existen muchos factores clínicos que limitan el uso de esta estrategia. No podrá aplicarse en pacientes con hipertensión endocraneal, estatus epiléptico, psicosis aguda, hipoxia grave, limitación del esfuerzo terapéutico o que estén en tratamiento con bloqueantes neuromusculares.

Al igual que en las estrategias antes comentadas, la valoración previa de las infraestructuras con que cuenta la Unidad de Cuidados Intensivos, así como la dotación de personal, es totalmente imprescindible para determinar si es viable la implementación del procedimiento de interrupción diaria de la sedación.

6.4.- Sedación Secuencial

El uso de la sedación secuencial está indicado en las fases iniciales de la atención al paciente crítico o cuando ya se pretende despertarlo en previsión de su extubación. Esta estrategia consiste en la sustitución de agentes sedantes con mayor poder acumulativo por otros de vida media más corta, con dos fines fundamentales: mitigar o incluso prevenir la aparición de privación y disminuir la acumulación de sedantes en el organismo.

En un estudio en el que participaron 26 pacientes quirúrgicos intubados durante al menos tres días, se observó que el tiempo transcurrido desde la interrupción de la sedación hasta la extubación, fue menor en el grupo sedado con dos agentes (midazolam con sustitución por propofol 24 horas antes de la extubación) que en el grupo sedado sólo con midazolam. Sin embargo, no pudieron determinarse diferencias en el tiempo total de sedación, el tiempo de intubación o la estancia en la UCI. Además, el índice de pacientes que sufrió agitación fue un 46% menor en el grupo en que se aplicó la sedación secuencial⁶⁵.

6.5.- Sedación Dinámica

El objetivo de esta estrategia es facilitar la conexión del paciente con el medio, disminuir la cantidad de sedación administrada y evitar los fenómenos de tolerancia y privación. Se fundamenta en la programación de diferentes grados de intensidad de sedación en función de la circunstancia en la que se encuentre el paciente. Así por ejemplo, se buscará una sedación más profunda en el momento de la inducción, cuando se estén llevando a cabo cuidados de enfermería o durante el descanso nocturno. Por el contrario, se perseguirá una sedación más superficial durante la exploración médica y durante la visita familiar, con el fin de asegurar un mejor contacto con el entorno y optimizar el nivel de analgesia y de confort.

La aplicación de una correcta sedación y analgesia que le permita al paciente procesar de forma consciente los recuerdos de su estancia en la UCI, garantizará su mejor recuperación psicológica una vez salga de ella³⁶. Por el contrario, la falta de recuerdos sobre su estancia en la UCI se asocia a una mayor incidencia del síndrome de estrés postraumático, con un aumento de la morbilidad y con peor calidad de vida⁶⁶. Por ello, se debe tener en cuenta que la génesis de la memoria está influida por múltiples factores, algunos relacionados con la propia patología de base del paciente (encefalopatía o delirio), otros específicos de cada uno (como la edad) y otros relacionados con la pauta de tratamiento llevada a cabo durante su estancia en la UCI.

6.6.- Analgosedación

En los últimos años, en contraposición con lo que ocurría en las décadas de los ochenta y los noventa, el concepto que prevalece en el binomio sedación-analgésia es este último. Es decir, el hipnótico se añade si el paciente lo necesita, pero siempre que se haya alcanzado previamente la correcta analgesia y tras haber tratado con anterioridad factores potencialmente reversibles de su ansiedad.

Un estudio que comparó la sedoanalgesia basada en hipnóticos con la fundamentada en analgésicos, evidenció que la segunda se asoció con un nivel de sedación satisfactorio en más pacientes. Además, casi el 40% de los pacientes tratados de base con el analgésico (remifentanilo), no precisó ningún hipnótico para estar adecuadamente sedado; y los que lo

necesitaron lo hicieron en dosis inferiores a las del otro grupo (tratados inicialmente con midazolam o propofol)⁶⁷.

7.- ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA SEDACIÓN DIFÍCIL

En el contexto que nos ocupa, definimos sedación difícil como toda aquella situación en la que el paciente sometido a ventilación mecánica precisa dosis de sedantes mayores de lo habitual para conseguir el nivel de sedación requerido, o cuando aparecen problemas derivados del descenso de la dosis de los fármacos administrados. Se han de incluir aquí, por tanto, los fenómenos de fracaso terapéutico precoz, tolerancia y deprivación⁶⁸. Estas circunstancias generan respuestas del organismo (hemodinámicas, endocrinas o metabólicas) que pueden aumentar la morbimortalidad del paciente crítico. Además, prolongan el tiempo en que se requiere soporte ventilatorio, lo que implica tener que incrementar o reinstaurar la dosis de sedantes⁶⁸.

7.1.- Causas de la Sedación Difícil

La obtención de efectos predecibles en los fármacos se fundamenta en su utilización dentro del rango terapéutico; es decir, por encima de la dosis mínima, bajo la cual no se obtiene el efecto deseado, y por debajo de la dosis máxima, a partir de la cual las posibilidades de producir toxicidad en el paciente son muy elevadas.

Los agentes sedantes, al igual que ocurre con cualquier otro fármaco, no permanecen ajenos al fracaso terapéutico; se estima que su índice de efectividad se encuentra entre el 25% y el 60% de los pacientes tratados⁶⁹.

En el caso de los sedantes, la gran variabilidad interpersonal, conlleva que sea muy complejo determinar cuál es la dosis necesaria para conseguir el mismo efecto en los distintos pacientes. Dicho nivel de sedación debería obtenerse idealmente con la mínima dosis efectiva, la cual, por las razones antes citadas, debe estar estrechamente controlada. Estas diferencias pueden justificarse por dos factores:

- Tolerancia primaria: debida a factores metabólicos de origen genético o adquirido, o por consumo previo de benzodiazepinas, psicotropos, alcohol u otros tóxicos.
- Alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas: como consecuencia de la situación crítica del paciente, pueden producirse modificaciones notorias en su patología que conlleven a una variación del comportamiento del fármaco. Entre ellas, destacan el aumento en el volumen de distribución, cambios en la concentración de proteínas plasmáticas, cambios en el metabolismo del sistema P450 y aumento en el aclaramiento de los sedantes debido a un mayor gasto cardiaco⁷⁰.

7.2.- Fracaso Terapéutico al Propofol: Definición e Incidencia

Existe una gran variabilidad de criterios entre los diferentes autores para determinar cuál debe ser la dosis ideal para la administración de propofol en perfusión continua. La mayoría de los estudios publicados muestran que la dosis media de propofol necesaria para la sedación de pacientes críticos oscila entre 1,5 y 3 mg/Kg/hora⁷¹. En estudios realizados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas publicados en revistas internacionales, la dosis media sugerida oscilaba entre 2,1 y 3,6 mg/Kg/hora⁷². En cambio en Francia, la dosis empleada en el 75% de los pacientes sedados con propofol fue menor de 2,4 mg/Kg/hora⁷³.

La administración de propofol en altas dosis puede producir toxicidad; ésta ha sido descrita como “síndrome de infusión al propofol” y se caracteriza por la aparición de fallo miocárdico, trastornos de la conducción y del ritmo ventricular, acidosis láctica progresiva y, en algún caso, hipertrigliceridemia y rabdiomiólisis⁷⁴. Aunque inicialmente fue descrito en sedaciones pediátricas, con posterioridad un estudio lo detectó en pacientes adultos, asociado a dosis de mantenimiento superiores a 5 mg/Kg/hora⁴⁸. Estudios posteriores publicados han coincidido en que los síntomas propios del “síndrome de infusión al propofol” aparecen por encima de la dosis mencionada⁷⁵. Junto con la administración de dosis elevadas de propofol, se han identificado otra serie de factores que pueden influir en el desarrollo de este síndrome; como la sepsis, el empleo de dosis altas de catecolaminas y la alimentación con bajo aporte calórico en forma de glúcidos y exceso de grasas⁷⁴.

La emulsión lipídica en la que el fármaco es administrado hace que un elevado porcentaje de pacientes presente hipertrigliceridemia. Esta es, sin duda, otra clara limitación al uso del propofol. Es importante destacar que la solución de propofol al 2%, que es la de uso mayoritario en España, disminuye sensiblemente la aparición del problema. Debe considerarse que un 20% de los pacientes en los que se administra el fármaco en su formulación al 1%, presentan una hipertrigliceridemia que obliga a la suspensión de la infusión⁴⁶.

Por las razones expuestas, la SEMICYUC considera que no debería superarse la dosis de 4,5 mg/Kg/hora de propofol en la sedación del paciente crítico⁷⁶. Si se estimaran necesarias dosis superiores para alcanzar el grado de sedación deseado, deberá recurrirse a la administración concomitante de otros agentes, o al reemplazo del propofol.

7.3.- Fracaso Terapéutico al Midazolam: Definición e Incidencia

No se ha descrito una toxicidad directa del midazolam, motivo por el cual no se emplea el concepto de dosis tóxica. Sin embargo, se han publicado distintos estudios que evidencian que a mayor dosificación, mayor probabilidad de que aparezcan efectos adversos. A pesar de esto, no existe un consenso entre los distintos autores para definir la dosis efectiva de midazolam que prevenga la aparición de efectos indeseados en el paciente crítico. Diferentes revisiones bibliográficas recomiendan dosis de 0,05, 0,1 ó 0,2 mg/Kg/hora⁷⁷. En estudios realizados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas se refleja que la dosis media de midazolam utilizada osciló entre los 0,14 y 0,19 mg/Kg/hora⁷⁸. En una revisión sobre prácticas habituales en las Unidades de Cuidados Intensivos en Francia se determinó que un 75% de los pacientes necesitó dosis menores de 0,11 mg/Kg/hora⁷³.

Uno de los problemas que puede surgir tras la administración prolongada de midazolam es el aumento del tiempo que el paciente necesita para despertar tras la suspensión de su perfusión. Así, los resultados de un estudio revelaron que el 50% de los pacientes que recibieron más de 0,29 mg/Kg/hora, necesitó más de 24 horas para despertar tras la suspensión de la sedación⁷⁹.

Otra complicación frecuente relacionada con el empleo de dosis elevadas es el desarrollo de delirio en el paciente crítico.

Estas dos dificultades, han llevado a acuñar el término “síndrome de infusión al midazolam”. Se caracteriza por retraso en el despertar, prolongación del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en la UCI y cuadros de deprivación⁸⁰. Además, la tolerancia se presenta en un alto número de pacientes (entre el 25% y el 33%)⁸¹.

Haciendo una valoración de los diferentes estudios, el grupo de trabajo de la SEMICYUC considera que no se debería superar la dosis de 0,25 mg/Kg/hora de midazolam en la sedación del paciente crítico. Se sugiere la combinación con otros sedantes o la sustitución del midazolam por otro agente, en caso de estimarse que la dosis necesaria para alcanzar el nivel de sedación óptimo fuera mayor que la recomendada⁶⁸.

7.4.- Estrategia de Manejo de la Sedación Difícil

Antes de la determinación de la pauta de tratamiento a seguir, es necesario tener en cuenta dos premisas: garantizar la analgesia y reevaluar las necesidades de sedación.

7.4.1.- Garantizar la Analgesia

Aunque todos los pacientes deben tener un control adecuado del dolor, en diferentes estudios se ha evidenciado que no se pautan analgésicos hasta en un 30% de los que reciben sedación durante la ventilación mecánica⁸². Como se ha comentado anteriormente, el dolor no controlado puede producir agitación y hacer que la pauta de sedación fracase. Por tanto, antes de valorar el protocolo de sedación debe descartarse la presencia de dolor y garantizar una analgesia suficiente.

7.4.2.- Reevaluar las Necesidades de Sedación

Ante un paciente desadaptado al respirador, debemos distinguir si está profundamente sedado o infrasedado. En el primer caso, una vez asegurado el mejor modo ventilatorio tolerado, el paciente no necesita más sedación, sino la administración de bloqueantes neuromusculares. Si nos encontramos ante un paciente infrasedado, habrá que establecer una estrategia de control de la sedación difícil⁶⁸.

7.4.3.- Control de la Sedación Difícil

En función del tipo de paciente de que se trate, de su patología de base, de sus condiciones físicas, de la evolución de su enfermedad y del objetivo a corto plazo en la estrategia de sedoanalgesia, existen varias alternativas para el control de esta situación:

- Cambio o asociación de sedantes: la combinación de sedantes tiene efecto sinérgico y con ello se consigue que se disminuya la dosis que se administraría de cada uno de los agentes individualmente. Es importante considerar que la introducción de un segundo fármaco debe hacerse manteniendo la estrategia de sedación iniciada. Así, por ejemplo, si el fármaco elegido en primera instancia hubiera sido el midazolam, en previsión de una sedación larga o por inestabilidad hemodinámica, debe mantenerse éste como base, aunque se añada otro segundo agente a la dosis mínima eficaz.

- Introducción de α_2 -agonistas: los fármacos más empleados son la clonidina y la dexmedetomidina. Su uso más habitual es el control de la deprivación en pacientes alcohólicos y toxicómanos. Su acción farmacológica se basa en disminuir la eferencia simpática y la actividad noradrenérgica, contrarrestando la hiperactividad simpática propia de los cuadros de tolerancia y deprivación⁸³.

No se encuentra comercializado en España ninguno de estos fármacos en su formulación parenteral, siendo la única forma de obtenerlos la preparación galénica. La clonidina se comercializa en Alemania, donde su uso en las Unidades de Cuidados Intensivos está muy difundido; así, hasta el 33% de pacientes ventilados en ese país recibe clonidina intravenosa. Las limitaciones de su uso radican en el desarrollo de inestabilidad hemodinámica, bradicardia o bloqueos cardiacos. Durante su administración se debe vigilar la presión arterial y la frecuencia cardíaca, modificando la dosis en función de las necesidades⁸³. En los pacientes que no presentan intolerancia digestiva, supone una buena alternativa la administración oral o por sonda nasogástrica.

- Otras estrategias:

- En caso de encontrarnos ante una situación donde tenga presencia el delirio no relacionado con la deprivación, el fármaco más recomendado es el haloperidol. Su uso puede provocar

alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma, por lo tanto esta circunstancia debe vigilarse periódicamente.

- Otra alternativa es la introducción de remifentanilo con disminución gradual del fármaco inefectivo. Se emplea cuando se prevé la extubación precoz y el paciente no ha recibido propofol o midazolam durante más de una semana⁸⁴.

- Ante el fracaso de todas las medidas anteriores, puede convertirse en la única alternativa posible la administración intravenosa de barbitúricos a la menor dosis posible.

8.- MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN

Este proceso es clave para poder identificar y corregir situaciones de sobre o infrasedación. La primera es mucho más frecuente, lo que se debe, entre otros factores, a la actitud y las creencias del personal ante el sufrimiento de un paciente en estado crítico y el conocimiento de los factores deletéreos de la infrasedación. Además, resulta más ventajoso controlar a un paciente excesivamente sedado que a uno ventilado y despierto⁸⁵.

Ya se ha comentado en secciones anteriores que el exceso de sedación puede conducir a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes críticos. La sobrededación produce retrasos en el despertar, prolonga el tiempo de ventilación mecánica y, por tanto, el aumento de las complicaciones asociadas, como la neumonía⁸⁶. Adicionalmente, impide que se puedan realizar exploraciones neurológicas, lo que conlleva la realización de un mayor número de pruebas diagnósticas, con el consiguiente riesgo y coste asociados⁶⁴.

8.1.- Instrumentos de Control de la Sedación

El uso de instrumentos validados de control de la sedoanalgesia en las Unidades de Cuidados Intensivos puede mejorar las prácticas, reducir el tiempo de ventilación mecánica, disminuir la morbimortalidad y ayudar a optimizar los recursos⁸⁷.

Existen dos grupos de métodos para el control de la profundidad de la sedación: métodos subjetivos (escalas de sedación) y métodos objetivos.

8.1.1.- Métodos Subjetivos: Escalas de Sedación

De forma genérica se puede afirmar que todas las escalas de sedación incluyen la gradación del nivel de conciencia ante distinta intensidad de estímulos. Algunas son algo más completas e incluyen también parámetros de tolerancia a la ventilación mecánica y de evaluación de la agitación del paciente.

El denominador común de todas las escalas publicadas es que son simples para la medición, logran reproducibilidad intra e inter observador y permiten discriminar los diferentes niveles de sedación⁸⁸.

A continuación se describen tres escalas, que han sido seleccionadas por encontrarse dentro de las que tienen mayor difusión y un mayor uso en estudios controlados sobre sedoanalgesia en pacientes críticos. Sin embargo, no existen estudios que permitan evidenciar la superioridad de ninguna de ellas⁴⁹.

- Escala de Ramsay: fue descrita en el año 1974 por el autor que le da nombre. Años más tarde sería validada para pacientes críticos. Es la más utilizada y el patrón de referencia para validar nuevas escalas u otros métodos de valoración objetiva. Tiene buena correlación intra e interobservador.

Esta escala ordena los niveles de sedación en seis grados (Tabla 1), correspondiendo tres a sedación ligera y los otros tres a niveles de mayor profundidad. El inconveniente que presenta es que determinadas situaciones son susceptibles de clasificarse en dos niveles. Así, un paciente en un nivel 4 (paciente dormido con respuestas a estímulos auditivos intensos) también puede estar en un nivel 1 (paciente agitado)⁸⁹.

Gracias a la incorporación de esta escala de medición, se ha conseguido un mejor ajuste de los sedantes y por lo tanto se ha logrado una disminución del tiempo de ventilación mecánica, del número de traqueotomías y de la estancia en las UCI, con la consiguiente disminución de los costes asociados⁹⁰.

Tabla 1. Escala de sedación de Ramsay. Adaptada de Hansen-Flaschen et al⁸⁹.

Puntuación	Características
1	Paciente ansioso, agitado.
2	Paciente colaborador, orientado y tranquilo.
3	Paciente dormido, que obedece órdenes.
4	Paciente dormido, con respuestas a estímulos auditivos intensos.
5	Paciente dormido, con respuestas mínimas a estímulos
6	Paciente dormido, sin respuesta a estímulos.

- Sedation-agitation scale: fue la primera escala validada para su utilización en pacientes críticos. Fue descrita por Riker et al en 1994 con el fin de evaluar la eficacia del uso del haloperidol⁹¹.

Su principal ventaja con respecto a la escala de Ramsay, es que gradúa la presencia de agitación en tres niveles (Tabla 2). Además es de fácil aprendizaje, independientemente de la experiencia en el uso de este tipo de escalas.

Tabla 2. Escala de sedación-agitación de Riker. Adaptada de Riker et al ⁹¹.

Puntuación	Respuesta	Características
7	Agitación peligrosa	Agitación peligrosa, peligro de retirada de catéteres, tubos, etc.
6	Muy agitado	Muy agitado, muerde el tubo, requiere sujeción mecánica.
5	Agitado	Agitado, se calma con instrucciones verbales.
4	Tranquilo y Cooperador	Tranquilo y colaborador.
3	Sedado	Sedado, despierta al estímulo auditivo intenso.
2	Muy Sedado	Muy sedado, despierta ante estímulos físicos, no responde a instrucciones verbales.
1	Arreactivo	Excesivamente sedado, sin respuesta a estímulos intensos.

- Richmond agitation scale: fue descrita por Sessler *et al* ⁹². En su elaboración participaron todos los grupos de profesionales implicados en el cuidado de los pacientes críticos (facultativos, personal de enfermería). Su uso ha sido validado tanto en pacientes ventilados como en los no ventilados y es la única escala que se ha estudiado de forma específica para evaluar los cambios de sedación a lo largo del tiempo⁹³. Presenta una graduación de 10 puntos (Tabla 3), de rápida aceptabilidad y fácil aprendizaje, ya que los valores positivos indican agitación y los valores negativos son empleados para analizar la sedación. Tiene la ventaja de separar la estimulación física de la verbal y graduar el nivel según la intensidad del estímulo. Es la escala que ofrece más información tanto en la fase agitada como en la de sedación.

Tabla 3. Escala de agitación-sedación de Richmond. Adaptada de Sessler et al ⁹².

Puntuación	Denominación	Características
4	Combativo	Ansioso, violento.
3	Muy agitado	Intenta retirarse los catéteres, el tubo oro-traqueal, etc.
2	Agitado	Movimientos frecuentes, lucha con el respirador.
1	Inquieto	Inquieto, pero sin conducta violenta ni movimientos excesivos.
0	Alerta y Tranquilo	
-1	Adormilado	Despierta con la voz, mantiene los ojos abiertos más de 10 segundos.
-2	Sedación ligera	Despierta a la voz, no mantiene los ojos abiertos más de 10 segundos.
-3	Sedación moderada	Se mueve y abre los ojos a la llamada, no dirige la mirada.
-4	Sedación profunda	No responde a la voz, abre los ojos a la estimulación física.
-5	Sedación muy profunda	No hay respuesta a la estimulación física.

- Otras escalas: La escala de Cook y Palma⁹⁴, incluye parámetros de respiración y de capacidad para toser, por lo que es de gran utilidad en los procesos de valoración de extubación. Existen otras escalas que también aportan información de alto valor para las UCI, como la de Bruselas o la de Vancouver.

Lo realmente importante para una Unidad de Cuidados Intensivos, más allá de determinar qué escala es la potencialmente más adecuada, es contar con un protocolo de sedación. Con ello se conseguirá mantener a los pacientes mejor adaptados y unos resultados en los tratamientos significativamente superiores.

8.1.2.- Métodos Objetivos de Seguimiento de la Sedación

Con las escalas previamente descritas puede determinarse si el grado de sedación es suficiente, insuficiente o adecuado, pero presentan limitaciones para detectar cambios en los grados profundos de sedación. Entre ellas se encuentran que no son aplicables a pacientes en tratamiento con bloqueantes neuromusculares, que son valoraciones subjetivas (ponderan más la respuesta a estímulos dolorosos que la sedación en sí misma) y que, además, pueden interferir de modo determinante en el descanso del paciente.

Estos factores han llevado a estudiar la utilidad de distintos métodos de valoración objetiva, entre los que se encuentran los que han sido ampliamente utilizados en el ámbito anestésico, donde, por definición, el grado de sedación es siempre profundo. Entre estos métodos están la variabilidad del electrocardiograma, el tono del esfínter esofágico inferior, el electromiograma del músculo frontal, etc.

Sin embargo, los métodos de valoración objetiva más difundidos y ampliamente estudiados son los relacionados con la señal electroencefalográfica (EEG). La señal EEG se puede digitalizar, analizar y procesar para ser interpretada a pie de cama de forma inmediata. En la actualidad el método más extendido en los pacientes críticos es el análisis biespectral (BIS[®])⁹⁵. El BIS[®] analiza la señal EEG con respecto a parámetros de frecuencia, amplitud y grado de coherencia. Estas señales son analizadas, filtradas de artefactos, comparadas con una extensa base de datos de registro de pacientes en niveles distintos de profundidad anestésica y, por último, convertidas a una cifra que se correlaciona inversamente con los efectos sedantes de la mayoría de los agentes. El valor (que se encuentra entre 0 y 100) representa una medida directa del estado cerebral, no de la concentración de un fármaco, y reproduce la disminución de la actividad eléctrica, ya sea por el agente sedante o por cualquier otra causa que produzca disminución de la actividad metabólica (hipoglucemia, hipoxia, etc.).

Existen diversos estudios que evidencian una gran utilidad del BIS[®] en la monitorización de la sedación del paciente crítico⁹⁶, pero otros dudan de su aplicabilidad, ya que no encuentran correlación entre la profundidad de sedación medida con las escalas o con el sistema BIS[®]. Parece ser que todos los estudios donde se encuentra una baja correlación entre ambos sistemas de medición, han sido llevados a cabo en niveles de sedación ligeros, donde la señal EEG parece estar artefactada por la electromiográfica (EMG).

Las escalas de sedación son los instrumentos más útiles para la monitorización de la sedación ligera; en cambio en BIS[®] es más útil durante la sedación profunda, puesto que nos ofrece información de la profundidad conseguida⁹⁷.

9.- SEDACIÓN EN PROCEDIMIENTOS Y SITUACIONES ESPECIALES

Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, con frecuencia precisan de técnicas o tratamientos puntuales que obligan a la readaptación de los niveles de agentes sedantes y analgésicos. Entre estos procedimientos destacan los siguientes:

- Cardioversión eléctrica.
- Colocación de marcapasos y desfibriladores implantables.
- Ecocardiografía transesofágica en pacientes no colaboradores.
- Técnicas endoscópicas.
- Otros: curas cruentas, recambios extensos de apósitos, reducciones ortopédicas, drenaje torácico.

Tradicionalmente ha existido una colaboración interdisciplinar entre varias especialidades médicas para llevar a cabo este tipo de procedimientos; las políticas sanitarias actuales conminan a la contención de costes, por lo que se favorece que sea un único facultativo el responsable de todo el proceso⁹⁸.

10.- MIDAZOLAM

10.1.- Perfil Químico

Nombre químico: (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5a] [1,4] benzodiazepina

Fórmula molecular: $C_{18}H_{13}ClFN_3$

Peso molecular: 325,77 g/mol

Estructura química (Figura 1):

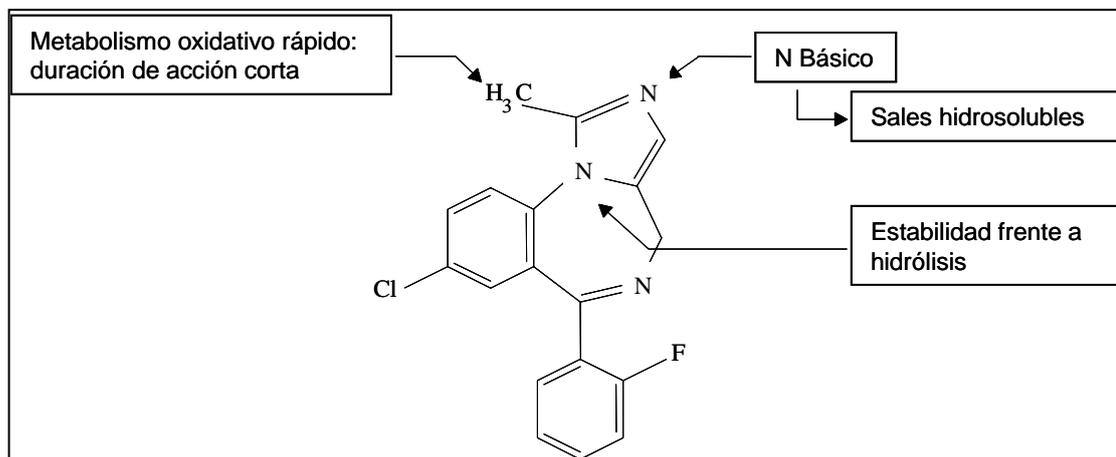


Figura 1. Estructura química del midazolam.

Propiedades químicas: El midazolam es un compuesto de la familia de las imidazobenzodiazepinas. El anillo imidazol en las posiciones 1 y 2 le proporciona unas propiedades que lo diferencian de las benzodiazepinas clásicas en tres aspectos fundamentales: es una sustancia básica, estable en solución acuosa y con un metabolismo muy rápido (Figura 1).

Gracias al Nitrógeno básico en posición 2, con un pKa de 6,15, el midazolam puede formar sales solubles en agua, como hidrocloreuro (Figura 2). A un pH de aproximadamente 3,5 se

pueden formar soluciones acuosas puras que son bien toleradas en administración intravenosa o intramuscular.

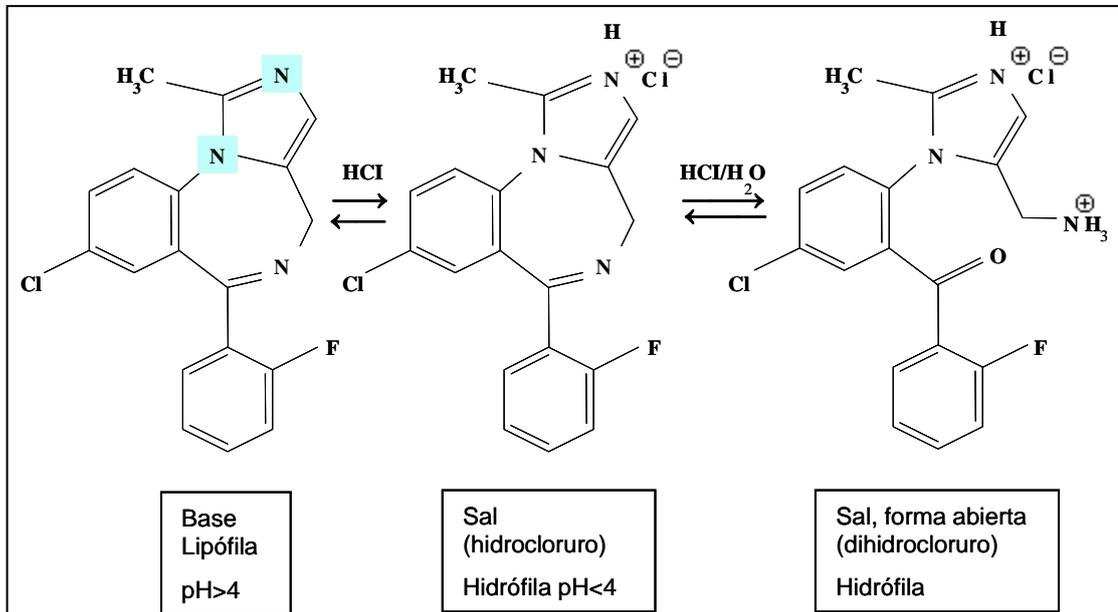


Figura 2. Midazolam: Formación de la sal soluble y reacción reversible de apertura del anillo de siete lados⁹⁹.

La solución de clorhidrato de midazolam, que es la que contienen los viales empleados en la clínica, tiene un pH de aproximadamente 3,3 y contiene un 80-85% de la forma ciclada y un 15-20% de la forma abierta. Inmediatamente después de la administración se neutraliza, con lo que la forma abierta se cicla convirtiéndose en midazolam.

La molécula en estado básico es lipófila; este es el motivo por el cual atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y puede ejercer su acción de forma rápida en el SNC.

El anillo imidazol le confiere una elevada estabilidad en solución acuosa, al contrario de lo que ocurre con otras benzodiazepinas (como diazepam) que, al no tener este anillo, son hidrolizadas. Asimismo, dicha estructura tiene un papel fundamental en su metabolismo.

10.2.- Mecanismo de Acción

Como otras benzodiazepinas, el midazolam modifica la afinidad del ácido gamma aminobutírico en los receptores GABA_A del SNC. Las benzodiazepinas se unen en lugares específicos de la membrana de la célula, que están separados pero adyacentes al receptor GABA_A. La unión del fármaco potencia la acción del neurotransmisor inhibitor GABA.

Entre las diferentes benzodiazepinas que se han desarrollado para uso clínico, se aprecian variaciones en sus propiedades ansiolítica, anticonvulsivante y sedante. De hecho, la diferencia en la duración de acción es lo que determina cuál será su indicación principal. Los aspectos clínicos que diferencian al midazolam del resto de fármacos en su categoría tienen que ver fundamentalmente con su farmacocinética, absorción, distribución y metabolismo.

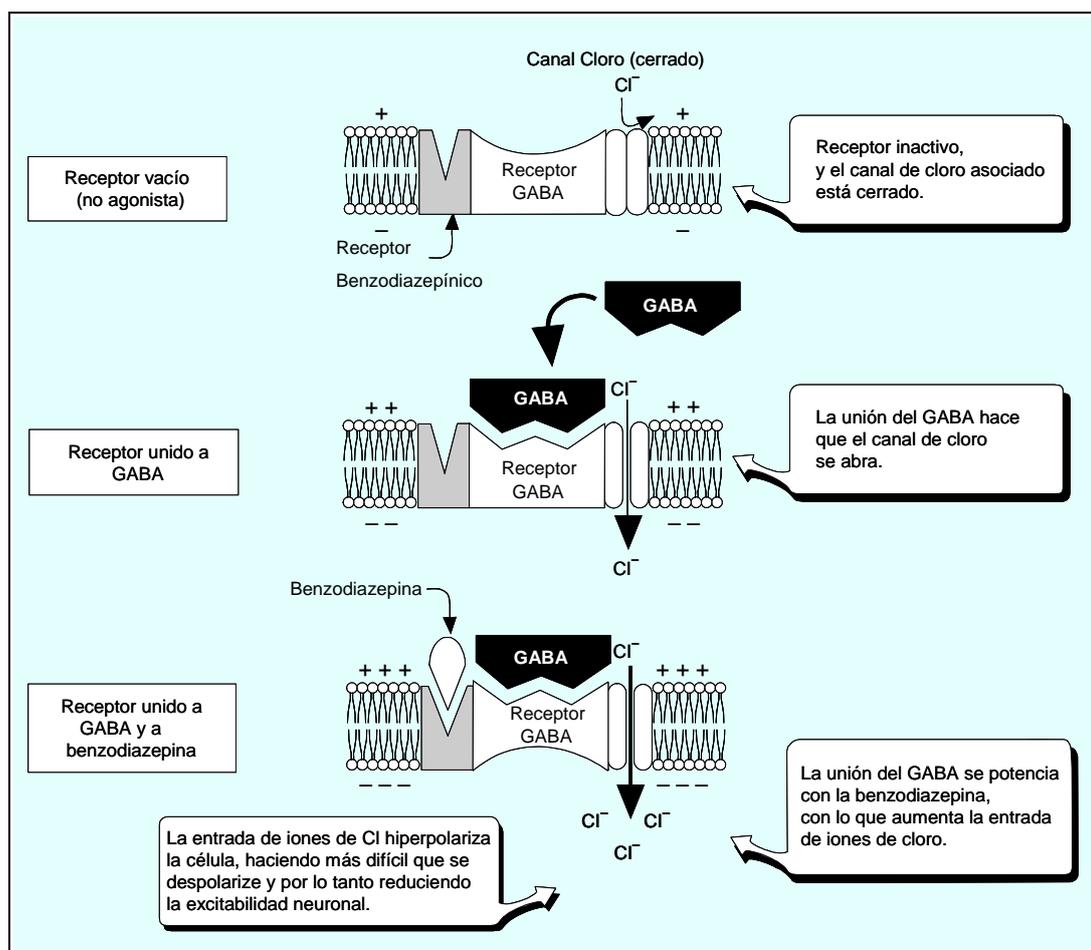


Figura 3: Mecanismo de acción de las benzodiazepinas¹⁰⁰.

10.3.- Distribución

El midazolam en circulación sistémica presenta un alto índice de unión a proteínas plasmáticas, en torno al 96-98%¹⁰¹. La porción de benzodiazepina no unida a proteínas es mayor en pacientes con fallo renal crónico y/o con cirrosis hepática^{102 103}.

El análisis de la distribución del midazolam entre las distintas fracciones proteicas revela que se une principalmente a albúmina. Cuando se administran triglicéridos por vía intravenosa, hecho frecuente en los pacientes en la UCI, no se produce acumulación de midazolam en las lipoproteínas¹⁰⁴.

10.4.- Biotransformación

El midazolam es rápidamente eliminado del organismo por hidroximetabolismo y posterior glucuronización siguiendo una pauta independiente de la vía de administración. Su anillo imidazólico hace que sea metabolizado de forma rápida por el citocromo P450 3A4.

En la Figura 4 se representa el metabolismo del midazolam. Por hidroxilación puede dar lugar a tres productos, pero el principal metabolito en plasma es el 1-Hidroximetil-midazolam (α -Hidroxi-midazolam). Este metabolito tiene acción farmacológica, pero no contribuye de forma significativa a su acción clínica, ya que en un periodo de 24 horas el 60-80% aparece como glucurónido en la orina. Los otros dos metabolitos (4-Hidroxi-midazolam y $\alpha,4$ -Hidroxi-midazolam) aparecen en mucha menor proporción. Referido a porcentajes, el α -Hidroxi-midazolam representa el 80% de la dosis administrada de midazolam, y los otros dos (4-Hidroxi-midazolam y $\alpha,4$ -Hidroxi-midazolam) constituyen no más de un 2-3%¹⁰⁵.

Todos los metabolitos son excretados por vía renal.

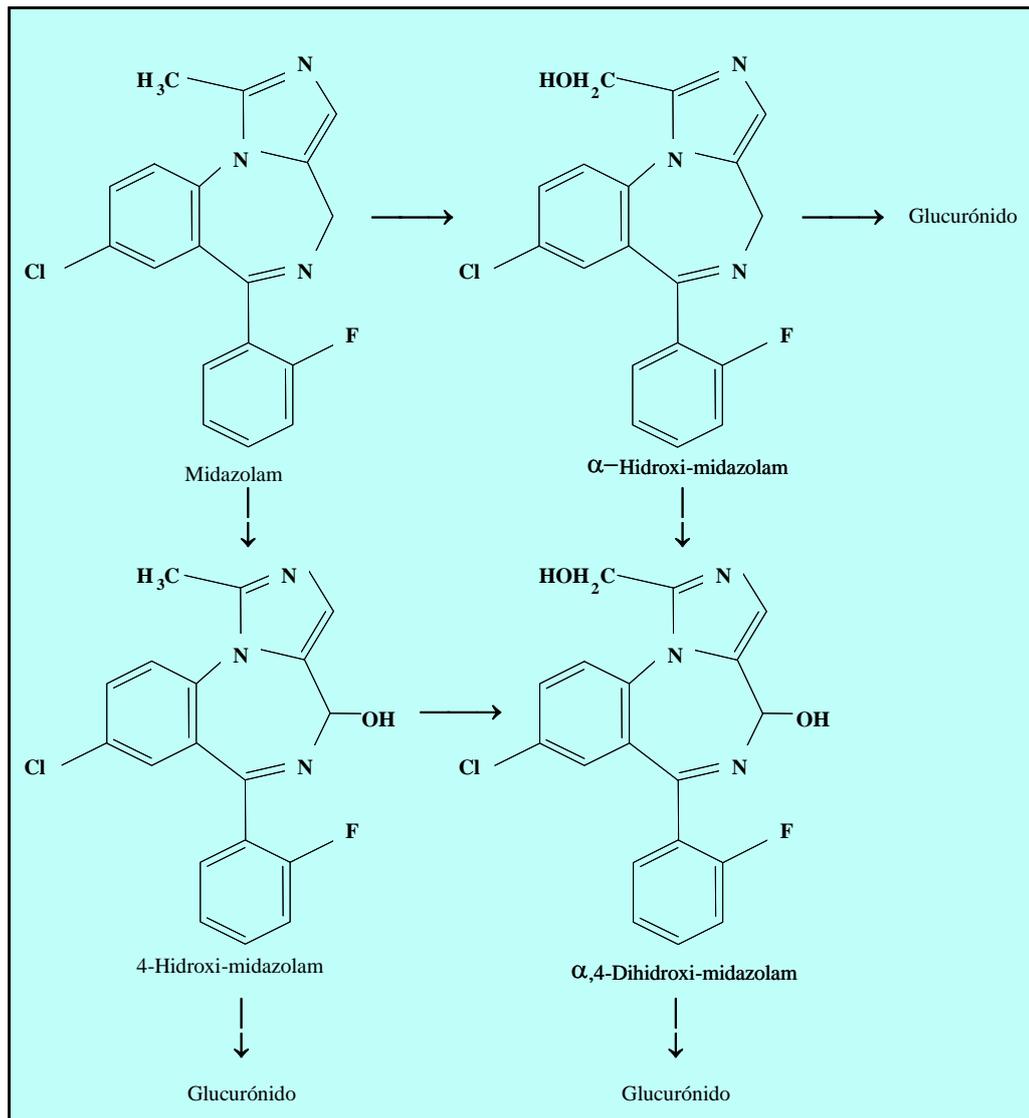


Figura 4: Midazolam y sus metabolitos⁹⁹.

10.5.- Farmacocinética

La farmacocinética describe la relación entre la dosis y la concentración de fármaco libre en el lugar de acción, así como la evolución de su concentración en el organismo. En la farmacocinética basada en la fisiología existen tres parámetros fundamentales: Volumen de distribución, Semivida y Aclaramiento.

- El Volumen de distribución (Vd) describe la relación entre la concentración del fármaco en el plasma y la cantidad presente en los tejidos del organismo. No es por tanto un “volumen” real, ya que representa el volumen del que debe disponerse para disolver la cantidad de fármaco presente en el organismo hasta obtener una concentración igual a la detectada en plasma.

El volumen de distribución del midazolam calculado en condiciones de estado estacionario (concentración en plasma constante) en adultos sanos es de 0,7–1,2 L/Kg de peso corporal¹⁰⁶.

- La Semivida ($t_{1/2}$) es el tiempo que transcurre hasta que la concentración plasmática de un fármaco en el organismo desciende a la mitad.

- El Aclaramiento (CL) es el parámetro que describe la eficiencia en la eliminación de un fármaco del organismo¹⁰⁷. Representa el volumen aparente de plasma depurado por unidad de tiempo.

En voluntarios sanos, la semivida de eliminación del midazolam se encuentra entre 1,5 y 2,5 horas y el aclaramiento plasmático en el rango de los 300 – 500 mL/min¹⁰⁶.

Tras la administración rápida de midazolam por vía IV (Figura 5), la concentración plasmática cae en el primer cuarto de hora a un 10-20% del valor original; a las dos horas, sólo está presente el 5% de la concentración inicial¹⁰⁸.

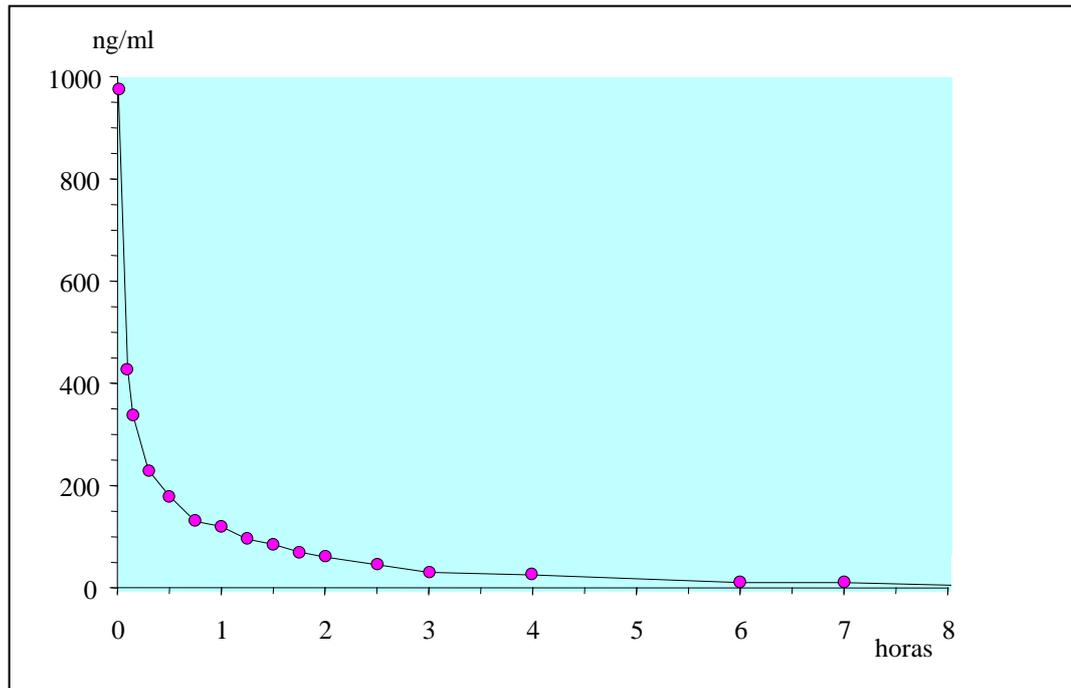


Figura 5: Concentración plasmática tras administración iv rápida de 0,15 mg de midazolam por kg de peso.

Cuando el midazolam es administrado por perfusión intravenosa sus parámetros cinéticos de eliminación no difieren de los correspondientes a la administración en *bolus*. Donde sí se aprecian diferencias farmacocinéticas es entre los distintos grupos de pacientes. Así, en adultos mayores de 60 años la semivida de eliminación puede verse aumentada hasta tres veces, y en enfermos que requieren sedación por tiempo prolongado en una UCI puede verse multiplicada por seis. La consecuencia es que estos pacientes, ante la misma intensidad de perfusión, presentan unos niveles plasmáticos de midazolam más elevados en el estado estacionario.

La semivida puede verse prolongada igualmente en sujetos con fallo cardíaco o con la función hepática disminuida. Los neonatos, por ejemplo, presentan una semivida de 3 – 12 horas debido al estado de inmadurez de su hígado¹⁰⁹.

10.6.- Técnicas de Detección Cuantitativa

Las técnicas cuantitativas tienen un uso mucho más extendido que las cualitativas, ya que su aplicabilidad en la clínica es mucho mayor; el de las segundas se limita prácticamente a un uso en situaciones de emergencia, donde no se cuenta con la instrumentación adecuada para realizar análisis cuantitativos.

Entre las técnicas más empleadas en la actualidad se encuentran:

10.6.1.- Cromatografía en Fase Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Este tipo de cromatografía ha alcanzado una alta difusión debido a que, a diferencia de otras técnicas similares, permite la separación de sustancias termolábiles y, además, en un período de tiempo breve.

Su fundamento metodológico se basa en hacer pasar la fase móvil líquida en la que está disuelta la muestra a una presión muy elevada, a través de una columna que contiene la fase estacionaria. Los componentes de la muestra son retenidos con mayor o menor intensidad, eluyendo a distintos tiempos de la columna. Un detector mide la variación de una determinada propiedad física del líquido (absorbancia, índice de refracción, etc.), registrando unos picos, cuyo tamaño (área o altura) es indicativo de la cantidad presente de cada compuesto.

El HPLC es la técnica de referencia para la monitorización farmacoterapéutica.

10.6.2.- Espectrometría de Masas

La base de la técnica de espectrometría de masas consiste en la formación de iones a partir de moléculas neutras y su posterior análisis. La aplicación principal de esta técnica en bioquímica clínica es la asignación de valores definitivos a materiales de referencia.

La espectrometría de masas se emplea cada vez más para identificar compuestos que se encuentran en un orden de concentraciones de nmol/L – μ mol/L; es adecuado, por tanto, para la detección de sustancias tóxicas y para la cuantificación de concentraciones de fármacos en estudios farmacocinéticos.

Tiene una alta sensibilidad, pero su elevado coste y relativa complejidad instrumental, hacen que su uso quede limitado a aquellos análisis inabordables por técnicas más simples.

10.6.3.- Cromatografía en Capa Fina

Se fundamenta en las diferencias de polaridad de los compuestos.

La fase estacionaria consiste en una capa, uniforme, de un adsorbente (generalmente gel de sílice) mantenido sobre una placa de vidrio u otro soporte; la fase móvil es líquida. La fase estacionaria es de naturaleza polar y el eluyente lo es menos, de forma que los componentes que se desplacen con mayor velocidad serán los menos polares.

Es muy importante tener en consideración las condiciones de almacenamiento de la placa, así como la temperatura a la que se utiliza el solvente, ya que ello puede alterar notablemente los resultados.

10.6.4.- Cromatografía de Gases

Se hace pasar una fase móvil gaseosa por una fina columna que contiene la fase estacionaria. Se suele disolver la muestra en un solvente orgánico que habitualmente es metanol. La muestra inyectada es vaporizada y pasa a través de la columna, donde los componentes son separados por diferencias en sus tiempos de retención.

Hoy en día se emplean aparatos automatizados para realizar este tipo de determinaciones, pero en caso de no contar con ellos, es necesario realizar un proceso de extracción de la sustancia a estudiar previo al análisis de la misma. Uno de estos métodos consiste en añadir a una muestra de 0,5 mL de plasma, 25 μ L de estándar (diazepam 5 μ g/mL) y 4 mL de benceno. La mezcla se agita durante 15 minutos y se centrifuga a 400 rpm durante 5 minutos. La capa bencénica se separa y se evapora a 90° C. Una vez seco, las paredes del tubo (que contienen los analitos) se lavan con 0,5 mL de benceno y se vuelve a evaporar. El extracto se reconstituye en 50 μ L de benceno y ya puede ser inyectado en el cromatógrafo¹¹⁰.

Tras la administración oral o intravenosa de midazolam, puede, en la mayoría de los casos, diferenciarse por cromatografía de gases el pico de elución correspondiente a 4-Hidroximidazolam, frente a los del 1-Hidroximidazolam y midazolam¹¹¹; Si bien es cierto que los niveles de 4-Hidroximidazolam no siempre son detectados por esta técnica¹¹².

En la cromatografía de gases, la concentración plasmática de cada compuesto es proporcional a la relación entre la altura del pico correspondiente y la del estándar interno.

10.6.5.- Cromatografía Líquida

La fase estacionaria puede ser alúmina, sílice o de resinas de intercambio iónico. La muestra, fase móvil, queda retenida sobre el soporte sólido por afinidad electrostática. Dependiendo de la relación carga/tamaño, los constituyentes de la mezcla serán retenidos con mayor o menor intensidad.

Es un buen método para determinar concentraciones plasmáticas de midazolam, ya que en la zona donde eluyen el midazolam y el 1-Hidroximetilmidazolam, no aparece ninguna señal contaminante¹¹³.

En un estudio para evaluar la concordancia entre la Cromatografía de Gases y la Cromatografía Líquida se determinaron sueros de 22 pacientes a los que previamente se había administrado midazolam. Se utilizó el flurazepam como estándar interno. Se vio que ambas técnicas aportaban resultados similares, con un elevado índice de correlación entre ellas¹¹⁴.

10.6.6.- Inmunoanálisis por Fluorescencia Polarizada (FPIA)

Los procedimientos inmunoquímicos se han implantado rápidamente en la práctica diaria del laboratorio clínico debido a su elevada sensibilidad y especificidad metodológica. Estos procedimientos se emplean para medir concentraciones de compuestos que están presentes en los distintos medios biológicos en bajas concentraciones¹¹⁵.

En el fluoroinmunoanálisis la concentración del componente problema se estima midiendo la fluorescencia emitida por una molécula fluorescente unida covalentemente a un antígeno o anticuerpo, formando un conjugado que se utiliza como reactivo. El generador de la señal fluorescente puede ser un fluoróforo o una sustancia que por una reacción enzimática se convierte en fluorescente.

Una molécula marcada con un fluoróforo se excita con luz polarizada, lo que origina una emisión que depende del tiempo de declinación de la fluorescencia del marcador y del tiempo de relajación rotacional del conjugado.

Las moléculas pequeñas rotan libremente y su velocidad de rotación hace que disminuya la polarización. Cuando un anticuerpo fija un componente marcado con un fluoróforo, la polarización de la fluorescencia de dicho componente aumenta, pues la rotación del complejo es más lenta. El componente no marcado de la muestra compite por los centros de unión del anticuerpo, de modo que la cantidad de luz fluorescente polarizada resultante de una unión competitiva, es inversamente proporcional a la concentración del componente presente en la muestra.

Este principio de medida es eficaz para el análisis de componentes de bajo peso molecular; por el contrario, la polarización de la fluorescencia de una molécula de alta masa molecular es elevada y no se observa un cambio medible en la polarización cuando se une al anticuerpo.

En un principio, la mayor limitación de los procedimientos fluoroinmunológicos respecto a los radioinmunológicos era su menor sensibilidad, debido a la presencia de un gran ruido de fondo. Hoy en día, gracias a la aparición de los nuevos marcadores fluorescentes y a las mejoras en los instrumentos de medición, se ha reducido ese problema haciendo comparable la sensibilidad entre los dos procedimientos.

10.7.- Conservación de las Muestras

Es muy importante conocer durante cuánto tiempo puede mantenerse el midazolam inalterado en una muestra de sangre o plasma para asegurar la exactitud en su determinación.

Howard et al¹¹⁰ estudiaron 80 muestras de sangre a las que se había añadido midazolam hasta una concentración de 400 ng/mL y que fueron conservadas en nevera a 4° C. Se hicieron determinaciones diarias de midazolam a lo largo de 12 días, y se observó que hasta el sexto las muestras se mantenían con sus concentraciones de midazolam prácticamente inalteradas, disminuyendo a partir de ese día hasta llegar al 65% de la concentración original en el día 12.

10.8.- Proceso de Fabricación

La elaboración, filtración y llenado de los viales se realiza en una atmósfera de N₂.

En primer lugar, se lleva a temperatura ambiente el agua de calidad inyectable (previamente a 80° C); a continuación, se añade y disuelve cloruro sódico y ácido clorhídrico, se añade el componente activo y se ajusta el pH con una solución de hidróxido sódico. Después se lleva al volumen final con agua de calidad inyectable.

Una vez preparada la solución de llenado, se esteriliza por filtración a través de un filtro de membrana (límite de retención: 0,2 µm). Dicho filtro es sometido previamente a un tratamiento antimicrobiano con vapor durante 45 minutos.

A continuación los viales son rellenados de forma aséptica con la solución. Por último, los viales sellados son esterilizados en un autoclave, durante 20 minutos a 121° C.

10.9.- Análisis Toxicológico

Toxicidad aguda¹⁰⁹: Las dosis máximas toleradas en *bolus* único en ratón y en rata fueron de:

Tabla 4. Dosis de midazolam máxima tolerada en bolus único intravenoso (iv) en ratón y rata.

Espece	Dosis (mg/kg/i.v.)	Mortalidad *
Ratón	25	0/10
Rata	50	0/5

(*) Número de animales fallecidos/ número de animales tratados.

Toxicidad subaguda: Se administró midazolam, en dosis de hasta 6 mg/Kg/día durante cinco semanas por vía intravenosa, a ratas y perros, y por vía intramuscular a perros en dosis de 2,5

mg/Kg/día. El midazolam fue muy bien tolerado en ambos casos, tanto en administración local como sistémica.

Toxicidad crónica: Se administró midazolam a perros a dosis de 1,7 y 45 mg/Kg/día a lo largo de un año y a ratas a dosis de 1,9 y 80 mg/Kg/día durante 18 meses. El principio activo fue bien tolerado por ambas especies animales.

Teratogenicidad: Se han realizado estudios exhaustivos en ratas, ratones y conejos que han demostrado que el midazolam no produce toxicidad en el embrión ni presenta efectos teratogénicos. Se ha visto también que no tiene ningún efecto negativo en la fertilidad ni en el desarrollo postnatal de los animales.

Mutagenicidad: Se ha estudiado el efecto mutagénico del midazolam en un elevado número de líneas celulares de mamíferos (análisis cromosómico en médula espinal murina, análisis cromosómico in vitro de linfocitos humanos, test de reparación de DNA en hepatocito de ratón, etc.) y en bacterias (*E. Coli*). Ninguna de estas pruebas mostró evidencia de efecto mutagénico.

Carcinogénesis: Se suministró midazolam a ratones y ratas a dosis de 1, 9 y 80 mg/Kg/día durante dos años. La incidencia de tumores hepáticos se vio claramente incrementada en el grupo de ratones hembra con la dosis más alta. En los ratones macho del grupo de dosis más elevada, se observó un ligero, aunque estadísticamente significativo, aumento en la aparición de tumores en la glándula tiroides de carácter benigno. No se apreció aumento en la incidencia de tumores a dosis de 9 mg/Kg/día.

Es probable que los tumores se desarrollen como consecuencia del efecto inductor enzimático del midazolam; sin embargo, aparecen tras su administración a lo largo de toda la vida y a dosis muy superiores a las de la administración parenteral de duración limitada.

A modo de resumen se puede concluir que el midazolam, en lo que se refiere a toxicidad aguda, subaguda y crónica, ha demostrado ser una sustancia bien tolerada y con un amplio rango terapéutico. Es especialmente bien tolerada en administración parenteral (i.m. e i.v.). No hay evidencia de embriotoxicidad ni de efectos teratogénicos o mutagénicos.

10.10.- Interacciones Farmacológicas

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, puede potenciar los efectos de sustancias que actúan sobre el SNC como barbitúricos, opiáceos y otros compuestos psicotrópicos.

Como se ha indicado en apartados anteriores, el midazolam es una benzodiazepina que se une en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas; por ello, gran cantidad de interacciones se deben a un incremento de la fracción libre por competencia en los lugares de fijación proteica, que aumentan sus efectos clínicos y acortan el tiempo en el que se manifiestan¹¹⁶.

Tabla 5. Interacciones del midazolam.

Interacciones del midazolam	
Competencia a nivel de fijación proteica	
Ácido valproico Ácido acetilsalicílico Antiinflamatorios No-esteroides Anticonceptivos orales Beta-bloqueantes Isoniazida Omeprazol Rifampicina Diltiazem Probenecid	
Potenciación de efectos depresores centrales	
Etanol Hipnóticos Anestésicos inhalatorios Opiáceos	
Reversión de efectos centrales	
Entre diferentes benzodiazepinas Teofilinas Flumazenilo	
Inhibición del metabolismo del midazolam	
Disulfurám Cimetidina	
Aumento de la toxicidad del midazolam	
Eritromicina Ketoconazol	
Aumento de los efectos vasodilatadores	
Inhibidores de la enzima conversiva de angiotensina Nifedipino Nizatidina	

11.- ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS EN UCIs

Se han llevado a cabo múltiples estudios en las Unidades de Cuidados Intensivos para evaluar la farmacocinética de los tratamientos administrados. El principal objetivo de estos análisis es determinar los factores que inciden en la variabilidad del comportamiento de los fármacos en cada organismo.

Entre los factores más estudiados se encuentran:

Edad.

Función hepática y renal.

Edad:

Influye de manera determinante en parámetros como la semivida de eliminación. En un estudio llevado a cabo con ceftriaxona en UCI, se observaron unas semividas de 19, 6 y 14 horas en los grupos de edad de neonatos, niños de 1-6 años y ancianos de 75-92 años respectivamente¹¹⁷.

El volumen de distribución también se ve condicionado por este factor. A mayor edad, la proporción grasa/músculo en el organismo aumenta, lo que hace que disminuya el volumen de distribución de los fármacos liposolubles.

La influencia de la edad en la farmacocinética del midazolam también se pone de manifiesto con la evaluación de las escalas de sedación. Se ha observado que, ante una misma velocidad de perfusión, se obtienen mayores niveles de sedación en los pacientes de edad más avanzada. Esto puede deberse a que la capacidad de aclaramiento está disminuida o a que existe una mayor sensibilidad al fármaco en estos pacientes¹¹⁸.

Sin embargo, no todos los estudios han evidenciado variabilidad farmacocinética asociada a la edad. Albrecht et al no detectaron diferencias ni en el aclaramiento ni en el volumen de distribución de midazolam entre pacientes jóvenes y ancianos. De sus resultados se puede concluir que la reducción del 50% en la DE₅₀ (Dosis Eficaz 50) observada en el grupo de pacientes de edad avanzada, pudo ser debida a variaciones farmacodinámicas¹¹⁹.

Función Hepática y Renal:

El Citocromo P450 es la enzima hepática que metaboliza de forma mayoritaria el midazolam. La concentración de dicha enzima se ve modificada con la edad, siendo de 7,2 nmol/g en sujetos entre 20-29 años y de 4,8 nmol/g en mayores de 70 años¹²⁰. Es por tanto previsible que existan diferencias farmacocinéticas asociadas a la variación de la actividad metabólica hepática como consecuencia de la edad.

Otro aspecto farmacocinético importante es el tiempo transcurrido desde la suspensión de la perfusión del midazolam hasta que el paciente recupera la conciencia. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos de transaminasas pueden ser un buen marcador de la influencia del estado de la función hepática sobre dicho tiempo¹²¹.

Por su parte, los pacientes con la función renal disminuida presentan mayor proporción de fármaco libre (no unido a proteínas plasmáticas), con lo que se consigue un mayor efecto a dosis menores, siendo, por tanto, necesario llevar a cabo un reajuste de dicha dosis¹²². Este hecho se ve también condicionado porque los pacientes con fallo renal presentan acumulación del conjugado α -hidroximidazolam, que hace que perdure por más tiempo el efecto del fármaco¹²³.

En resumen, un paciente con las funciones hepática y renal disminuidas, presenta un riesgo más alto de acumulación del fármaco y de retraso en el despertar. Este efecto debe tenerse en cuenta a la hora de pautar la velocidad de perfusión del midazolam¹²⁴.

Otros Factores:

- La obesidad tiene influencia sobre la actividad del CYP-450. Ha sido descrito un descenso de actividad enzimática de un 10% en pacientes obesos tratados con midazolam¹²⁵.
- La concentración plasmática de albúmina, que disminuye en la edad adulta, influye sobre la velocidad de perfusión de midazolam necesaria para alcanzar el nivel de sedación óptimo.
- Diferentes estudios han valorado de forma independiente los factores que condicionan tanto la dosis de inducción como la de mantenimiento de midazolam. Así, Castillo y colaboradores detectaron correlaciones de la dosis de inducción tanto con el peso como con la concentración plasmática de albúmina; por el contrario, comprobaron que la dosis de

mantenimiento no se correlacionó con la edad, el peso, el hematocrito ni con los niveles sanguíneos de GOT, bilirrubina, albúmina y creatinina¹²⁶.

- Debe considerarse, además, que la dosificación del fármaco durante el estado estacionario es ajustada con frecuencia, lo que dificulta los cálculos de parámetros farmacocinéticos¹²⁷.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es la descripción del perfil farmacocinético del midazolam en los pacientes en ventilación mecánica y sedados con este fármaco, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid; este perfil incluye una fase de mantenimiento (que afecta a todos los pacientes) para determinar la relación entre la dosis administrada y la concentración, y una fase de eliminación (cuando tenga lugar) para evaluar la velocidad de aclaramiento del fármaco.

Los objetivos secundarios son:

- Describir el perfil clínico-epidemiológico, terapéutico y bioquímico (función hepática y renal) de los pacientes en ventilación mecánica sedados con midazolam en la UCI del HURH de Valladolid desde enero de 2000 hasta febrero de 2001.
- Determinar la relación de los parámetros farmacocinéticos con los datos clínico-epidemiológicos, terapéuticos y bioquímicos de estos pacientes.
- Estudiar la correlación entre las concentraciones en sangre y orina de benzodiazepinas (midazolam).

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal y descriptivo de periodo (2000-2001).

2. SUJETOS Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se estudiaron 46 pacientes en ventilación mecánica y a los que se administró midazolam como agente sedante, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid en el periodo enero de 2000 - febrero de 2001.

2.1. Criterios de Inclusión

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían cumplir los siguientes requisitos:

1. Paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos por cualquier etiología.
2. Paciente sometido a ventilación mecánica.
3. Paciente sedado con midazolam.
4. Obtención de consentimiento informado para la realización del estudio.

2.2. Criterios de Exclusión

1. Datos insuficientes (niveles de midazolam en sangre, parámetros bioquímicos) para el estudio de la fase de mantenimiento.
2. Estancia ≤ 2 días (tiempo mínimo para definir la fase de mantenimiento).

3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en 46 pacientes sedados con midazolam y sometidos a ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega.

El periodo de reclutamiento de pacientes fue de enero de 2000 a febrero de 2001 (ambos incluidos).

El seguimiento de los pacientes comenzó en el momento del inicio de la perfusión con midazolam y finalizó cuando los niveles plasmáticos del fármaco eran indetectables o cuando era inviable su determinación (*exitus* o traslado). Es relevante destacar, por tanto, que dicho periodo no fue un valor constante, sino que osciló entre los 5 y los 51 días.

La recogida de datos clínicos se llevó a cabo diariamente en la UCI recopilándolos de la historia clínica, incluyendo dosis de agentes sedantes administrados, balance de líquidos, tratamientos administrados, nivel de sedación y parámetros bioquímicos, entre otros. Adicionalmente, se recogieron de la misma fuente los datos clínico-epidemiológicos basales del paciente en el primer día del estudio.

Asimismo, diariamente y entre las 10:00 y las 13:00 horas, el personal de enfermería obtuvo una muestra de sangre y otra de orina de cada paciente para la determinación de los niveles de agentes sedantes. La muestra de sangre fue recogida directamente de la vía arterial y la de orina del sondaje uretral de los pacientes.

Las muestras sanguíneas se procesaron en el Laboratorio de Urgencias del HURH mediante centrifugación a 3500 rpm durante 10 minutos, obteniéndose a continuación el plasma. Las muestras de orina fueron analizadas sin procesamiento previo.

La concentración de opiáceos y de benzodiazepinas, tanto en sangre como en orina, se determinó de rutina de lunes a viernes en el Laboratorio de la Unidad Regional de Toxicología Clínica del HURH de Valladolid. Las muestras recogidas durante el fin de semana fueron procesadas y refrigeradas a 4°C, analizándose el lunes posterior. En cada serie, se determinaron los controles internos del ensayo facilitados por el fabricante. La obtención de resultados normales en ambos controles (media \pm 2DE) fue requisito imprescindible para la aceptación de los resultados de las muestras.

4. VARIABLES

4.1. Basales

Edad: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: años.

Sexo: tomado de la historia clínica del paciente. Categorías: Varón, Mujer.

Motivo de Ingreso en UCI: tomada de la historia clínica del paciente.

Antecedentes de Patología Renal: tomada de la historia clínica del paciente. Categorías: Sí/No.

Antecedentes de Patología Hepática: tomada de la historia clínica del paciente. Categorías: Sí/No.

Otras Enfermedades de Relevancia: tomada de la historia clínica del paciente.

Dosis de Inducción del Midazolam (Dosis1): dosis de midazolam administrada en el primer día de perfusión del fármaco. Obtenida de la historia clínica. Unidades: mg.

4.2. Recogidas Diariamente

Peso: Peso inicial medido con balanza calibrada en la UCI. Pesos en los días sucesivos estimados a partir del peso inicial y del balance de líquidos registrados en la historia clínica del paciente. Unidades: Kg.

Dosis de Midazolam Perfundida por Hora (DMH): obtenida de la historia clínica del paciente. Incluye la dosis perfundida y los *bolus iv.* administrados. En el caso de los *bolus*, se ha considerado la cantidad de midazolam administrado y se ha dividido por el número de horas en que el paciente ha recibido el fármaco ese día, para tener el registro en cantidad de fármaco por unidad de tiempo. Unidades: mg/hora.

Dosis de Midazolam Perfundida por Kilogramo de Peso y Hora (DMKH): variable calculada a partir de DMH mediante la siguiente fórmula: DMH/Peso. Unidades: mg/Kg/hora.

Horas con Midazolam (HCM): tomada de la historia clínica. Unidades: horas/día.

Dosis de Midazolam Perfundida por Kilogramo de Peso y Día (DMKD): variable calculada a partir de DMKH mediante la siguiente fórmula:

DMKH * HCM (Unidades: mg/Kg/día).

Nivel de Sedación (Richmond): grado de sedación medido con la escala de sedación de Richmond (Tabla 3). Valores: -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4.

Administración de Opiáceos: indica si el paciente ha recibido en ese día opiáceos. Categorías: Sí/No.

Concentración de Opiáceos en Orina: niveles de opiáceos detectados en orina. Unidades: ng/mL. Instrumentación: TDx (Abbott Laboratories®).

Concentración de Opiáceos Ajustado por Creatinina: variable calculada mediante la siguiente fórmula:

Opiáceos (orina) / [Cr (orina) x 100]. Unidades: ng opiáceos / mg creatinina.

Administración de Propofol: indica si el paciente ha recibido en ese día propofol. Categorías: Sí/No.

Administración de Ketoconazol: indica si el paciente ha recibido en ese día Ketoconazol. Categorías: Sí/No.

Otros: medicamentos recibidos por el paciente. Tomados de la historia clínica del paciente.

Concentración de Midazolam en Sangre: niveles de BZD detectados en sangre. Unidades: ng/mL. Instrumentación: TDx (Abbott Laboratories®).

Concentración de Midazolam en Orina: niveles de BZD detectados en orina. Unidades: ng/mL. Instrumentación: TDx (Abbott Laboratories®).

Concentración de Midazolam en Orina Ajustado por Creatinina: variable calculada mediante la siguiente fórmula:

MDZ (orina) / [Cr (orina) x 100]. Unidades: ng midazolam / mg creatinina.

GOT: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: UI/L. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

LDH: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: UI/L. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

GGT: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: UI/L. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

Albúmina: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: g/dL. Instrumentación: Immage (Beckman Coulter®).

Creatinina en Sangre: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: mg/dL. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

Creatinina en Orina: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: mg/dL. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

Aclaramiento de Creatinina (ClCr): variable calculada a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault¹²⁸:

$CLCr = (140 - \text{Edad}) \times \text{peso Kg} / \text{Cr (suero) mg/dL} \times 72 (\times 0,85^*)$

Unidades: mL/min.

(*): Factor de corrección de 0,85 si mujer.

Proteínas Totales: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: g/dL. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

Urea en Sangre: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: mg/dL. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

Urea en Orina: tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: mg/dL. Instrumentación: Hitachi 917 (Roche Diagnostics®).

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA): tomada de la historia clínica del paciente. Unidades: %. Instrumentación: ACL Futura Plus (Instrumentation Laboratory®)

4.3. Al Final del Seguimiento del Paciente

Exitus: obtenida de la historia clínica. Categorías: Sí/No.

Mantenimiento: número de días en los que paciente ha recibido midazolam. Obtenida de la historia clínica. Unidades: días.

Eliminación: número de días en los que el paciente ha permanecido en la UCI tras retirada del midazolam. Obtenida de la historia clínica. Unidades: días.

Días en Estudio: variable calculada mediante la siguiente fórmula:

Días en estudio = Mantenimiento + Eliminación (Unidades: días).

5. DETERMINACIÓN DE BENZODIAZEPINAS

5.1. Tecnología y Principios del Ensayo

Se empleó el sistema TDx de Abbott Laboratories®, basado en la tecnología de los inmunoensayos de fluorescencia polarizada (FPIA) y de enlace competitivo.

El sistema TDx emite luz en diferentes longitudes de onda, con una orientación espacial repartida al azar. El filtro de interferencia colocado delante de la fuente luminosa deja pasar solamente la luz del sol (418-489 nm). Esta luz pasa a continuación a través de un polarizador de cristal líquido para producir un rayo de luz azul polarizada plana, la cual excita el fluoróforo; al aumentar el estado de excitación, el fluoróforo vuelve al estado de equilibrio y emite una luz verde (525-550 nm). Cuando el fluoróforo está ligado a una molécula de anticuerpo de gran tamaño, rota lentamente y la luz verde que emite se encontrará en el mismo plano que la luz de excitación, manteniéndose la polarización. Por el contrario, cuando el fluoróforo presenta libertad para rotar, la luz verde que emite está en un plano diferente que la luz de excitación y se pierde la polarización.

Debido a las propiedades de rotación de las moléculas en solución, el grado de polarización es directamente proporcional al tamaño de la molécula. La polarización aumenta conforme lo hace el tamaño molecular.

La metodología de inmunoensayo de enlace competitivo del sistema TDx se fundamenta en lo siguiente: un antígeno marcado con el trazador, compite con el antígeno presente en la muestra del paciente para ocupar los puntos de unión de las moléculas del anticuerpo. Al producirse el enlace competitivo, cuanto mayor sea la cantidad del complejo trazador-antígeno que se combine con la molécula del anticuerpo, menor será la cantidad del complejo que quede en la solución. Así, si una muestra de paciente contiene una baja concentración de antígeno cuando la reacción de enlace competitivo alcanza el estado de equilibrio, habrá una concentración elevada de trazador unido en la mezcla de reacción y la polarización será alta. Por el contrario, ante concentraciones elevadas de antígeno, la polarización será baja.

Tomando como base los valores de polarización generados para cada muestra en el ensayo, se calculan las concentraciones de benzodiazepinas y opiáceos aplicando una curva de calibración memorizada.

5.2. Características Analíticas y Valores Esperados

- Determinación en Orina:

Nombre del ensayo	Benzodiazepines
Límite de detección (concentración medida más baja que puede ser distinguida de 0 con un IC del 95%)	40 ng/mL
Intervalo de medición o rango analítico	40 – 2400 ng/mL
Precisión (CV% total) a 200 ng/mL (nordiazepam)	<10%
Especificidad para Midazolam (concentración mínima de Midazolam que ofrece resultados superiores al límite de detección de la técnica)*.	200 ng/mL
Valores de referencia:	Indetectable

(*) Todos los fármacos testados (excepto benzodiazepinas, ketoprofeno y tripilenamina) presentan concentraciones mínimas de detección superiores a la de midazolam.

- Determinación en Sangre¹²⁹:

Nombre del ensayo	Benzodiazepines serum
Límite de detección (concentración medida más baja que puede ser distinguida de 0 con un IC del 95%)	20 ng/mL
Intervalo de medición o rango analítico	40 – 1000 ng/mL
Precisión (CV% total) a la concentración de 500 ng/mL (Midazolam)	<10%
Especificidad para Midazolam (concentración mínima de Midazolam que ofrece resultados superiores al límite de detección de la técnica)*	200 ng/mL
Valores de referencia:	Indetectable

(*) Todos los fármacos testados (excepto benzodiazepinas, ketoprofeno y tripilenamina) presentan concentraciones mínimas de detección superiores a la de midazolam.

Control de calidad analítico (sangre y orina): en cada serie, se determinaron los controles de calidad del ensayo facilitados por el fabricante (Control L, para una concentración media de 300 ng/mL, y Control H, para una concentración media de 1000 ng/mL). La obtención de

resultados normales en ambos controles (media \pm 2DE) fue requisito imprescindible para la aceptación de los resultados de las muestras.

6. MEDIDAS FARMACOCINÉTICAS

Los datos obtenidos corresponden a pacientes de dos perfiles: aquellos que simplemente estuvieron en fase de mantenimiento de dosis, es decir, no les llegó a ser retirada la perfusión de midazolam, y los que fueron despertados, de los que se han podido determinar parámetros farmacocinéticos de eliminación.

De la fase de mantenimiento se han obtenido los siguientes parámetros:

- Concentración de midazolam en el estado estacionario (C_{ss}): Calculada como la media de las concentraciones plasmáticas de midazolam cuando éste es administrado a ritmo constante. Se asume que se alcanza el estado estacionario tras una infusión constante de midazolam por un periodo superior a 3 - 5 semividas de eliminación¹⁰⁷. Por tanto, una vez suspendida la perfusión, debería eliminarse al menos el 97% del fármaco tras 5 semividas¹³⁰. Unidades: ng/mL.
- Aclaramiento (CL): Calculado mediante la siguiente fórmula: $CL = R_{inf} / C_{ss}$; siendo: R_{inf} = Velocidad de perfusión de midazolam (mg/min); y C_{ss} = Concentración en el estado estacionario (mg/mL). Unidades: mL/min.

En los pacientes que han contado con fase de eliminación, se han empleado las siguientes fórmulas para las cuantificaciones farmacocinéticas:

- Constante de eliminación (K_{el}): Obtenida por regresión lineal (pendiente de la recta) del Ln de los niveles plasmáticos de midazolam tras la retirada de la perfusión (variable dependiente) frente al tiempo (variable independiente). Para este cálculo se ha considerado una cinética de primer orden en un modelo monocompartimental. Unidades: horas⁻¹.
- Semivida de eliminación ($t_{1/2}$): variable calculada a partir de la constante de eliminación mediante la siguiente fórmula: $\text{Ln } 2 / K_{el}$. Unidades: horas.

- Volumen de distribución (Vd)¹²⁷: Calculado mediante la siguiente fórmula: $Vd = CL / Kel$.
Unidades: L / Kg de peso corporal.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recogidos en papel y posteriormente introducidos en una base de datos diseñada al efecto en el programa Microsoft Excel 2002, en la que, además, se realizaron los cálculos farmacocinéticos para cada paciente. Tras una depuración exhaustiva se procedió a la exportación de los mismos al programa SPSS v. 15.0, con el que se ha realizado el análisis estadístico.

Se ha informado de las variables con valores perdidos superiores al 15%, advirtiendo de la posibilidad de un sesgo de información.

Las variables cuantitativas han sido descritas como media \pm desviación estándar (DE) y su normalidad establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por su parte, las variables cualitativas han sido descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Los gráficos utilizados en la descripción han sido los histogramas (variables cuantitativas) y los gráficos de barras (variables cualitativas).

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher o razón de verosimilitud dependiendo de sus condiciones de aplicación. Para estudiar las diferencias entre medias se han utilizado los tests estadísticos paramétricos y no paramétricos exigidos por las condiciones de aplicación: t de Student o U de Mann-Whitney (para la comparación de 2 grupos); ANOVA o H de Kruskal-Wallis (para más de 2 grupos). La relación entre variables cuantitativas se ha establecido mediante el cálculo de la correlación de Pearson o de Spearman, según las condiciones de aplicación. En caso de correlación positiva, la relación entre dichas variables se ha caracterizado mediante un análisis de regresión lineal simple.

Para todas las pruebas estadísticas utilizadas, el nivel de significación se ha considerado para una $p \leq 0,05$.

8. FINANCIACIÓN Y PERMISOS

Este estudio ha sido financiado parcialmente por el SACyL. Todos los pacientes o sus representantes legales dieron su consentimiento informado a la participación en el mismo y se contó con las aprobaciones de la Dirección Gerencia del Hospital Universitario Río Hortega y del Comité Ético de Investigación Clínica de referencia, así como del Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología de la Universidad de Valladolid. El estudio ha sido llevado a cabo de acuerdo con la guía ética de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2008.

9. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- Artículos científicos:

Todas las búsquedas de artículos en Internet han sido realizadas en Pub Med, servicio de acceso gratuito de la National Library of Medicine.

La estrategia de búsqueda se ha hecho siguiendo las siguientes palabras clave:

“Midazolam”.

“Midazolam Pharmacokinetics”.

“Midazolam Intensive Care Unit”.

“Midazolam plasma levels”.

“Midazolam urine levels”.

“Intensive Care Unit sedation agents”.

“Benzodiazepines Intensive Care Unit”.

“Benzodiazepines Pharmacokinetics Intensive Care Unit”.

- Obras de referencia:

“Farmacocinética fácil” Revisado. Birkett D. 2005 Mc GRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S.A.U. 28023 Aravaca (Madrid).

“Velázquez. Farmacología básica y clínica”. Fernández P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portolés A. 2009. Editorial Médica Panamericana.

- Otras páginas web consultadas:

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>.

RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se estudiaron 46 pacientes, entre los cuales hubo un reingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (el cual ha sido considerado como un paciente nuevo); por lo tanto, a efectos de análisis estadístico el tamaño muestral es de 47 casos.

Asimismo, 3 pacientes presentaron dos ciclos de Mantenimiento / Eliminación, por lo que el estudio farmacocinético se realizó sobre 50 episodios.

De los 50 ciclos estudiados, 4 (8%) presentaron sólo fase de mantenimiento. Además de esos ciclos, hay que considerar que otros 11 (22%) no pudieron ser analizados en su fase de eliminación por falta de datos. De este modo, el estudio de eliminación se realizó sobre 35 casos.

1.1. Datos Demográficos

1.1.1. Sexo.

Se estudiaron 33 varones (70,2%) y 14 mujeres (29,8%).

1.1.2. Edad

Los pacientes tuvieron una edad media de $57,9 \pm 15,6$ años, rango de 26 a 82 años, con una mediana y rango intercuartílico de 62,5 (46 - 71) años y distribución no normal (Figura 6).

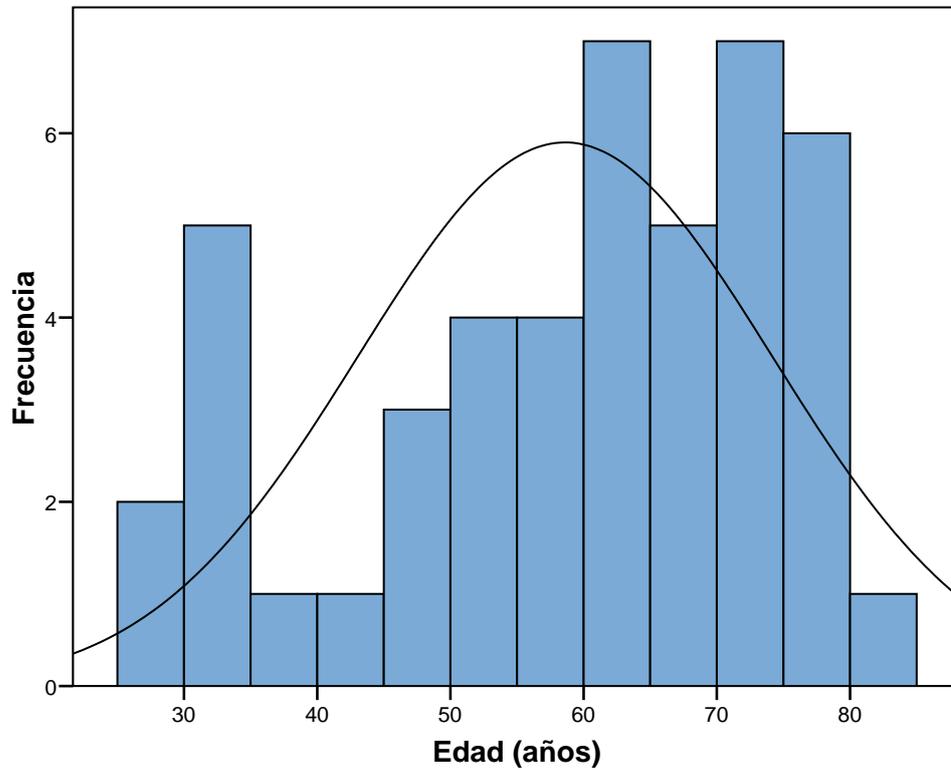


Figura 6: Distribución de la edad (Histograma de frecuencias).

1.2. Datos Clínicos

1.2.1. Motivo de Ingreso

Las sepsis y las insuficiencias respiratorias fueron los motivos de ingreso en UCI más habituales, con frecuencias de 30,4% (14 pacientes) y 21,7% (10 pacientes), respectivamente. El resto de las causas se recogen en la Figura 7.

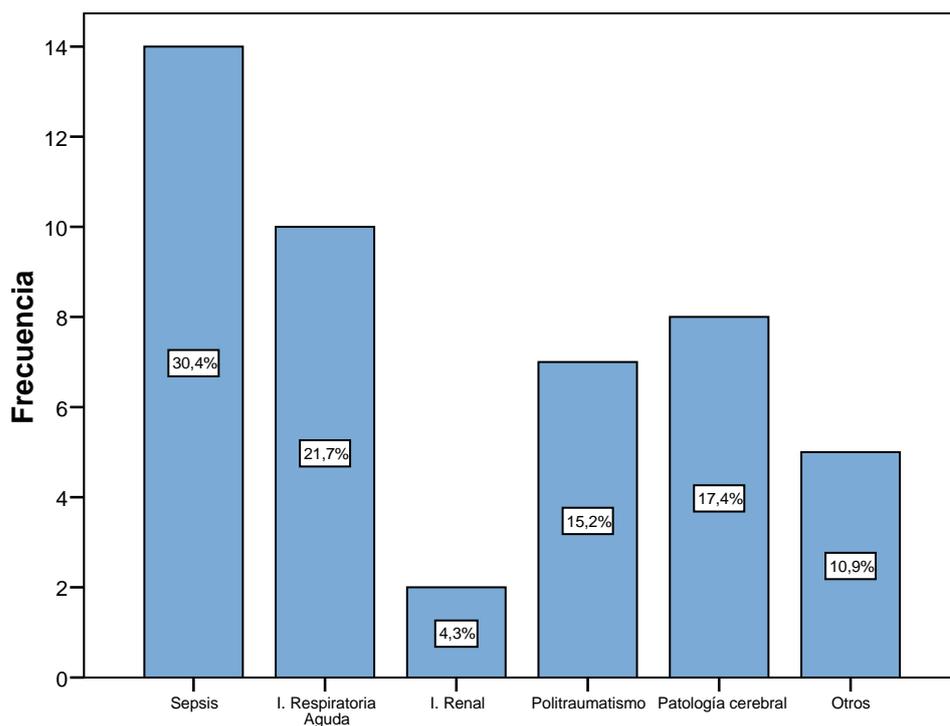


Figura 7: Motivo de ingreso en UCI.

1.2.2. Patología Renal

De los pacientes estudiados, 3 (6,8%) presentaron insuficiencia renal crónica previa a su entrada en la UCI, de los cuales 2 ingresaron por reagudización de esa insuficiencia renal y 1 por otra causa.

1.2.3. Patología Hepática

Ningún paciente presentaba patología hepática previa al ingreso.

1.2.4. Éxitus

El 29,8% de los pacientes (14 casos) fallecieron durante su estancia en la UCI.

1.3. Datos Asociados a la Estancia en UCI

1.3.1. Estancia en UCI

La estancia media de los pacientes en la UCI fue de $16,0 \pm 9,3$ días, con una mediana de 15,0 (9,0 – 20,0) días y distribución no normal (Figura 8).

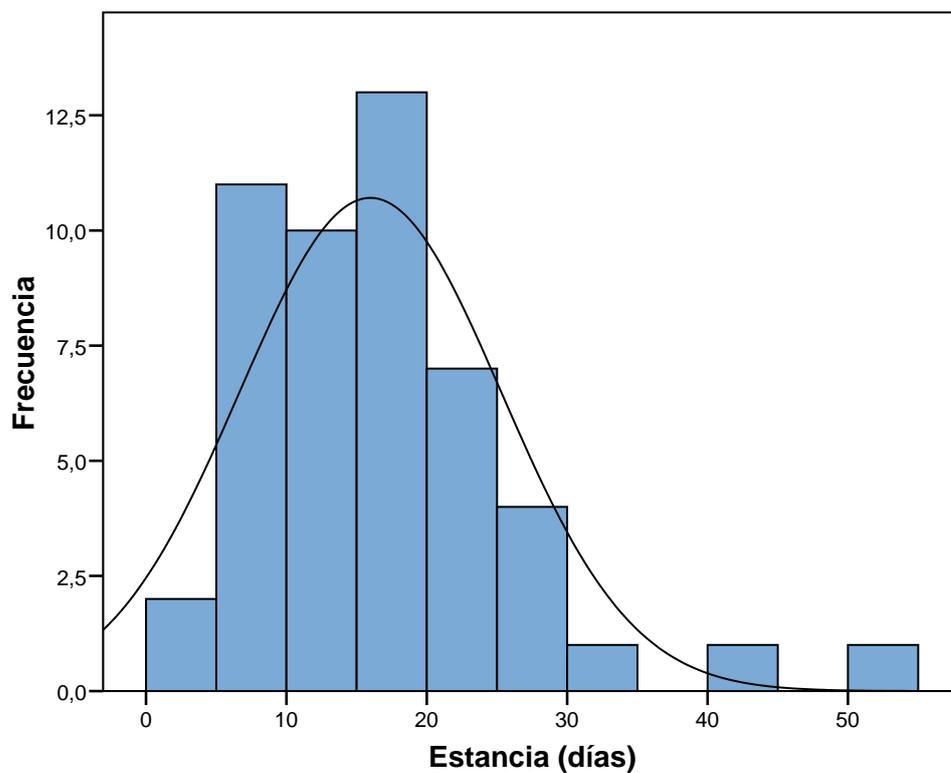


Figura 8: Estancia en UCI (Histograma de frecuencias).

1.3.2. Duración de la Fase de Mantenimiento

La duración media de la fase de mantenimiento fue de $12,4 \pm 8,6$ días, con mediana 11,0 (6 – 16 días) y distribución no normal (Figura 9).

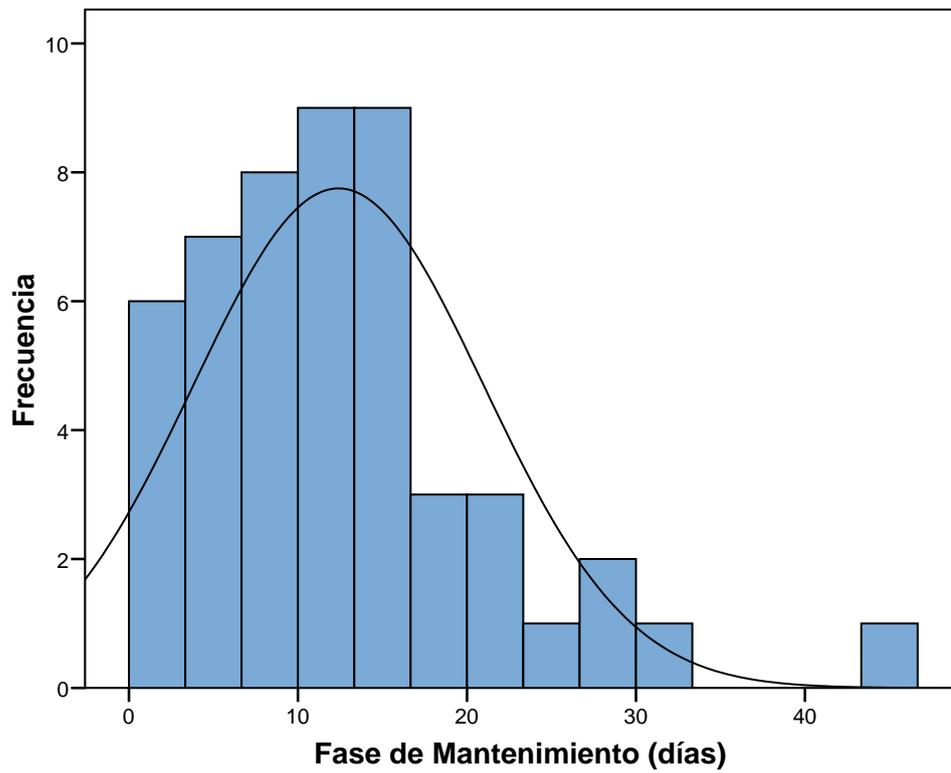


Figura 9: Duración de la fase de mantenimiento (Histograma de frecuencias).

1.3.3. Duración de la Fase de Eliminación

Finalmente, la media de la duración de la eliminación fue de $3,5 \pm 2,5$ días, con mediana de 3,0 (2,0 – 4,0) días y distribución no normal (Figura 10).

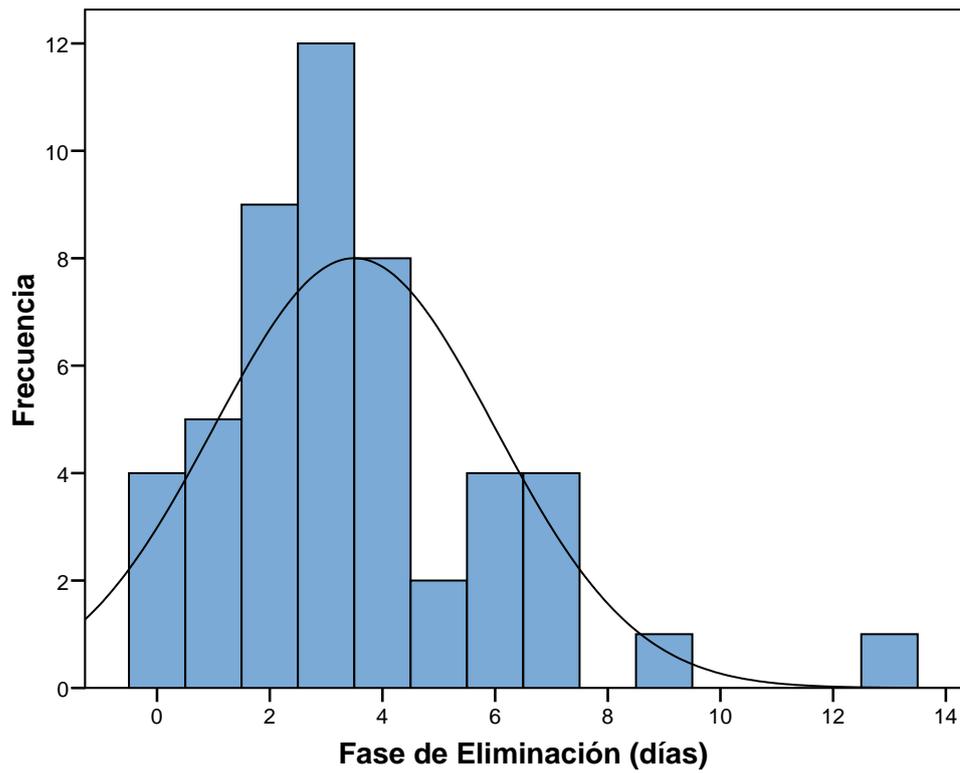


Figura 10: Duración de la fase de eliminación (Histograma de frecuencias).

1.3.4. Peso

La media del peso de los pacientes fue de $75,0 \pm 12,5$ Kg, con mediana de 76,2 (68,5 – 82,2) Kg y distribución normal (Figura 11).

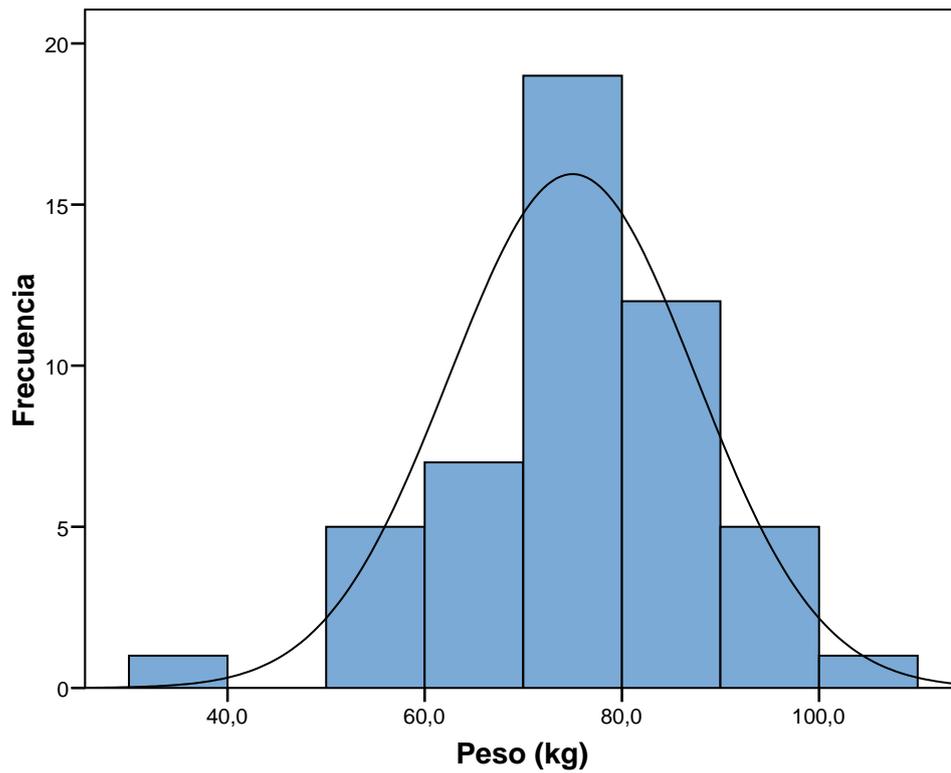


Figura 11: Peso (Histograma de frecuencias).

1.3.5. Dosis de Midazolam Perfundida por Hora (DMH)

La media de la dosis de midazolam administrada por hora fue de $29,5 \pm 12,2$ mg/h, con una mediana de 26,6 (19,6 – 38,1) mg/h y distribución no normal (Figura 12).

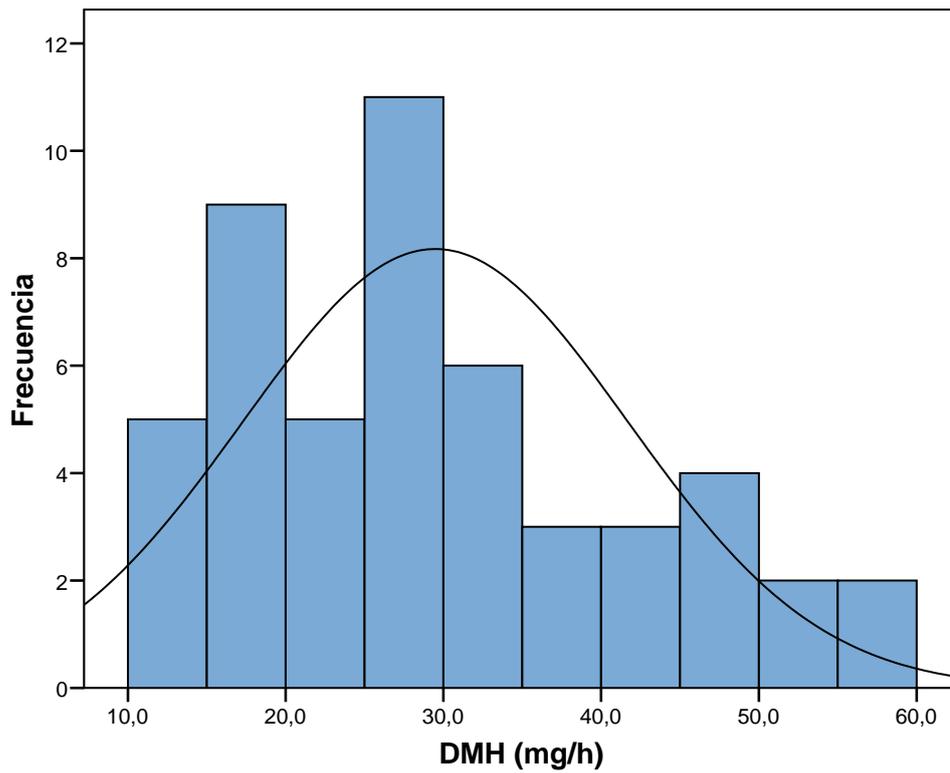


Figura 12: Dosis de midazolam perfundida por hora (Histograma de frecuencias).

1.3.6. Dosis de Midazolam Perfundida por Kg de Peso y Hora (DMKH)

La media de la dosis de midazolam administrada por Kg de peso y hora fue de $0,40 \pm 0,16$ mg/kg/h, con una mediana de 0,38 (0,29 – 0,49) mg/kg/h y distribución normal (Figura 13).

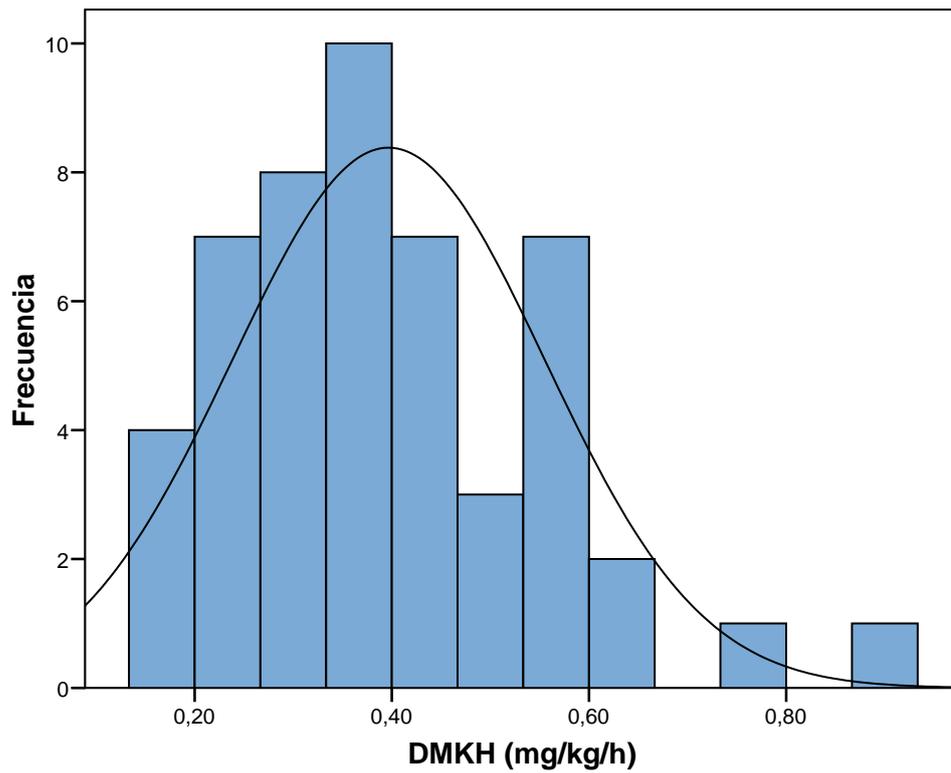


Figura 13: Dosis de midazolam perfundida por kilogramo de peso y hora (Histograma de frecuencias).

1.3.7. Dosis de Midazolam Perfundida por Kg de Peso y Día (DMKD)

La media de la dosis de midazolam suministrada por Kg de peso y día fue de $9,5 \pm 3,8$ mg/kg/d, con una mediana de 9,2 (6,9 – 11,8) mg/kg/d y distribución no normal (Figura 14).

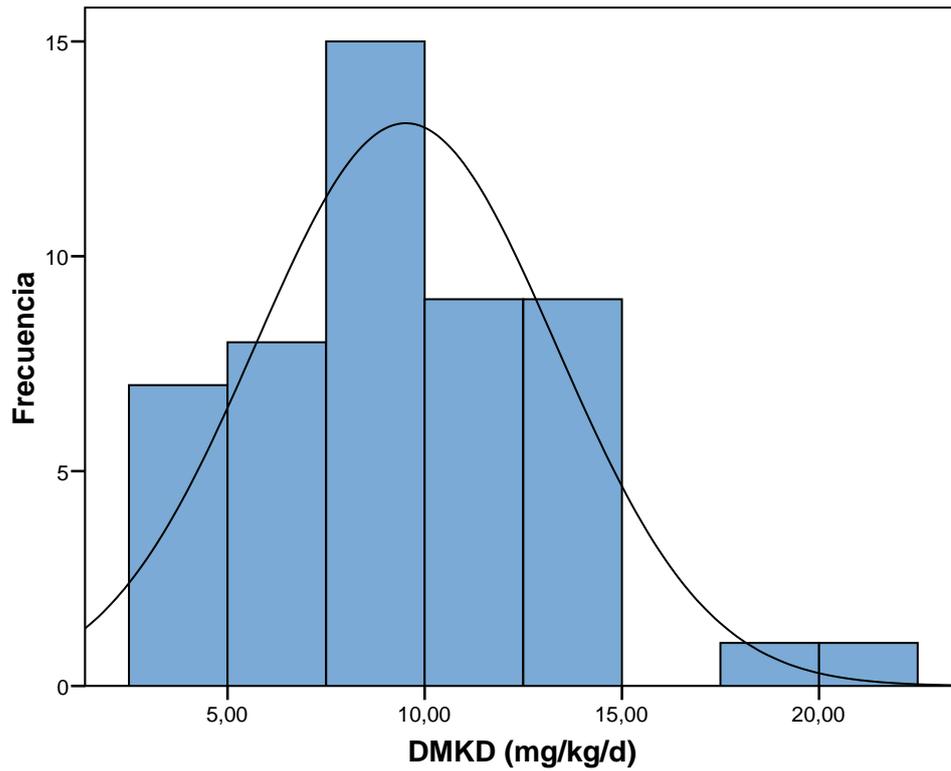


Figura 14: Dosis de midazolam perfundida por kilogramo de peso y día (Histograma de frecuencias).

1.3.8. Concentración de Opiáceos en Orina

La media de la concentración de opiáceos en orina fue de $3664,7 \pm 5727,2$ ng/mL, con una mediana de 2766,2 (602,5 – 4085,0) ng/mL y distribución no normal (Figura 15).

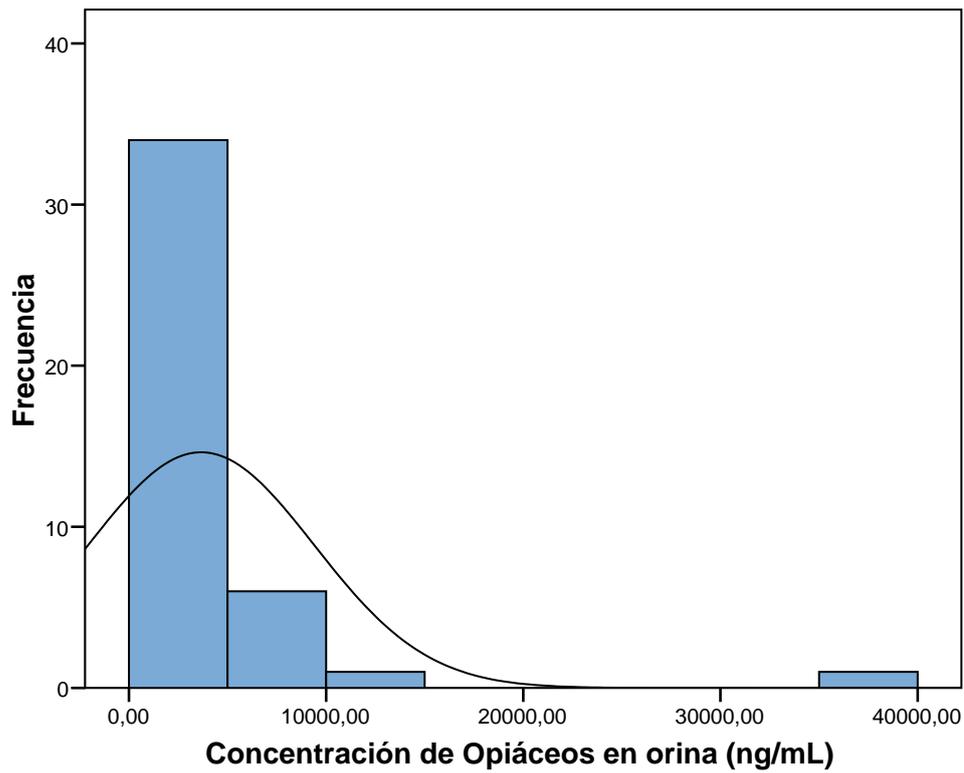


Figura 15: Concentración de opiáceos en orina (Histograma de frecuencias).

1.3.9. Concentración de Opiáceos en Orina Ajustada por Creatinina

La media de la concentración de opiáceos en orina corregida por creatinina fue de $0,94 \pm 1,11$ ng/mg de creatinina, con una mediana de 0,65 (0,18 – 1,08) ng/mg de creatinina y distribución no normal (Figura 16).

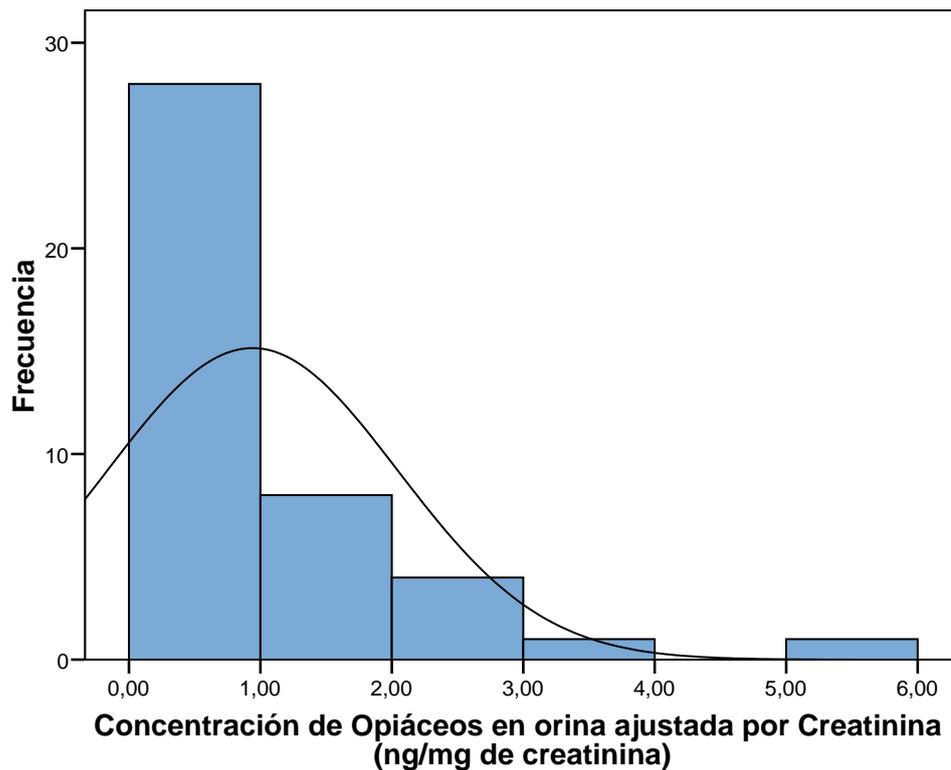


Figura 16: Concentración de opiáceos en orina ajustada por creatinina (Histograma de frecuencias).

1.3.10. Grado de Sedación

La media del nivel de sedación de acuerdo con la escala de Richmond fue de $-2,86 \pm 0,73$, con una mediana de $-2,89$ ($-3,25 - -2,56$) y distribución normal (Figura 17).

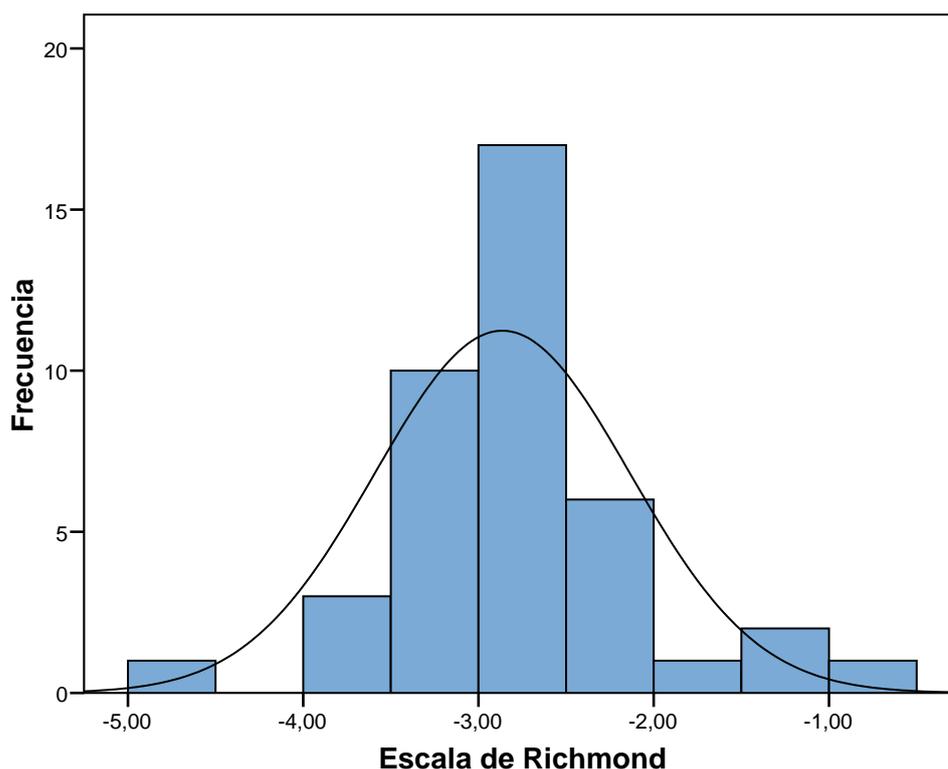


Figura 17: Nivel de sedación. Escala de Richmond (Histograma de frecuencias).

1.3.11. Administración de fármacos concomitantes

En la Tabla 6 se recogen aquellos fármacos administrados durante el estudio que afectan directamente a la acción del midazolam. Éstos han sido agrupados en base a los siguientes criterios:

Potenciadores del midazolam: inhiben el metabolismo hepático del midazolam (Fluconazol, Eritromicina).

Inhibidores del midazolam: inducen la degradación hepática del midazolam (Rifampicina).

Potenciadores de la acción sedante por actuar de forma sinérgica con el midazolam (Opiáceos, otras Benzodiazepinas, Propofol).

Tabla 6. Administración de fármacos concomitantes.

Fármaco	Número	%
Fluconazol	2	4,0
Eritromicina	10	20,0
Total Potenciadores	11	22,0
Rifampicina	1	2,0
Total Inhibidores	1	2,0
Opiáceos	43	86,0
Otras benzodiazepinas	1	2,0
Propofol	31	62,0
Total Sedantes	49	98,0

1.3.12. Concentración de Midazolam en Sangre

La media de los niveles de midazolam en sangre fue de $918,8 \pm 673,8$ ng/mL, con una mediana de 665,0 (586,0 – 781,0) ng/mL y distribución no normal (Figura 18).

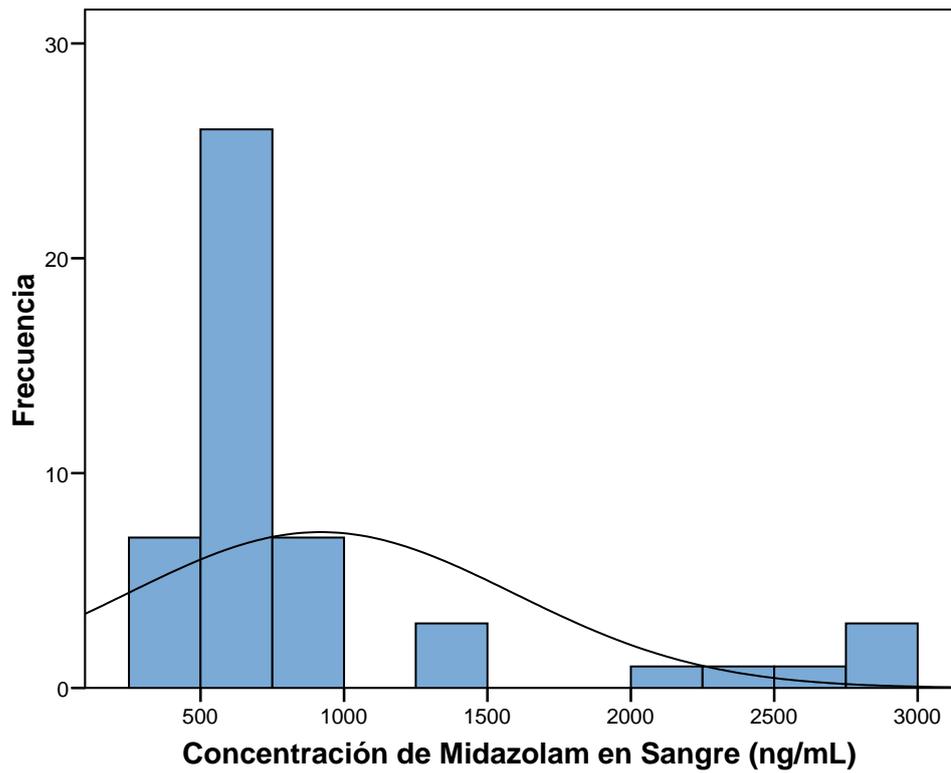


Figura 18: Concentración de midazolam en sangre (Histograma de frecuencias).

1.3.13. Concentración de Midazolam en Orina

La media de la concentración de midazolam en orina fue de $33954,1 \pm 20055,1$ ng/mL, con una mediana de 26840,0 (19660,0 – 44992,9) ng/mL y distribución no normal (Figura 19).

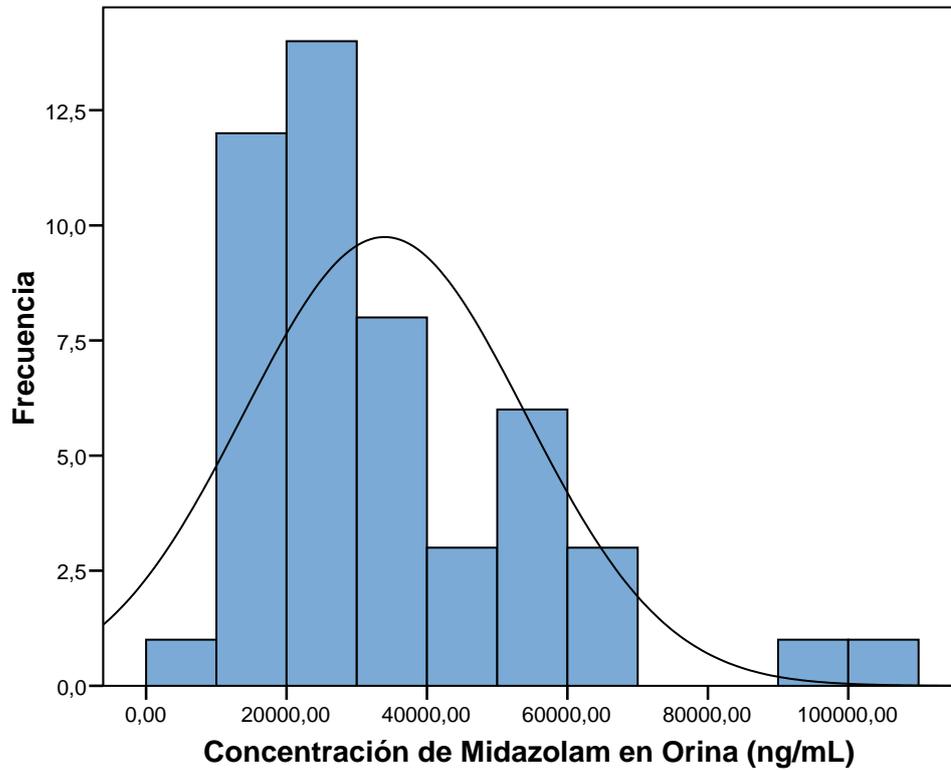


Figura 19: Concentración de midazolam en orina (Histograma de frecuencias).

1.3.14. Concentración de Midazolam en Orina Ajustada por Creatinina

La media de la concentración de midazolam en orina ajustada por creatinina fue de $9,86 \pm 7,67$ ng/mg de creatinina, con una mediana de 7,67 (4,66 – 13,10) ng/mg de creatinina y distribución no normal (Figura 20).

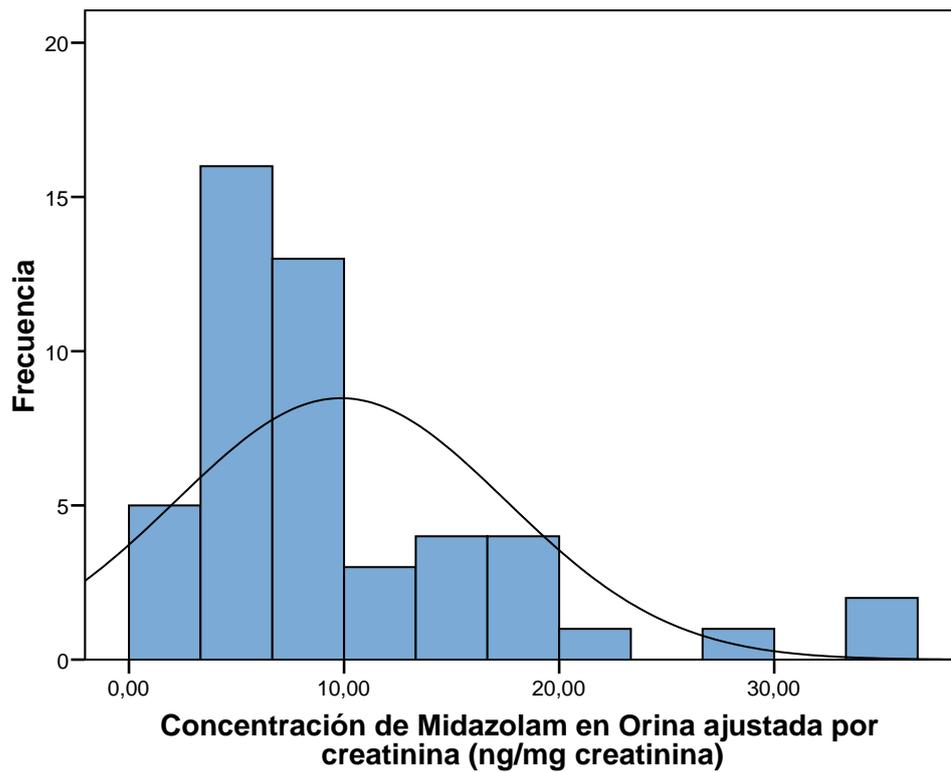


Figura 20: Concentración de midazolam en orina ajustada por creatinina (Histograma de frecuencias).

1.3.15. Parámetros bioquímicos

La descripción de los parámetros bioquímicos se recoge en la Tabla 7.

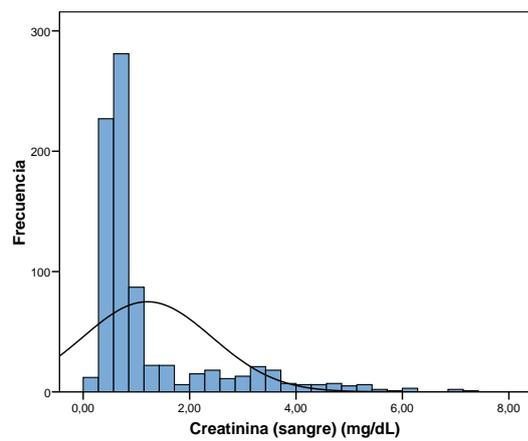
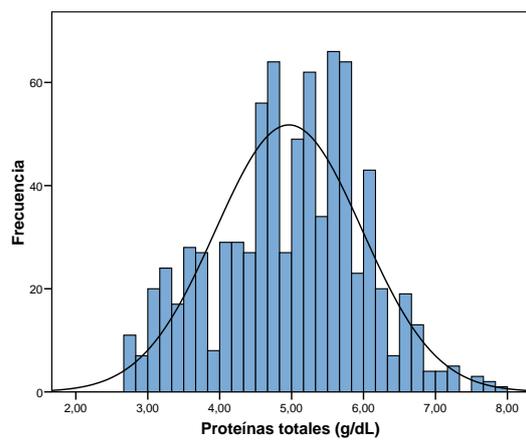
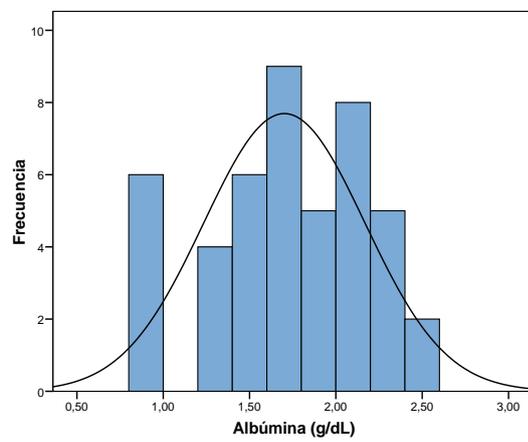
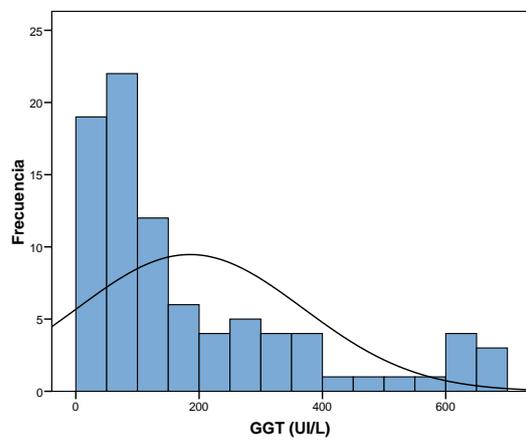
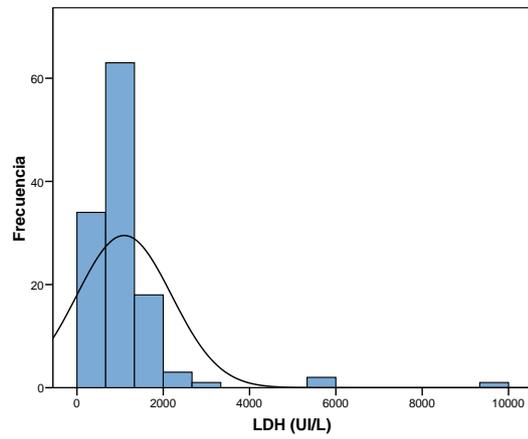
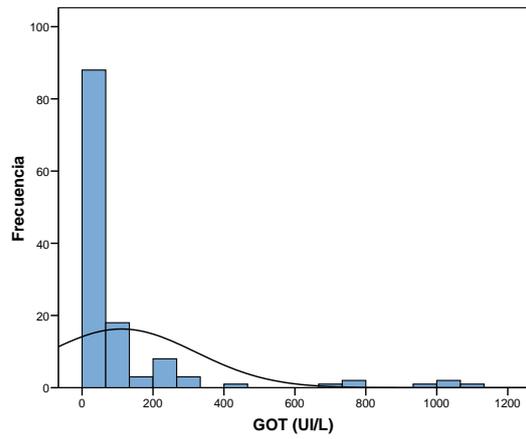
Tabla 7. Parámetros bioquímicos.

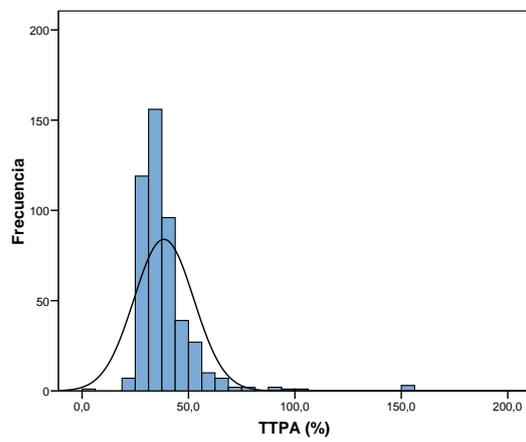
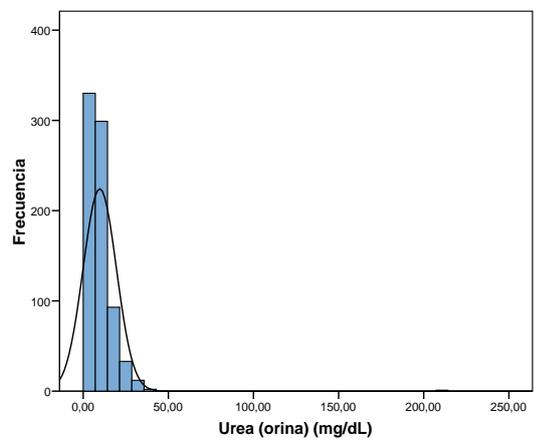
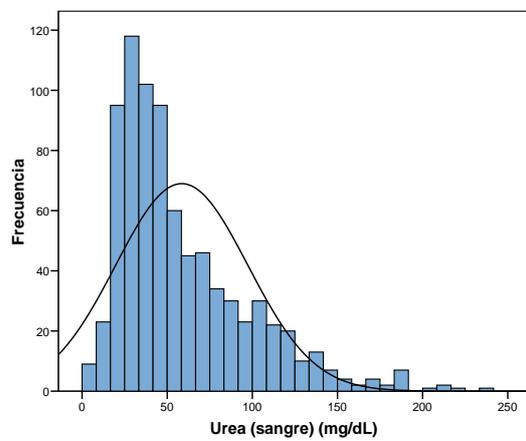
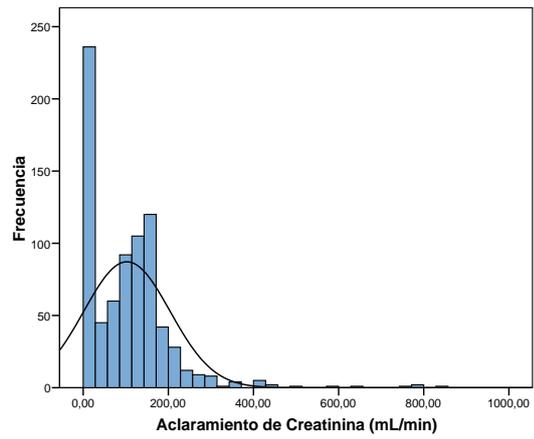
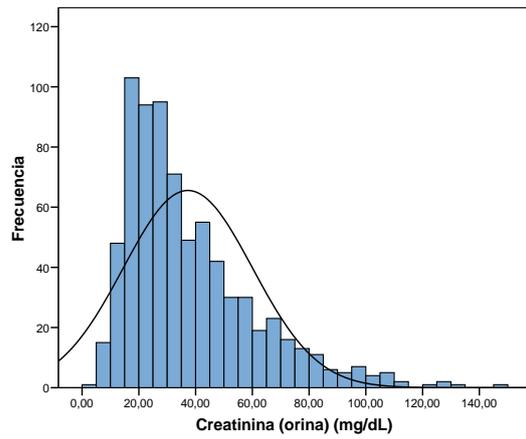
Parámetro	Media \pm DE	Mediana (Rango intercuartílico)
GOT (UI/L)*	55,25 \pm 56,37	33,0 (23,42 – 65,50)
LDH (UI/L)	780,22 \pm 347,86	735,0 (553,5 – 982,75)
GGT (UI/L)*	201,64 \pm 228,35	82,0 (55,75 – 263,75)
Albúmina (g/dL)	1,60 \pm 0,52	1,49 (1,26 – 2,09)
Proteínas totales (g/dL)	4,89 \pm 0,52	4,96 (4,76 – 5,26)
Creatinina (S) (mg/dL)*	1,03 \pm 0,91	0,75 (0,65 – 0,97)
Creatinina (O) (mg/dL)	39,94 \pm 17,93	35,44 (27,13 – 52,12)
CL Cr (mL/min)	116,20 \pm 52,96	97,37 (93,03 – 149,84)
Urea (S) (mg/dL)*	58,61 \pm 34,63	48,75 (32,43 – 75,23)
Urea (O) (mg/dL)	10,04 \pm 3,97	9,61 (6,90 – 12,40)
TTPA (%)	39,36 \pm 8,40	37,97 (33,26 – 42,71)

Abreviaturas:

DE= Desviación estándar; UI= Unidades internacionales; S= Sangre; O= Orina; CL Cr= Aclaramiento de creatinina; TTPA= Tiempo de tromboplastina parcial activada.

(*) Estos parámetros siguen una distribución no normal.





1.4. Datos para Estudio Farmacocinético

La descripción de los parámetros farmacocinéticos se recoge en la Tabla 8.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos.

Parámetro	Media \pm DE	Mediana (Rango intercuartílico)
C _{ss} (ng/mL)*	938,2 \pm 744,8	656,0 (566,1 – 728,9)
CL (mL/min)	0,69 \pm 0,32	0,69 (0,46 – 0,90)
Kel (Horas -1)	0,52 \pm 0,29	0,47 (0,30 – 0,66)
t _{1/2} (Horas)*	2,50 \pm 4,00	1,47 (1,04 – 2,28)
Vd (L/Kg de peso)*	2,12 \pm 3,18	1,23 (0,82 – 2,01)

Abreviaturas:

DE= Desviación estándar; C_{ss}= Concentración en el estado estacionario; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

(*) Estos parámetros siguen una distribución no normal.

En las siguientes figuras (21 a 25), se recogen los histogramas de frecuencias de los parámetros farmacocinéticos estudiados.

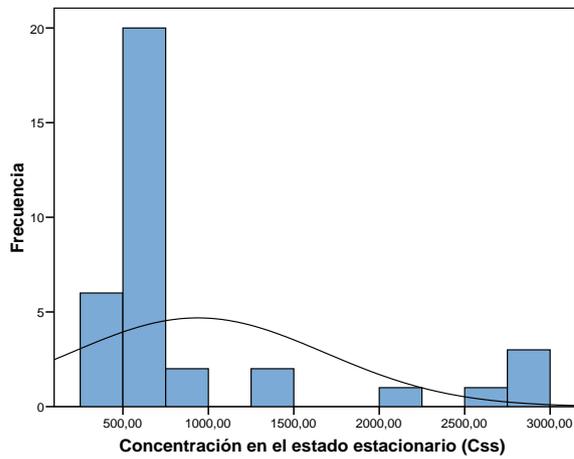


Figura 21: Concentración de midazolam en el estado estacionario (Histograma de frecuencias).

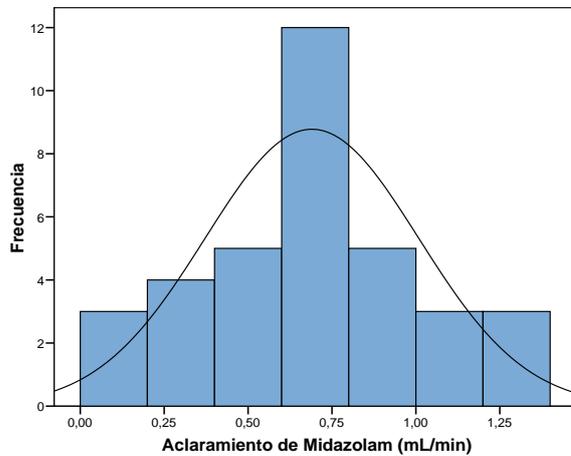


Figura 22: Aclaramiento de midazolam (Histograma de frecuencias).

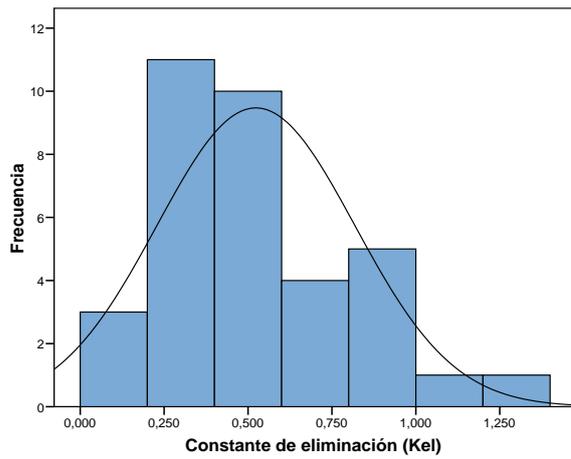


Figura 23: Constante de eliminación (Histograma de frecuencias).

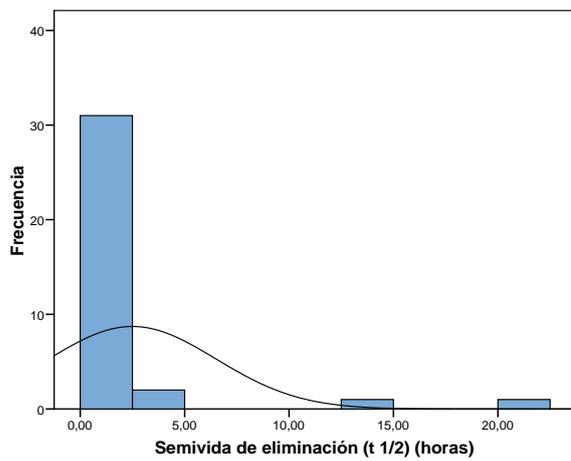


Figura 24: Semivida de eliminación (Histograma de frecuencias).

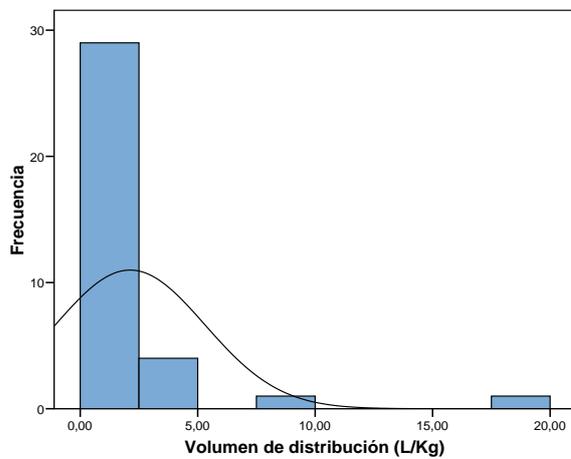


Figura 25: Volumen de distribución (Histograma de frecuencias).

2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

2.1. Datos Generales del Estudio

2.1.1. Diferencias por sexo

Las diferencias por sexo en las variables generales del estudio se recogen en las Tablas 9 A, 9 B y 9 C.

Tabla 9 A. Comparación de los datos clínicos y bioquímicos en función del sexo del sujeto.

Variables Generales del Estudio			
	Varón (n=33)	Mujer (n=13)	p
Edad, años Media± DE	56,1 ± 15,4	65,0 ± 14,6	NS (0,067)
Sepsis, n (%)	10 (30,3%)	4 (30,8%)	NS
Insuficiencia renal, n (%)	2 (6,7%)	1 (7,1%)	NS
Éxito, n (%)	7 (21,2%)	7 (50,0%)	NS (0,080)
Estancia, días Media ± DE	15,3 ± 8,3	17,1 ± 12,0	NS
Mantenimiento, días	11,6 ± 7,5	13,8 ± 11,1	NS
Eliminación, días	3,6 ± 2,7	3,3 ± 2,3	NS
Peso, Kg Media ± DE	78,5 ± 9,6	64,6 ± 13,6	0,001
DMKH, mg/kg/hora Media ± DE	0,41 ± 0,16	0,36 ± 0,18	NS
Opiáceos, ng/mL Media ± DE	3926,7 ± 6934,7	3204,0 ± 2640,3	NS
Opiáceos/creatinina *	0,76 ± 1,1	1,4 ± 1,1	0,023

Abreviaturas:

n= Número; DE= Desviación estándar; NS= No significativo; DMKH= Dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora.

(*) Calculada mediante la fórmula: opiáceos (orina) / [Creatinina (orina) x 100]. Unidades: ng opiáceos / mg creatinina.

Tabla 9 B. Comparación de los datos clínicos y bioquímicos en función del sexo del sujeto.

Variables Generales del Estudio			
	Varón (n=33)	Mujer (n=13)	p
Escala de Richmond	-2,79 ± 0,72	-3,07 ± 0,78	0,021
Potenciadores, n (%)	9 (27,3%)	2 (14,3%)	NS
Opiáceos, n (%)	27 (81,8%)	14 (100,0%)	NS
Propofol, n (%)	22 (66,7%)	6 (42,9%)	NS
Midazolam (S), ng/mL Media ± DE	831,3 ± 530,0	1158,6 ± 946,4	NS
Midazolam (O), ng/mL Media ± DE	35227,6 ± 19634,2	25092,3 ± 11825,0	0,045
Midazolam (O)/ Cr.* ng/mg Media ± DE	8,5 ± 7,6	11,9 ± 8,1	0,032
GOT, UI/L Media ± DE	118,1 ± 160,7	180,2 ± 312,8	NS
LDH, UI/L Media ± DE	1138,5 ± 1116,0	1003,1 ± 413,6	NS
GGT, UI/L Media ± DE	200,0 ± 188,0	134,3 ± 114,8	NS

Abreviaturas:

n= Número; NS= No significativo; S= sangre; DE= Desviación estándar; O= Orina; Cr= Creatinina; UI= Unidades Internacionales.

(*) Concentración de midazolam en orina ajustado por creatinina: variable calculada mediante la siguiente fórmula:

Midazolam (orina) / [Creatinina (orina) x 100]. Unidades: ng midazolam / mg creatinina.

Tabla 9 C. Comparación de los datos clínicos y bioquímicos en función del sexo del sujeto.

Variables Generales del Estudio			
Media ± Desviación estándar			
	Varón (n=33)	Mujer (n=13)	p
Albúmina, g/dL	1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,5	NS
Proteínas totales, g/dL	5,0 ± 0,8	4,6 ± 0,8	0,045
Creatinina (S), mg/dL	1,2 ± 1,0	0,9 ± 0,8	0,044
Creatinina (O), mg/dL	47,2 ± 17,0	25,9 ± 9,5	<0,001
CLCr *, mL/min	100,8 ± 61,4	174,0 ± 49,1	NS (0,058)
Urea (S), mg/dL	53,0 ± 28,2	56,8 ± 39,2	NS
Urea (O), mg/dL	10,5 ± 5,0	7,7 ± 3,3	NS
TTPA, (%)	35,7 ± 7,7	35,6 ± 6,6	NS

Abreviaturas:

n= Número; NS= No significativo; S= Sangre; O= Orina; Cl Cr= Aclaramiento de creatinina; TTPA= Tiempo de tromboplastina parcial activada.

(*) Calculada a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault ¹²⁸:

CLCr= (140-Edad) x peso Kg / Cr (suero) mg/dL x 72 (x 0,85⁺)

(+): Factor de corrección de 0,85 si es una mujer.

2.1.2. Diferencias por edad

Las diferencias por edad en las variables generales del estudio se recogen en las Tablas 10 A, 10 B y 10 C.

Tabla 10 A. Comparación de los datos clínicos y bioquímicos en función de la edad.

Variables Generales del Estudio			
	≤ 62 años (n=22)	> 62 años (n=24)	P
Edad, años Media ± DE	43,87 ± 11,61	70,50 ± 5,53	<0,0001
Sepsis, n (%)	5 (22,7%)	9 (39,1%)	NS
Insuficiencia renal, n (%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)	NS
Éxitus, n (%)	3 (13,6%)	11 (45,8%)	0,018
Estancia, días Media ± DE	16,6 ± 10,9	14,7 ± 8,0	NS
Mantenimiento, días Media ± DE	12,5 ± 9,5	11,2 ± 8,1	NS
Eliminación, días Media ± DE	4,1 ± 2,6	2,8 ± 2,2	NS (0,06)
Peso, kg Media ± DE	76,0 ± 12,2	72,8 ± 13,2	NS
DMKH, mg/kg/hora Media ± DE	0,46 ± 0,20	0,33 ± 0,11	0,014
Opiáceos ng/mL Media ± DE	3352,1 ± 2269,0	3718,0 ± 7655,3	NS (0,084)
Opiáceos/creatinina* Media ± DE	0,99 ± 0,95	0,89 ± 1,3	NS

Abreviaturas:

n= Número; DE= Desviación estándar; NS= No significativo; DMKH= Dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora.

(*) Calculada mediante la fórmula: opiáceos (orina) / [Creatinina (orina) x 100]. Unidades: ng opiáceos / mg creatinina.

Tabla 10 B. Comparación de los datos clínicos y bioquímicos en función de la edad.

Variables Generales del Estudio			
	≤62 años (n=22)	>62 años (n=24)	p
Escala de Richmond Media ± DE	-2,87 ± 0,92	-2,90 ± 0,58	NS
Potenciadores, n (%)	6 (27,3%)	5 (20,8%)	NS
Opiáceos, n (%)	18 (81,8%)	22 (91,7%)	NS
Propofol, n (%)	16 (72,7%)	11 (45,8%)	NS (0,064)
Midazolam (S), ng/mL Media ± DE	959,6 ± 756,5	915,5 ± 643,1	NS
Midazolam (O), ng/mL Media ± DE	34328,8 ± 15595,2	30094,2 ± 20735,2	NS
Midazolam (O)/ Cr.* ng/mg Media ± DE	10,4 ± 8,1	8,8 ± 7,7	NS
GOT, UI/L Media ± DE	96,8 ± 114,0	171,5 ± 272,1	NS
LDH, UI/L Media ± DE	960,1 ± 475,5	1219,5 ± 1246,6	NS
GGT, UI/L Media ± DE	183,7 ± 165,5	177,3 ± 183,6	NS

Abreviaturas:

n= Número; DE= Desviación estándar; NS= No significativo; S= sangre; O= Orina; Cr= Creatinina; UI= Unidades Internacionales.

(*) Concentración de midazolam en orina ajustado por creatinina: variable calculada mediante la siguiente fórmula:

Midazolam (orina) / [Creatinina (orina) x 100]. Unidades: ng midazolam / mg creatinina.

Tabla 10 C. Comparación de los datos clínicos y bioquímicos en función de la edad.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	≤ 62 años (n=22)	> 62 años (n=24)	p
Albúmina, g/dL	1,8 \pm 0,3	1,6 \pm 0,6	NS
Proteínas totales, g/dL	4,8 \pm 0,7	4,9 \pm 0,9	NS
Creatinina (S), mg/dL	1,1 \pm 1,0	1,2 \pm 0,9	NS
Creatinina (O), mg/dL	42,8 \pm 19,6	39,3 \pm 16,9	NS
CLCr *, mL/min	127,9 \pm 57,3	93,6 \pm 57,6	NS
Urea (S), mg/dL	48,4 \pm 28,7	60,7 \pm 33,4	NS
Urea (O), mg/dL	10,7 \pm 4,8	8,8 \pm 4,6	NS
TTPA, (%)	36,1 \pm 7,0	35,6 \pm 7,7	NS

Abreviaturas:

n= Número; NS= No significativo; S= Sangre; O= Orina; Cl Cr= Aclaramiento de creatinina; TTPA= Tiempo de tromboplastina parcial activada.

(*) Calculada a partir de la fórmula de Cockcroft-Gault ¹²⁸:

CLCr= (140-Edad) x peso Kg / Cr (suero) mg/dL x 72 (x 0,85⁺)

(+): Factor de corrección de 0,85 si es una mujer.

2.2. Parámetros Farmacocinéticos

Se analizan a continuación los cinco parámetros farmacocinéticos en relación a las demás variables del estudio (datos resumen, N = 48).

2.2.1. Diferencias por Sexo

El aclaramiento de Midazolam fue significativamente mayor en el varón, respecto a la mujer ($p=0,024$). Por su parte, el Volumen de distribución presentó una tendencia no significativa en el mismo sentido. El resto de los parámetros no mostró diferencias significativas por sexo (Tabla 11).

Tabla 11. Comparación de los parámetros farmacocinéticos en función del sexo del sujeto.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	Varón (n=33)	Mujer (n=13)	p
C _{ss} (ng/mL)	843,3 \pm 535,0	1152,3 \pm 950,8	NS
CL (mL/min)	0,72 \pm 0,29	0,48 \pm 0,28	0,024
Kel (Horas ⁻¹)	0,56 \pm 0,33	0,45 \pm 0,20	NS
t _{1/2} (Horas)	2,92 \pm 5,12	1,90 \pm 0,95	NS
Vd (L/Kg de peso)	2,69 \pm 4,0	1,02 \pm 0,45	NS (0,061)

Abreviaturas:

n= Número; C_{ss}= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

2.2.2. Diferencias por Edad

Para realizar el estudio inferencial por edad se clasificó a los pacientes en dos grupos, utilizando la mediana de la distribución en ≤ 62 años y >62 años. El aclaramiento de Midazolam fue significativamente mayor en los sujetos más jóvenes, respecto a los de mayor edad ($p=0,024$). El resto de los parámetros no mostró diferencias significativas por edad (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de los parámetros farmacocinéticos en función de la edad sujeto.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	≤ 62 años (n=22)	> 62 años (n=24)	p
Css (ng/mL)	960,1 \pm 756,3	928,1 \pm 649,0	NS
CL (mL/min)	0,76 \pm 0,34	0,53 \pm 0,23	0,024
Kel (Horas ⁻¹)	0,55 \pm 0,33	0,50 \pm 0,26	NS
t _{1/2} (Horas)	2,75 \pm 4,98	2,41 \pm 3,13	NS
Vd (L/Kg de peso)	2,47 \pm 4,08	1,64 \pm 2,11	NS

Abreviaturas:

n= Número; Css= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

2.2.3. Diferencias por Motivo de Ingreso

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de los parámetros farmacocinéticos en función del motivo de ingreso del sujeto.

Variables Generales del Estudio							
Media ± Desviación estándar							
	Sepsis (n=14)	IRA (n=10)	IR (n=2)	Politraumatismo (n=7)	PC (n=8)	Otros (n=5)	p
Css (ng/mL)	1070,2 ± 661,8	1146,2 ± 824,7	1582,1 ± 1308,2	560,4 ± 99,7	539,3 ± 105,5	1097,6 ± 1022,8	NS
CL (mL/min)	0,65 ± 0,35	0,64 ± 0,36	0,50 ± 0,22	0,69 ± 0,32	0,67 ± 0,27	0,62 ± 0,25	NS
Kel (Horas ⁻¹)	0,36 ± 0,27	0,56 ± 0,37	0,58 ± 0,42	0,59 ± 0,34	0,50 ± 0,33	0,57 ± 0,19	NS
t _{1/2} (Horas)	5,55 ± 8,31	1,53 ± 0,57	1,60 ± 1,15	1,44 ± 0,66	3,38 ± 4,62	1,30 ± 0,38	NS
Vd (L/Kg de peso)	4,36 ± 6,96	1,25 ± 0,66	0,97 ± 0,31	1,24 ± 0,42	2,93 ± 2,90	1,21 ± 0,75	NS

Abreviaturas:

n= Número; IRA= Insuficiencia respiratoria aguda; IR= Insuficiencia renal; PC= Patología cerebral; Css= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, se observa que la C_{ss} fue más alta y el CL más bajo en los pacientes con insuficiencia renal. Por otra parte, los pacientes con sepsis presentaron la K_{el} más baja y los valores de $t_{1/2}$ y V_d más altos.

2.2.4. Éxitus

La concentración de Midazolam en el estado estacionario fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron durante su estancia en la UCI, respecto a los que sobrevivieron ($p=0,036$). El aclaramiento de Midazolam y el Volumen de distribución fueron significativamente superiores en los pacientes que sobrevivieron ($p=0,02$ y $p=0,022$, respectivamente) (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de los parámetros farmacocinéticos entre Éxitus y No-Éxitus.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	Éxitus (n=14)	No-Éxitus (n=32)	p
C_{ss} (ng/mL)	1264,9 \pm 887,5	795,6 \pm 543,3	0,036
CL (mL/min)	0,47 \pm 0,31	0,72 \pm 0,28	0,02
K_{el} (Horas ⁻¹)	0,39 \pm 0,25	0,55 \pm 0,30	NS
$t_{1/2}$ (Horas)	2,29 \pm 1,21	2,62 \pm 4,53	NS
V_d (L/Kg de peso)	0,76 \pm 0,30	2,37 \pm 3,6	0,022

Abreviaturas:

n= Número; C_{ss} = Concentración en el estado estacionario; CL= Aclaramiento de midazolam; NS= No significativo; K_{el} = Constante de eliminación; $t_{1/2}$ = Semivida de eliminación; V_d = Volumen de distribución.

2.2.5. Opiáceos

La constante de eliminación de Midazolam presentó una tendencia no significativa de superioridad en los pacientes tratados con opiáceos. Por su parte, los pacientes no tratados con opiáceos, presentaron una tendencia no significativa de mayor semivida de eliminación y volumen de distribución de Midazolam (Tabla 15).

Tabla 15. Comparación de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes que recibieron opiáceos y los que no los recibieron.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	Opiáceos (n=43)	No Opiáceos (n=3)	p
Css (ng/mL)	906,0 \pm 639,7	989,12 \pm 901,0	NS
CL (mL/min)	0,68 \pm 0,32	0,63 \pm 0,29	NS
Kel (Horas ⁻¹)	0,57 \pm 0,29	0,32 \pm 0,24	NS (0,09)
t _{1/2} (Horas)	1,58 \pm 0,85	6,91 \pm 8,76	NS (0,09)
Vd (L/Kg de peso)	1,41 \pm 0,85	5,56 \pm 6,90	NS (0,09)

Abreviaturas:

n= Número; Css= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd: Volumen de distribución.

2.2.6. Propofol

El aclaramiento de Midazolam fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron propofol durante su estancia en la UCI (p=0,016), mientras que la Concentración en el estado estacionario presentó una tendencia no significativa de inferioridad en los mismos pacientes.

El resto de los parámetros no mostró diferencias significativas por la presencia o no de propofol (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes que recibieron propofol y los que no lo recibieron.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	Propofol (n=31)	No Propofol (n=15)	p
Css (ng/mL)	788,1 \pm 582,3	1129,1 \pm 765,9	NS
CL (mL/min)	0,75 \pm 0,29	0,53 \pm 0,30	0,016
Kel (Horas ⁻¹)	0,56 \pm 0,31	0,43 \pm 0,21	NS
t _{1/2} (horas)	2,67 \pm 4,62	2,00 \pm 1,00	NS
Vd (L/Kg de peso)	2,48 \pm 3,63	1,11 \pm 0,44	NS

Abreviaturas:

n= Número; Css= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

2.2.7. Potenciadores

No se objetivan diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos por la presencia o no de potenciadores del metabolismo del Midazolam (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes que recibieron potenciadores y los que no los recibieron.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	Potenciadores (n=11)	No Potenciadores (n=35)	P
C _{ss} (ng/mL)	989,0 \pm 820,1	897,6 \pm 634,4	NS
CL (mL/min)	0,68 \pm 0,36	0,67 \pm 0,30	NS
Kel (Horas ⁻¹)	0,50 \pm 0,37	0,53 \pm 0,28	NS
t _{1/2} (horas)	1,95 \pm 1,10	2,66 \pm 4,53	NS
Vd(L/Kg de peso)	1,60 \pm 0,84	2,29 \pm 3,6	NS

Abreviaturas:

n= Número; C_{ss}= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

2.2.8. Eritromicina

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos por la administración de eritromicina (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes que recibieron eritromicina y los que no la recibieron.

Variables Generales del Estudio			
Media \pm Desviación estándar			
	Eritromicina (n=10)	No Eritromicina (n=36)	p
Css (ng/mL)	1032,6 \pm 851,7	888,9 \pm 628,6	NS
CL (mL/min)	0,70 \pm 0,37	0,66 \pm 0,30	NS
Kel (Horas ⁻¹)	0,53 \pm 0,39	0,52 \pm 0,27	NS
t _{1/2} (Horas)	1,86 \pm 1,17	2,65 \pm 4,44	NS
Vd (L/Kg de peso)	1,61 \pm 0,91	2,25 \pm 3,5	NS

Abreviaturas:

n= Número; Css= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

2.2.9. Correlación de los Parámetros Farmacocinéticos con Diferentes Variables

En la Tabla 19 se muestran las correlaciones de los parámetros farmacocinéticos con las principales variables del estudio. No se incluyen aquellas variables que no han presentado ninguna correlación significativa.

Se observa que a medida que aumentan los días en los que el paciente ha recibido perfusión de Midazolam, disminuye la constante de eliminación, mientras que aumenta la semivida de

eliminación (correlaciones moderadas; $p=0,02$ y $0,02$, respectivamente). Por su parte, el volumen de distribución presenta una correlación positiva débil ($p=0,026$).

De forma análoga se observa una correlación moderada positiva de la dosis de midazolam administrada con el aclaramiento del fármaco ($p<0,001$) y positiva débil con la concentración en el estado estacionario ($p=0,039$).

Se observa que la concentración de opiáceos ajustada por la concentración de creatinina no presenta correlación con la concentración de Midazolam detectada en el estado estacionario, mientras que muestra una correlación positiva débil con la constante de eliminación y la semivida de eliminación ($p=0,021$, para ambos parámetros).

Cuanto mayor es el valor de creatinina en sangre, mayor es el valor de concentración de Midazolam en el estado estacionario ($p=0,001$). De forma análoga, se prolonga la eliminación (correlación negativa con la constante de eliminación) y la semivida de eliminación ($p=0,034$ y $0,035$, respectivamente). Como era de esperar, la creatinina en orina muestra correlaciones semejantes aunque inversas. La urea en sangre y en orina constatan estos hallazgos.

Finalmente, cuanto mayor es la concentración de proteínas totales, mayor es el aclaramiento del Midazolam (correlación débil, $p=0,024$).

Tabla 19. Coeficiente de correlación de Pearson (r) de los parámetros farmacocinéticos con distintas variables. Se expresan los valores de r cuya significación estadística es <0,05.

	Coeficiente de correlación (valor de p)				
	Css	CL	Kel	t _{1/2}	Vd
Mantenimiento	NS	NS	-0,515 (0,002)	0,516 (0,002)	0,376 (0,026)
Estancia	NS	NS	-0,506 (0,002)	0,506 (0,002)	0,401 (0,017)
DMKH	0,293 (0,039)	0,532 (<0,001)	NS	NS	NS
C. opiáceos	NS	NS	NS	NS	NS
C. opiáceos / Cr	NS	NS	-0,435 (0,021)	0,435 (0,021)	NS
Urea (S)	0,412 (0,003)	NS	-0,485 (0,003)	0,483 (0,003)	NS
Urea (O)	NS	0,383 (0,006)	0,350 (0,039)	-0,349 (0,040)	NS
Creatinina (S)	0,450 (0,001)	NS	-0,360 (0,034)	0,357(0,035)	NS
Creatinina (O)	NS	NS	0,393 (0,020)	-0,392 (0,020)	NS
PT	NS	0,318 (0,024)	NS	NS	NS

Abreviaturas

Css= Concentración en el estado estacionario; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución; NS= No significativo; DMKH= Dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora; C opiáceos= Concentración de opiáceos; Cr= Creatinina; S= Sangre; O= Orina; PT= Proteínas totales.

En la Tabla 20 se muestran las correlaciones de los parámetros farmacocinéticos con la concentración de midazolam.

Como cabe esperar, la concentración de midazolam en orina presenta una correlación positiva con su tasa de aclaramiento ($p=0,001$) y con su volumen de distribución ($p=0,036$). No hay correlación entre los parámetros farmacocinéticos y la concentración de Midazolam en orina ajustada por creatinina.

Tabla 20. Coeficiente de correlación de Pearson (r) de los parámetros farmacocinéticos con la concentración de midazolam. Se expresan los valores de r cuya significación estadística es $<0,05$.

	Coeficiente de correlación (valor de p)				
	C _{ss}	CL	K _{el}	t _{1/2}	V _d
Midazolam (S)	0,963 ($<0,001$)	-0,411 (0,003)	NS	NS	NS
Midazolam (O)	NS	0,455 (0,001)	NS	NS	0,356 (0,036)
Midazolam (O) / Cr	NS	NS	NS	NS	NS

Abreviaturas:

C_{ss}= Concentración en el estado estacionario; V_d= Volumen de distribución; CL= Aclaramiento de midazolam; K_{el}= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; S= Sangre; NS= No significativo; O= Orina; Cr= Creatinina.

2.3. Datos de la Fase de Mantenimiento

Se analiza a continuación la concentración diaria de midazolam de la fase mantenimiento (N = 527) en relación a las demás variables del estudio. No es posible el estudio de los parámetros farmacocinéticos de esta fase (C_{ss} y V_d), dado que son datos calculados para cada paciente a partir de medias.

2.3.1. Relación de la Concentración de Midazolam con Distintos Parámetros

En la Tabla 21 se analizan la influencia de la toma de opiáceos y propofol sobre la concentración plasmática de Midazolam. Dicha concentración es significativamente mayor en los pacientes que no han recibido propofol ($p < 0,001$).

Tabla 21. Comparación de la concentración de midazolam en sangre en función de la perfusión de opiáceos y propofol.

	Concentración de midazolam (ng/mL)		
	Media \pm Desviación estándar		
	No	Sí	p
Opiáceos	980,3 \pm 792,3	1046,4 \pm 986,9	NS
Propofol	1037,1 \pm 915,9	511,9 \pm 329,0	<0,001

Abreviaturas

NS= No significativo.

En la Tabla 22 se analiza la correlación de la concentración de midazolam en sangre con diversos parámetros, diferenciándose los pacientes que reciben propofol de los que no los reciben.

Las dosis de Midazolam, tanto en miligramos por hora como en miligramos por Kilogramo y hora, presentan una correlación positiva débil con la concentración de Midazolam en plasma, considerando todos los pacientes y también considerando sólo los pacientes que no han recibido propofol ($p < 0,001$).

Asimismo, se aprecian correlaciones positivas fuertes de la concentración plasmática de Midazolam con la concentración de opiáceos en orina y con la concentración de opiáceos en orina corregida por creatinina en los pacientes que reciben propofol ($p < 0,001$, en ambos casos).

Del mismo modo, existen correlaciones positivas moderadas de la concentración plasmática de Midazolam con la concentración de midazolam en orina y con la concentración de midazolam en orina corregida por creatinina en los pacientes que reciben propofol ($p = 0,001$ y $0,007$, respectivamente).

Finalmente, en lo que se refiere a los parámetros bioquímicos, se encuentra una correlación positiva débil con la concentración de creatinina en sangre en todos los pacientes y en los que no reciben propofol ($p < 0,001$, en ambos casos).

Tabla 22. Coeficiente de Correlación de Pearson (r) de la concentración de midazolam en sangre con diversos parámetros. Se expresan los valores de r cuya significación estadística es <0.05.

	Coeficiente de correlación (valor de p)		
	Global (n=520)	Sin propofol (n=490)	Con propofol (n=30)
DMH	0,263 (<0,001)	0,260 (<0,001)	NS
DMKH	0,302 (<0,001)	0,310 (<0,001)	NS
Opiáceos	NS	-0,136 (0,005)	0,753 (<0,001)
Opiáceos / Cr	NS	NS	0,695 (<0,001)
Midazolam (O)	NS	NS	0,620 (0,001)
Midazolam (O) / Cr	NS	NS	0,504 (0,007)
Urea (S)	0,276 (<0,001)	0,273 (<0,001)	NS
Urea (O)	-0,147 (0,001)	-0,142 (0,002)	NS
Creatinina (S)	0,403 (<0,001)	0,392 (<0,001)	NS
Creatinina (O)	-0,186 (<0,001)	-0,200 (<0,001)	NS
CL creatinina	-0,146 (0,001)	-0,165 (<0,001)	NS
PT	-0,235 (<0,001)	-0,219 (<0,001)	NS

Abreviaturas:

n= Número, DMH= Dosis de midazolam perfundida por hora; NS= No significativo; DMKH= Dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora; Cr= Creatinina; O= orina; S= Sangre; CL= Aclaramiento; PT= Proteínas totales.

2.3.2. Diferencias entre los Pacientes con y sin Buena Correlación DMH-Concentración de Midazolam

Teniendo en cuenta la baja correlación obtenida entre la dosis administrada y la concentración del fármaco en sangre, se decidió identificar a los pacientes que presentaban una buena correlación, encontrándose los siguientes resultados:

Correlación significativa: 14 pacientes (12 pacientes con $r > 0,700$).

Correlación no significativa: 28 pacientes.

Sin datos (menos de 2 datos): 8 pacientes.

Para continuar el estudio se eliminaron los 8 pacientes sin datos y se compararon los pacientes con buena frente a los pacientes con mala correlación.

Al analizar la relación DMH-Concentración en los datos resumen se encontró que el único factor asociado a una buena correlación fue la duración de la fase de mantenimiento, de tal forma que los pacientes con buena correlación presentaron una menor estancia en la UVI (pacientes con buena correlación, $12,0 \pm 6,1$ días; pacientes con mala correlación, $18,6 \pm 10,2$ días; $p = 0,012$).

Considerando todos los datos, se encontraron las diferencias recogidas en la Tabla 23. Teniendo en cuenta sólo las diferencias clínicamente relevantes, los pacientes con buena correlación DMH/Concentración presentaron valores significativamente menores de peso ($p < 0,001$) y GOT ($p = 0,027$), y significativamente mayores de proteínas totales ($p < 0,001$), que los pacientes con mala correlación.

Tabla 23. Asociación del grado de correlación de la dosis de midazolam perfundida por hora (DMH) /concentración de midazolam en sangre con diversos parámetros en todos los datos.

	Buena correlación	Mala correlación	p
Opiáceos	137/262 (52,3%)	183/322 (56,8%)	NS
Propofol	13/263 (4,9%)	26/333 (7,8%)	NS
Edad (años)*	57,9 ± 18,1	56,2 ± 15,8	NS
Peso (kg)*	73,2 ± 11,1	77,1 ± 12,0	<0,001
Escala de Richmond*	-2,8 ± 0,9	-2,8 ± 0,8	NS
C. Opiáceos (S), ng/mL*	3609,3 ± 5524,1	2761,6 ± 5309,4	NS
C. Opiáceos / Cr*	1,1 ± 1,6	0,7 ± 1,5	0,008
GOT, UI/L*	47,3 ± 47,8	125,1 ± 236,4	0,027
Urea (S), mg/dL*	70,1 ± 45,5	56,4 ± 33,7	<0,001
Urea (O), mg/dL*	11,0 ± 15,2	9,0 ± 6,0	<0,05
Creatinina (S), mg/dL*	1,2 ± 1,3	1,2 ± 1,1	NS
Creatinina (O), mg/dL*	32,4 ± 21,8	40,6 ± 25,2	<0,001
CL creatinina, mL/min*	119,3 ± 118,5	104,6 ± 100,1	NS
PT*	5,2 ± 0,8	4,6 ± 1,0	<0,001

Abreviaturas:

NS= No significativo; C Opiáceos= Concentración de opiáceos; S= Sangre; Cr= Creatinina; O= Orina; CL creatinina= Aclaramiento de creatinina; PT= Proteínas totales.

* Media ± Desviación estándar.

2.3.3. Estudio de los Pacientes con Correlación DMH-Concentración de Midazolam Significativa

Para realizar este estudio se utilizaron los cuartiles de la distribución de DMKH, categorizando a los pacientes en los siguientes grupos:

<0,24 mg/Kg/h

0,25-0,40 mg/Kg/h

0,41-0,66 mg/Kg/h

>0,67 mg/Kg/h

Los resultados se recogen en la Tabla 24. Los pacientes que han recibido más dosis (>0,41 mg/Kg/h) presentan una edad significativamente más baja ($p<0,001$). Así mismo, los pacientes que han recibido más dosis (>0,41 mg/Kg/h) presentan una concentración de opiáceos en orina significativamente más baja ($p<0,001$) y una concentración de urea en sangre más alta ($p=0,006$). En lo que se refiere a la creatinina, presenta valores más altos en sangre y más bajos en orina en el grupo que recibe dosis más altas (>0,67 mg/kg/h) ($p<0,001$, en ambos casos).

No se ha encontrado asociación entre un mayor peso y una dosis más alta de midazolam. Del mismo modo, tampoco se ha encontrado con la toma de opiáceos ni con la escala de sedación de Richmond.

Tabla 24: Asociación de la dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora (DMKH) categorizada por cuartiles con distintos parámetros clínicos.

	Dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora				p
	<0,24	0,25-0,40	0,41-0,66	>0,67	
Opiáceos	25/52 (48,1%)	29/50 (58,0%)	25/51 (49,0%)	29/50 (58,0%)	NS
Propofol	4/52 (7,7%)	0/50 (0,0%)	2/51 (3,9%)	0/0 (0,0%)	NS
Edad (años)*	66,5 ± 11,6	66,5 ± 8,2	53,2 ± 19,7	48,9 ± 20,5	<0,001
Peso (kg)*	72,2 ± 7,2	73,7 ± 11,4	74,5 ± 12,3	72,8 ± 12,9	<0,05
Escala de Richmond*	-2,9 ± 0,85	-2,9 ± 0,82	-3,1 ± 0,61	-2,5 ± 1,02	NS
C. Opiáceos (S)*	5891,9 ± 8364,2	6384,7 ± 6652,1	2400,7 ± 4107,3	1968,5 ± 2325,2	<0,001
C. Opiáceos / Cr*	1,46 ± 2,35	1,55 ± 1,91	0,70 ± 1,24	1,14 ± 1,74	<0,05
GOT*	32,3 ± 13,2	22,8 ± 2,9	49,2 ± 24,0	49,6 ± 48,3	NS
Urea (S)*	62,5 ± 41,0	58,3 ± 32,2	70,2, ± 57,8	89,3 ± 51,0	0,006
Urea (O)*	13,4 ± 9,1	11,5 ± 7,1	12,0 ± 9,4	8,2 ± 6,6	0,019
Creatinina (S)*	0,75 ± 0,60	0,77 ± 0,73	0,88 ± 0,81	1,86 ± 1,71	<0,001
Creatinina (O)*	40,3 ± 22,7	37,6 ± 23,9	39,3 ± 27,4	22,7 ± 10,8	<0,001
CL creatinina*	166,5 ± 113,7	163,7 ± 124,0	158,0 ± 122,0	115,2 ± 91,9	NS (0,08)
PT*	4,92 ± 1,05	5,54 ± 0,61	5,08 ± 0,92	5,15 ± 0,74	0,005

Abreviaturas:

C. Opiáceos= Concentración de opiáceos; NS= No significativo; S= Sangre; Cr= Creatinina; O= Orina; CL creatinina= Aclaramiento de creatinina; PT= Proteínas totales.

* Media ± Desviación estándar.

Tabla 25: Asociación de la dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora (DMKH), categorizada por la mediana, con distintos parámetros farmacocinéticos.

	Dosis de midazolam perfundida por Kg de peso/hora								
	Global			Mala correlación			Buena correlación		
	<0,40	>0,41	p	<0,40	>0,41	p	<0,40	>0,41	p
Css (ng/mL)*	843 ± 634	1029 ± 727	NS	1009±776	717 ± 223	NS	527,6±37,3	1165,2±778,5	0,001
CL (mL/min)*	0,56 ± 0,24	0,83 ± 0,34	0,003	0,55 ±0,26	0,93 ±0,26	0,001	0,60 ± 0,23	0,78 ± 0,39	NS
Kel (Horas -1)*	0,50 ± 0,35	0,56 ± 0,19	NS	0,50±0,39	0,61 ±0,20	NS	0,28 ± 0,22	0,51 ± 0,19	NS
t ½ (Horas)*	3,2 ± 5,1	1,4 ± 0,5	NS	3,4 ± 5,6	1,2 ± 0,3	NS	5,4 ± 6,2	1,6 ± 0,6	NS
Vd (L/Kg de peso)*	2,5 ± 4,1	1,6 ± 0,7	NS	2,6 ± 4,7	1,7 ± 0,6	NS	3,8 ± 3,9	1,6 ± 0,8	NS

Abreviaturas:

Css= Concentración en el estado estacionario; NS= No significativo; CL= Aclaramiento de midazolam; Kel= Constante de eliminación; t_{1/2}= Semivida de eliminación; Vd= Volumen de distribución.

* Media ± Desviación estándar.

DISCUSIÓN

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Los pacientes en estado crítico están envueltos en ambientes estresantes y necesitan con frecuencia maniobras que pueden producir ansiedad, agitación y dolor, lo que hace que el uso de sedación sea esencial para mantener unos niveles de confort y seguridad adecuados¹³¹.

En el pasado el uso de los agentes sedantes se enfocaba en mantener al paciente inmóvil y en reducir al máximo el recuerdo de su estancia en la UCI. En la actualidad, tras haber comprobado que un exceso de sedación puede conducir a un mayor índice de mortalidad y morbilidad, la tendencia se está orientando a proporcionar niveles de sedación más sutiles que permitan mantener al paciente más colaborador¹³².

Son limitados los fármacos potencialmente utilizables con este fin en las Unidades de Cuidados Intensivos, siendo el propofol y las benzodiazepinas las opciones más habituales⁴⁹. El midazolam posee la semivida de eliminación más corta de las benzodiazepinas empleadas de forma tradicional en las Unidades de Cuidados Intensivos, además produce pocos metabolitos activos, genera un grado de sedación adecuado y es soluble en agua a pH fisiológico. Adicionalmente, la reciente introducción de formulaciones genéricas ha conseguido disminuir notablemente su coste de adquisición en muchos hospitales. Por todos estos motivos el midazolam es en uno de los agentes sedantes más utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos a nivel mundial¹³³.

Desafortunadamente, la farmacocinética del midazolam se ve modificada de manera significativa cuando es perfundido por periodos de tiempo prolongados¹³⁴. Estas variaciones se deben en gran medida a la acumulación de fármaco en los tejidos periféricos y a la prolongación de la duración del efecto sedante. La cinética del midazolam presenta además una gran variabilidad inter-paciente justificada por las diferencias en flujo sanguíneo hepático, en el volumen de distribución, en los fármacos concomitantes administrados, etc.

El presente estudio aporta información de interés sobre todos los factores que pueden condicionar los distintos requerimientos de midazolam en pacientes sometidos a ventilación mecánica en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Se ha seleccionado un diseño de estudio transversal y descriptivo de periodo. Este diseño tiene la limitación de presentar un bajo control de los factores de confusión sobre los resultados del estudio, pero reproduce fielmente las pautas de tratamiento y seguimiento en práctica clínica habitual. Y lo que es más importante, sus resultados son más generalizables a poblaciones definidas, lo que permite que este tipo de estudios sean apropiados para establecer metas de salud pública orientadas a una determinada acción.

Kinoshita en el año 1998 llevó a cabo un estudio de eficacia, seguridad y farmacocinética del uso de midazolam en UCI y eligió un diseño de las mismas características que el seleccionado para el presente trabajo¹³⁵. En cambio otros autores han optado por un diseño intervencionista, en el que las dosis de los agentes sedantes estaban predeterminadas para hacer un seguimiento más homogéneo de los pacientes¹³⁶.

El periodo de reclutamiento se estableció en 14 meses para la obtención de una muestra poblacional suficiente en número de casos y representativa del perfil de paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. En otro trabajo de similares características, se consideró un periodo de reclutamiento de 12 meses; muy semejante al descrito en el presente estudio¹³⁵.

El número de pacientes a los que se ha hecho el seguimiento (46), está en línea o es incluso superior al número de pacientes incluidos en otros estudios publicados. En el año 1991, Malacrida y colaboradores llevaron a cabo un estudio farmacocinético de midazolam en el que incluyeron 8 pacientes en estado crítico que requirieron sedación durante al menos 18 horas¹³⁷. En un estudio comparativo para determinar las diferencias farmacocinéticas de dos agentes sedantes fue necesaria la inclusión de más pacientes: 64 sujetos que fueron randomizados a dos ramas de tratamiento¹³⁸. En el año 1991 Shelly y colaboradores, estudiaron de forma prospectiva los efectos de la sedación continua con midazolam en 50 pacientes¹²⁴.

A la luz de estos datos, nuestro tamaño muestral resulta consistente con otros trabajos publicados.

1.1. Datos Demográficos

Respecto al sexo, el porcentaje de varones incluidos en la muestra es sensiblemente superior al de mujeres (70,2% y 29,8%, respectivamente). Curiosamente, un estudio llevado a cabo en Alemania con un diseño similar, aunque con un periodo de reclutamiento de 5 años de duración, presentó una desviación hacia los varones similar (71,8% varones y 28,2% mujeres). En este estudio alemán no se observó ninguna diferencia significativa en los resultados en función del sexo¹³⁶.

Por otra parte, los estudios farmacocinéticos que evalúan el efecto de la edad sobre el metabolismo y eliminación de un fármaco suelen centrarse en adultos jóvenes (pacientes con edad inferior a 30 años) y ancianos (edad superior a 65 años)¹¹⁹. Como puede verse por el rango intercuartílico de las edades de los pacientes incluidos en este trabajo (46 - 71 años), el grupo más joven está infrarrepresentado en relación al de ancianos (sólo 8 pacientes con edad inferior a 40 años). Por esta razón, el análisis de subgrupos por la edad se ha realizado teniendo en cuenta la mediana de la misma. Otros trabajos publicados han presentado una distribución de frecuencias de edad similar a la descrita en nuestro estudio, con medias de 52 y 58 años^{118,127}.

En cualquier caso, las diferencias por sexo y edad han sido contempladas en el análisis estadístico para minimizar el posible sesgo derivado de estos factores.

1.2. Datos Clínicos

En lo referido al motivo de ingreso, más de la mitad de los pacientes analizados fueron ingresados en la UCI por shock séptico o como consecuencia de una insuficiencia respiratoria. El bajo número de pacientes incluidos en el resto de categorías, hace que la potencia estadística de la muestra sea limitada para analizar este parámetro. Además, ciertos motivos de ingreso complejos incluían de forma intrínseca otro u otros motivos que no han sido contabilizados; por ejemplo, un paciente politraumatizado ingresado por su alteración ventilatoria podía presentar, además, insuficiencia renal y/o hepática asociadas. Este dato, por tanto, tiene un valor más descriptivo que analítico, en concordancia con lo leído en la revisión bibliográfica.

Más relevante que la causa que les ha llevado a permanecer ingresados, es la evolución que han presentado en cuanto a la función orgánica implicada en el metabolismo y eliminación del fármaco, esto es, la función renal y hepática. En base a los datos obtenidos de la historia clínica, tan sólo 3 de los pacientes estudiados presentaron insuficiencia renal crónica y ninguno insuficiencia hepática previas al ingreso. Ahora bien, la variación de las funciones renal y hepática fue determinada a lo largo del estudio en base a los parámetros bioquímicos de rutina.

Se establecieron la concentración de creatinina en sangre, en orina y la concentración de proteínas totales en sangre como los parámetros más adecuados para analizar la evolución de la función renal de los pacientes. Estas determinaciones están alineadas con las presentadas en otros trabajos que evalúan la influencia del fallo renal en la farmacocinética del midazolam o de otras benzodiazepinas administradas por vía intravenosa^{139,140}.

De forma análoga, la determinación de transaminasas (GOT y GPT) ha sido considerada la manera más adecuada para describir la evolución de la función hepática durante el seguimiento de los pacientes. En otros estudios en los que fue posible la extracción de muestras de tejido hepático, se determinó la actividad metabólica del CYP450 como parámetro indicador¹⁴¹.

Finalmente, en relación a la supervivencia, ésta fue mayoritaria en nuestros pacientes a la finalización del seguimiento, lo que ha permitido tener capacidad para llevar a cabo análisis farmacocinéticos relativos a la fase de eliminación en una alta proporción de pacientes, 70,2%.

Otros estudios en cambio, se han centrado exclusivamente en la farmacocinética en el estado estacionario sin entrar a valorar cuál es el perfil cinético del fármaco una vez concluida la fase de perfusión intravenosa⁷⁸.

1.3. Datos Asociados a la Estancia en UCI

La estancia media de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos fue bastante elevada (mediana de 15 días), con lo que hemos contado con un gran número de datos por cada paciente para realizar el análisis estadístico completo. El periodo de seguimiento de nuestros pacientes fue superior al publicado por otros autores. En un estudio realizado durante un periodo de 5 años, se incluyeron 648 pacientes con un total de 3354 muestras analizadas, de lo que se desprende que la media de estancia en la UCI era de aproximadamente 5 días¹³⁶.

Como era de esperar, la duración de la fase de mantenimiento (en la que se mantiene perfusión continua de midazolam) ha sido muy superior al periodo de eliminación (en la que se ha interrumpido la administración del fármaco), con medianas de 11 y 3 días respectivamente. Los datos de la fase de mantenimiento han sido de utilidad para determinar las concentraciones de midazolam en sangre, en orina y correlacionarlas con la cantidad de fármaco administrado. Por el contrario, los datos de la fase sin perfusión de midazolam, han sido empleados solamente para los cálculos farmacocinéticos de eliminación.

Uno de las variables determinada diariamente ha sido el peso. Se partía de un valor inicial al momento del ingreso, y habida cuenta de las dificultades para la manipulación de estos pacientes, las mediciones posteriores se registraron por una estimación fundamentada en el balance de líquidos ganados/perdidos cada día. En nuestro trabajo, la fluctuación intrapaciente es elevada, observándose en algunos casos variaciones de hasta 15 Kg de peso en 24 horas.

Pender y colaboradores también describieron variaciones de peso muy significativas. En un periodo de seguimiento de tres días identificaron pérdidas de hasta 21,2 Kg y ganancias de hasta 41,6 Kg¹⁴².

Es por tanto importante analizar este parámetro ya que puede sugerir modificaciones en la pauta de tratamiento. No en vano, el peso sí parece tener una influencia directa en la cantidad de agente sedante a administrar (motivo por el cual en nuestro análisis la dosis ha sido corregida por el peso). En cambio, de acuerdo a la bibliografía, parece no influir sobre la cinética de eliminación del fármaco¹⁴³.

La determinación de la dosis de midazolam administrada diariamente ha sido recogida en base al registro de la historia clínica, (donde se detalla la dosis aportada mediante perfusión continua), añadiéndose a este valor la cantidad inyectada en forma de *bolus iv*, y prorrateada ésta entre las horas en las que la perfusión había tenido lugar en el día señalado. Dada la metodología seguida en la recogida de este dato es posible que exista algún tipo de incorrección sistemática en el mismo.

En nuestro estudio la media de la dosis de midazolam administrada por hora fue de $9,5 \pm 12,2$ mg/h, algo superior a la que algunos autores han descrito como dosis de mantenimiento habitual en pacientes críticos adultos (de 2 a 5 mg/h¹⁴⁴; $6,4 \pm 3,97$ mg/h¹²⁶). No hay que obviar que otras publicaciones han determinado que en muchos pacientes son requeridas dosis muy superiores a las arriba indicadas⁷⁹.

Es importante destacar que en el presente trabajo no ha existido un ritmo de perfusión fijo en ninguno de los pacientes. Esto hecho dificulta el poder establecer comparaciones entre los mismos. En otros estudios se hizo un seguimiento de los pacientes por periodos de tiempo homogéneos y el ritmo de perfusión de midazolam también se estandarizó en todos los sujetos¹³⁶.

El parámetro que mejor nos va a permitir establecer comparaciones entre pacientes o entre las distintas mediciones del mismo sujeto sin que el peso suponga la introducción de un sesgo, va a ser la dosis administrada por hora y ajustada por Kg de peso corporal. Es esta la forma de recogida de la dosis administrada de midazolam más divulgada en la literatura. En nuestro estudio, la media de dosis de midazolam ajustada por Kg de peso fue de $0,40 \pm 0,16$ mg/kg/h. De nuevo son unos valores más altos que los publicados por otros autores, pero estos datos ajustados son más trazables que los que no han tenido en cuenta la corrección del peso.

Con el fin de realizar análisis estadísticos más completos y poder correlacionar la cantidad de agente sedante administrada con otras variables recogidas diariamente, también hemos considerado la dosis de midazolam perfundida por Kg de peso y día.

Como se ha comentado anteriormente en diferentes apartados, los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y sometidos a ventilación mecánica reciben con mucha asiduidad múltiples agentes sedantes. Unos de los más recurrentes son los derivados de

opiáceos. Es por ello que en el estudio hemos recogido la concentración de opiáceos en orina. Hay que tener en cuenta que la media de la concentración de opiáceos en orina fue de $3664,7 \pm 5727,2$ ng/mL, lo que sugiere la amplia dispersión de los datos recogidos. Esta variable presenta dos limitaciones fundamentales: la primera es que no a todos los pacientes se les administraron opiáceos y los que sí que los recibieron, no lo hicieron de manera continua a lo largo de todo el seguimiento. La segunda es que sólo disponíamos de método de detección de opiáceos en orina, menos preciso que la detección en plasma.

A fin de evitar que el grado de concentración de la orina introdujera un sesgo en la determinación de los opiáceos, se recogió la variable concentración de opiáceos en orina ajustada por creatinina.

La implicación de los niveles de creatinina en la determinación de opiáceos en orina ha sido ampliamente estudiada en el seguimiento de pacientes en desintoxicación por drogas de abuso. En un reciente estudio tras analizar 4460 muestras encontraron un incremento estadísticamente significativo en la concentración de opiáceos al hacer el ajuste por creatinina. Estos resultados ponen de manifiesto que el grado de concentración de la muestra de orina sí afecta a la determinación de los niveles de opiáceos¹⁴⁵.

La media de la concentración de opiáceos en orina corregida por creatinina fue de $0,94 \pm 1,11$ ng/mg de creatinina. Se aprecia una dispersión de los datos muy similar a la observada con respecto a las concentraciones obtenidas sin ajuste por creatinina, no obstante, a tenor de lo anteriormente expuesto, estos últimos resultados deberían ser considerados como más precisos.

La administración de agentes sedantes en las Unidades de Cuidados Intensivos debe ser correctamente monitorizada para conseguir una sedación suficiente y lo más uniforme posible. En este estudio se ha medido el grado de sedación con la escala de Richmond (RASS por sus siglas en inglés).

La media del nivel de sedación de acuerdo con la escala de Richmond fue de $-2,86 \pm 0,73$, con una mediana de $-2,89$ ($-3,25 - -2,56$). Estos datos coinciden con los publicados por otros autores en los que se considera que el grado de sedación debe estar entre 0 y -3 cuando se utiliza esta misma escala¹⁴⁶.

La escala de sedación de Richmond ha sido validada en reiteradas ocasiones. En un trabajo en que participó el personal de enfermería de 38 Unidades de Cuidados Intensivos se puso de manifiesto que la escala no sólo reflejaba de forma fehaciente el nivel de sedación, sino que lo hacía de manera consistente a medida que se incrementaban los días de estancia en la UCI. En dicho estudio también se evidenció que era equiparable a otras escalas (Glasgow Coma Scale, Ramsay Scale) y que la variación inter-evaluador era muy baja¹⁴⁷. Recientemente se ha estudiado la posibilidad de extender su aplicabilidad más allá de las Unidades de Cuidados Intensivos, a las Unidades de Cuidados Paliativos, aunque aún está por determinar su validez definitiva¹⁴⁸.

Uno de los retos a los que se enfrenta el especialista en cuidados intensivos es a la administración de los agentes sedantes de forma simultánea al resto de fármacos. Por ello en este trabajo hemos estudiado la administración de fármacos concomitantes que puedan alterar el metabolismo de los sedantes. Centrándonos en el midazolam, éste se metaboliza por oxidación microsomal hepática fundamentalmente mediada por CYP3A4¹⁴⁹. Es por tanto lógico intuir que los pacientes ingresados en la UCI, con su función hepática generalmente comprometida, van a mostrar gran variabilidad en el metabolismo del midazolam.

Los azoles y los macrólidos son fármacos muy frecuentemente administrados a los pacientes que permanecen ingresados en la UCI por largos periodos de tiempo. En nuestro trabajo un 22% de pacientes han sido tratados con estos fármacos potenciadores de la acción del midazolam; concretamente fluconazol y/o eritromicina (hay que considerar que algún paciente recibió la combinación de ambos). Y un 2% recibieron rifampicina (como agente limitador del efecto sedante).

Dada la evidencia publicada en relación a su influencia sobre el metabolismo de midazolam, en el análisis estadístico inferencial hemos tenido en cuenta la administración de estos agentes.

Además de estos fármacos que modulan el metabolismo del midazolam y que como consecuencia de ello alteran su efecto, también hemos considerado en nuestro trabajo otros agentes sedantes administrados de manera concomitante al midazolam. Concretamente: opiáceos, otras benzodiazepinas y propofol. El 93% de los pacientes analizados en nuestro trabajo han recibido en algún momento del seguimiento alguno o varios de estos agentes.

Sin duda, una de las variables principales del estudio es la concentración de midazolam en sangre. Dada la alta heterogeneidad de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, este parámetro presenta una distribución no normal. La media de los niveles de midazolam en sangre fue de $918,8 \pm 673,8$ ng/mL. Este valor medio es similar a las concentraciones máximas detectadas en el estudio de Bremen y colaboradores, donde tras 4 días de perfusión detectan valores plasmáticos de 902 ng/mL, aunque tras dos semanas de perfusión sus valores se reducen a 600 ng/mL¹³⁶. El hecho de contar con valores más altos en nuestro estudio puede estar condicionado por haber realizado la detección por métodos analíticos diferentes. En nuestro trabajo la determinación se ha llevado a cabo mediante FPIA, mientras que Bremen y colaboradores emplearon HPLC. Está descrito que la técnica de FPIA sobreestima las mediciones de midazolam por HPLC en un 19%, con lo que los valores detectados en nuestro trabajo son consistentes con los publicados por otros autores¹²⁹.

Realizamos también la determinación de la concentración de midazolam en orina. Es cierto que no existen referencias bibliográficas de relevancia en las que se realice esta medición en pacientes ingresados en UCI, pero consideramos que podría ser un dato importante para inferir la relación entre las concentraciones plasmática y en orina de midazolam. La media de la concentración de midazolam en orina fue de $33954,1 \pm 20055,1$ ng/mL, (alta dispersión de los datos). Al realizar la determinación de concentración de midazolam en orina ajustada por creatinina, no se observó una corrección de la dispersión de los datos ($9,86 \pm 7,67$ ng/mg de creatinina), pero sí consideramos este parámetro relevante, ya que nos permitiría eliminar potenciales sesgos entre muestras de orina con distinto grado de concentración.

En el estudio también se determinaron parámetros bioquímicos a partir de muestras de sangre. Cabe destacar la amplia dispersión de datos en todas las mediciones, lo que da idea de la variabilidad inter-paciente. Analizándolas más en detalle:

- Las determinaciones bioquímicas de GOT, LDH y GGT, pueden mostrar indicios de alteraciones hepáticas, de las vías biliares, traumatismos, afecciones cardíacas e infecciones. Estos parámetros se encontraron en nuestro trabajo muy elevados con respecto a los valores normales en población general. Este hallazgo es esperable por el perfil de paciente del que se trata. Por concretar sobre uno de ellos, la GOT (también

llamada AST), tiene unos valores normales en población adulta entre 10 y 34 UI/L. En nuestro trabajo el valor medio fue de 55,25 UI/L con una mediana de 33,0 UI/L.

- En cuanto a los indicadores de disfunción de la actividad renal: creatinina (sangre y orina), urea (sangre y orina) y aclaramiento de creatinina. Considerando la media de los valores de todos los pacientes en su conjunto, presentan unos niveles dentro del rango de normalidad. Lo que nos indica que en nuestra población de pacientes, las alteraciones renales fueron menos preponderantes que las hepáticas. Así por ejemplo, la media de creatinina en sangre en nuestra muestra fue de 1,03 mg/dL, siendo los valores de referencia en población general de 0,8 a 1,4 mg/dL.
- Albúmina y proteínas totales: Los niveles de albúmina sérica fueron inferiores a los de la media de la población general, con valores de 1,60 g/dL, mientras que los valores de referencia son de 3,9 a 5,0 g/dL. Con independencia de que niveles de albúmina sérica disminuidos pueden ser indicadores de dietas bajas en proteínas, enfermedad de Crohn, o de otras patologías, lo relevante de este hallazgo es su potencial implicación en la farmacodinámica del midazolam. Como se ha señalado con anterioridad, el midazolam se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, por lo que una disminución en la albúmina sérica puede potenciar el efecto sedante al aumentar la concentración de fármaco libre.

1.4. Datos para Estudio Farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos de midazolam en nuestra población de pacientes presentan una amplia dispersión de datos. Esto puede deberse a que los pacientes ingresados en la UCI son muy diferentes entre sí, y eso repercute no sólo en la farmacodinamia, sino también en la farmacocinética del midazolam.

La Concentración de midazolam en el estado estacionario (C_{ss}) se alcanza tras una infusión constante de midazolam por un periodo superior a 3 - 5 semividas de eliminación. En nuestro trabajo, la concentración de midazolam en el estado estacionario fue de $938,2 \pm 744,8$ ng/mL. Otros autores también han determinado concentraciones similares o ligeramente inferiores de midazolam en plasma. Así, Bremer y colaboradores describieron concentraciones de hasta 902 ng/mL durante los primeros 4 días de perfusión con midazolam. No obstante, durante los siguientes 14 días, la concentración disminuía a niveles en torno a los 600 ng/mL¹³⁶. En nuestro trabajo no hemos detectado esas diferencias, ya que los pacientes han sido seguidos durante periodos de tiempo diferentes y por ello hemos realizado el análisis de manera conjunta considerando toda la estancia. No se ha hecho por tanto un análisis específico de los primeros días tras el comienzo de la administración.

La concentración en el estado estacionario puede haber disminuido a partir de los 4 primeros días de perfusión por el aumento del aclaramiento de midazolam. En el mismo trabajo de Bremer y colaboradores, el aclaramiento de midazolam durante los 4 primeros días de perfusión fue de 130 mL/min, mientras que a partir de ese momento llegó a niveles de 300-350 mL/min¹³⁶. Estos valores se asemejan a los recogidos en la ficha técnica del midazolam relativos a voluntarios sanos (300-500 mL/min). En nuestro trabajo en cambio, el aclaramiento de midazolam presenta unos valores de $0,69 \pm 0,32$ mL/min, muy inferiores a los anteriormente citados. Esto puede haber sido motivado porque nuestro cálculo ha sido llevado a cabo mediante una fórmula matemática basada la media de las dosis diarias y concentraciones diarias. Por las diferencias que existen entre los valores de aclaramiento que hemos obtenido y los publicados por otros autores, en los siguientes apartados haremos referencia a cambios en la proporción de los valores y no a diferencias absolutas.

Es importante tener en cuenta el parámetro del aclaramiento, ya que se han descrito como posibles causas de sedación excesiva tanto altas concentraciones plasmáticas de midazolam como un aclaramiento disminuido del mismo¹⁵⁰.

Recordemos que el Volumen de distribución (V_d) describe la relación entre la concentración del fármaco en el plasma y la cantidad presente en los tejidos del organismo. El volumen de distribución del midazolam en adultos sanos es de 0,7-1,2 L/Kg de peso corporal¹⁰⁶. En nuestro trabajo hemos obtenido una mediana de 1,23 L/Kg de peso corporal, lo cual indica

que la distribución del midazolam en los tejidos periféricos de nuestros pacientes no difirió mucho respecto a lo esperable para este fármaco en sujetos sanos.

Sabemos que la Semivida ($t_{1/2}$) de eliminación es el tiempo que transcurre hasta que la concentración plasmática de un fármaco en el organismo desciende a la mitad. Por ello ha sido calculada exclusivamente con los datos de concentración plasmática de midazolam una vez suspendida la perfusión intravenosa del fármaco. Así se ha obtenido una mediana de 1,47 horas, con un rango intercuartílico de (1,04 – 2,28). Malacrida y colaboradores compararon la semivida de eliminación del midazolam en voluntarios sanos con la observada en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. Determinaron una media de 5,4 horas en los pacientes en la UCI, frente a 2,3 horas en voluntarios sanos¹³⁷.

Es importante destacar también la gran variabilidad entre pacientes observada en los estudios realizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Así Shafer y colaboradores observaron semividas de eliminación de midazolam en un rango entre 14 y 26 horas, frente a las 15 horas determinadas en un estudio realizado con 90 pacientes que habían sido sometidos a bypass de arteria coronaria^{151,152}.

2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

2.1. Datos Generales del Estudio

Se han analizado todas las variables en función del sexo y de la edad. A continuación se destacan los hallazgos más interesantes de las mismas.

En el análisis en función del sexo:

Con respecto a la edad, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, se observa que las mujeres incluidas en el estudio tienen una media de edad casi 10 años superior a la de los varones (65 frente a 56,1 años).

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los varones y las mujeres fallecidos durante el estudio. De los varones estudiados, fallecieron el 21,2% frente al 50% de las mujeres. Este dato es esperable ya que como se acaba de comentar, la media de edad de las mujeres es sensiblemente superior a la de los hombres.

El 100% de las mujeres recibió derivados de opioides como coadyuvante (frente a un 81,8% de los varones). Según la literatura es muy habitual utilizar derivados morfínicos como complemento al midazolam. Así por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en Alemania en 2004, se analizó el perfil cinético de midazolam en un grupo de pacientes en el que todos eran tratados con una combinación fija de midazolam y de fentanilo asociado¹³⁶.

De la misma manera que hemos descrito que hay más mujeres que varones tratados con derivados de opioides en nuestro estudio, las mujeres presentan mayor concentración de fármacos opioides en orina y también de midazolam. Con respecto al midazolam esas diferencias son estadísticamente significativas entre varones y mujeres cuando es analizado en orina, no así cuando se hace en plasma. Estas diferencias en las concentraciones de agentes sedantes pueden explicar que el nivel de sedación sea ligeramente superior en las mujeres. Si bien es cierto que la diferencia no parece tener entidad suficiente como para ser considerada clínicamente relevante, aunque sí resulta estadísticamente significativa (nivel de sedación - 3,07 en mujeres vs -2,78 en varones. $p=0,021$).

En el análisis en función de la edad:

Como era esperable, el número de fallecidos en la población mayor de 63 años es superior a la de los pacientes más jóvenes (45,8 vs 13,6%. $p=0,018$).

Sin llegar a ser estadísticamente significativa la diferencia, el número de días de seguimiento durante la fase de eliminación de midazolam es superior en los pacientes menores de 62 años. Este dato seguramente esté condicionado por el más alto porcentaje de fallecidos en el grupo de mayor edad, lo que ha sesgado a la baja la duración de la fase de eliminación en este grupo de pacientes. Esto se deduce porque el resultado esperable debería ser exactamente el contrario, los pacientes más jóvenes deberían tener más capacidad de eliminación del fármaco y por tanto contar con menos días de seguimiento durante esta fase.

A los pacientes más jóvenes se les administró mayor dosis de midazolam (ajustado por peso y hora) que a los pacientes de mayor edad (0,46 vs 0,33 mg/Kg/hora. $p=0,014$). Este resultado está alineado con lo publicado por Bremer y colaboradores que determinan que los pacientes mayores de 70 años necesitaron la mitad de dosis de midazolam que los menores de 50 años¹³⁶. Otros autores que estudiaron los efectos farmacodinámicos del midazolam en pacientes de diferentes edades obtuvieron resultados similares¹⁵³.

2.2. Parámetros Farmacocinéticos

Recordemos que el análisis de los parámetros farmacocinéticos en relación a las demás variables se ha llevado a cabo con los datos resumen, es decir con una $n=48$.

Diferencias por Sexo:

En nuestro trabajo, el aclaramiento de Midazolam fue significativamente mayor en el varón, respecto a la mujer ($p=0,024$). Sin embargo, la evidencia sobre un posible comportamiento farmacocinético diferencial del midazolam en función del género es muy limitada. En un estudio publicado en el 2006 se mostró que las mujeres presentaban un aclaramiento de midazolam ajustado por peso un 11% más alto que los hombres, si bien es cierto que esta diferencia tenía una repercusión clínica irrelevante en la pauta de eliminación; aspecto

comprobable con la no variación en el área bajo la curva en la representación de la concentración de midazolam frente al tiempo¹⁵⁴.

Algunos autores han llegado a analizar en las mujeres la influencia de la fase del ciclo menstrual en el metabolismo de midazolam. Kharasch y colaboradores, en un estudio llevado a cabo en 11 mujeres no observaron ninguna variación en el aclaramiento hepático del midazolam entre los días 2, 13 y 21 del ciclo menstrual¹⁵⁵.

Lo que la mayoría de bibliografía publicada sostiene es que no hay diferencias farmacocinéticas atribuibles al género^{156,157}.

Diferencias por Edad:

El aclaramiento de Midazolam fue significativamente mayor en los sujetos más jóvenes, respecto a los de edad ≥ 63 años.

Boulie y colaboradores observaron que el aclaramiento de midazolam estaba influido por la edad en pacientes críticos con alteraciones neurológicas. Aunque llegaron a esta conclusión porque muchos de los pacientes que estudiaron estaban tratados con carbamazepina, un inductor del citocromo P450 hepático y por tanto del metabolismo del midazolam, lo que pudo condicionar el resultado¹⁵⁸.

La mayoría de publicaciones no evidencian diferencias farmacocinéticas en función de la edad, sí en cambio las muestran de tipo farmacodinámico. Por ello sostienen que la dosificación de midazolam en pacientes ingresados durante largos periodos en la UCI, debe ser más moderada en pacientes de edad avanzada¹⁵⁹.

Diferencias por Motivo de Ingreso:

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos en función del motivo de ingreso. No obstante, cabe destacar que los pacientes con sepsis presentaron la KeI más baja. Este dato es importante, ya que la sepsis fue el motivo de ingreso más habitual en nuestro estudio (30,4% de los pacientes).

Este hallazgo es consistente con lo observado en la literatura, donde se afirma que la sepsis produce una disminución del metabolismo hepático. Por otra parte, se ha demostrado que dicha alteración modifica de forma directa la actividad del citocromo P450 y con ello el metabolismo del midazolam¹⁴¹.

Diferencias por Potenciadores, Eritromicina:

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos por la presencia o no de potenciadores del metabolismo de midazolam. Tampoco se han encontrado diferencias al analizar de manera independiente la eritromicina.

La bibliografía en cambio recoge que se presenta sedación excesiva ante la administración de fármacos inhibidores del CYP3A4 (potenciadores de la acción de midazolam), tales como itraconazol, voriconazol o los macrólidos¹⁶⁰. En un estudio, 10 pacientes fueron tratados con fluconazol mientras recibían perfusión continua de midazolam. Los niveles plasmáticos se elevaron de forma variable con concentraciones que aumentaron hasta un 100-300% en tres de los pacientes, 20-30% en cuatro de ellos y mínimamente en los otros tres. Los autores del trabajo concluyen que es recomendable reducir el ritmo de perfusión de midazolam cuando se inicia el tratamiento con fluconazol y está aumentando el nivel de sedación¹⁶¹.

Por el contrario, cuando se combina midazolam con inductores del CYP3A4, tales como la fenitoína o rifampicina, se espera una marcada reducción de su efecto sedante. Este fenómeno fue estudiado con midazolam oral, donde se observó más de un 90% de disminución de la biodisponibilidad de midazolam al combinarse con ambos fármacos¹⁶².

Quizás la razón por la que no hemos encontrado en nuestro trabajo diferencias entre los parámetros farmacocinéticos en función de la presencia o no de moduladores del metabolismo del midazolam, se haya debido a que los días de exposición o las cantidades administradas han sido muy bajas en relación al midazolam perfundido. Con una población de pacientes mayor, seguramente se habría conseguido una significación estadística.

Correlación de los Parámetros Farmacocinéticos con Diferentes Variables:

En nuestro trabajo hemos observado que a medida que aumentan los días en los que el paciente ha recibido perfusión de midazolam, disminuye la constante de eliminación, mientras

que aumenta la semivida de eliminación ($p=0,02$ y $0,02$, respectivamente). En esta misma línea, Shelly y colaboradores describieron que hay pacientes que precisan estar ingresados en la UCI por largos periodos de tiempo, y como consecuencia de ello es frecuente que desarrollen fallo multiorgánico que puede influir en la farmacocinética de los agentes sedantes¹⁶³.

Por su parte, el volumen de distribución presenta una correlación positiva débil ($p=0,026$) con respecto al aumento de los días de perfusión de midazolam. Bodenham y colaboradores concluyeron que el volumen de distribución de midazolam era tres veces mayor en pacientes ingresados en la UCI que en voluntarios sanos con el mismo peso corporal. A medida que aumenta el tiempo de estancia en la UCI se acentúan estas diferencias. No se conoce con exactitud cuál puede ser la razón de su aumento, pero parece que es relevante el incremento de volumen de fluido extracelular y la fluctuación en la concentración o estructura de las proteínas de unión¹⁶⁴.

Cuanto mayor es el valor de creatinina en sangre, se prolonga la eliminación (correlación negativa con la constante de eliminación) y la semivida de eliminación ($p=0,034$ y $p=0,035$, respectivamente). En cambio, en un estudio *in vitro* e *in vivo* realizado en conejos y en humanos, se evidenció que los pacientes con patologías renales tenían más concentración de fármaco libre (sin unión a proteínas plasmáticas) y un mayor efecto sedante a nivel de sistema nervioso central. No objetivaron ninguna variación farmacocinética en base a la disfunción renal, sí en cambio farmacodinámica¹²².

Por su parte, Comstock y colaboradores demostraron que la disfunción renal se asociaba con semividas de eliminación más prolongadas, sugiriendo que en este perfil de pacientes sería necesario un ajuste de dosis¹⁴⁰.

Aunque generalmente se considera que los metabolitos glucurónidos de los agentes sedantes resultan inactivos, diversos estudios han evidenciado que muchos de ellos mantienen su lipofilia, con lo que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y mantener su actividad. De ello se deduce que los metabolitos de midazolam pueden acumularse en el fluido cerebroespinal¹⁶⁵. Esto puede justificar que siga habiendo efecto sedante pese a que los niveles plasmáticos se encuentren por debajo del umbral de eficacia.

Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal severa ha de considerarse la posibilidad de acumulación de metabolitos de midazolam y ha de tenerse especial cautela con el régimen de sedación. Incluso, si fuera necesario, plantearse la utilización de antagonistas benzodiazepínicos¹²³.

En nuestro estudio analizamos también la creatinina en orina, que mostró correlaciones similares a la creatinina en sangre aunque de orden inverso. La urea en sangre y en orina pusieron de manifiesto resultados análogos. Parecen por tanto de valor las determinaciones en orina de estos parámetros como indicadores de la función renal.

Con el aumento de la concentración de proteínas totales, se incrementa también el aclaramiento de midazolam ($p=0,024$). Este hallazgo concuerda con lo publicado por otros autores que afirman que la mayoría de los pacientes ingresados en la UCI presentan algún grado de hipoalbuminemia, lo que implica que su facultad para eliminar el fármaco pueda verse disminuida⁷⁰.

Por otra parte, es cierto que la capacidad del midazolam de unirse a proteínas plasmáticas depende de varios factores. Hablando específicamente de pacientes ingresados en UCI, cabría destacar la presencia de múltiples fármacos administrados de forma concomitante y en concentraciones no fijas a lo largo del día, así como una baja concentración de proteínas plasmáticas. Pero incluso en pacientes con niveles de albúmina sérica normales, la unión del midazolam a dicha proteína podría verse reducida por un cambio conformacional en la estructura de la albúmina¹⁶⁶.

Como cabe esperar, la concentración de midazolam en orina presenta una correlación positiva con su tasa de aclaramiento ($p=0,001$). Paradójicamente, no hay correlación entre los parámetros farmacocinéticos y la concentración de midazolam en orina ajustada por creatinina. Este hecho pone de manifiesto la limitada utilidad clínica de la determinación de midazolam en orina para ajustar el nivel de sedación.

2.3. Datos de la Fase de Mantenimiento

Recordemos que este análisis se ha realizado con una muestra $n=527$.

Relación de la Concentración de Midazolam con Distintos Parámetros:

Observamos que la concentración plasmática de midazolam es significativamente mayor en los pacientes que no han recibido propofol ($p < 0,001$). Este resultado es predecible, ya que la administración concomitante de otros agentes sedantes nos permite disminuir los niveles de midazolam. A pesar de esto, hay que considerar que el propofol puede reducir la distribución y aclaramiento de midazolam de forma proporcional a la concentración. En un estudio realizado con 8 pacientes se evidenció este hecho¹⁶⁷. En nuestro trabajo, este efecto de alteración del metabolismo del midazolam por la adición de propofol, no influyó en la obtención del resultado esperable (mayor concentración plasmática de midazolam en los pacientes que no recibieron propofol).

Por el contrario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la concentración plasmática de midazolam entre el grupo que fue perfundido con opiáceos y el que no los recibió. Está descrito que el derivado opioide más utilizado en las Unidades de Cuidados Intensivos (fentanilo) inhibe competitivamente el metabolismo de midazolam¹⁶⁸. Este efecto puede haber elevado artificialmente la concentración de midazolam y compensado la presumible menor concentración necesaria por utilizar otro agente de manera simultánea.

La dosis de midazolam administrada presenta una correlación positiva débil en relación a la concentración de midazolam en plasma, aunque estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Oldenhof y colaboradores describieron que tanto la dosis de midazolam necesaria, su farmacocinética, como la relación entre la concentración en sangre y el nivel de consciencia son muy variables¹²⁷.

En nuestro trabajo realizamos la determinación de concentración de midazolam tanto en plasma como en orina, observándose correlaciones positivas moderadas entre ambas. No se ha identificado en la literatura ningún estudio que evalúe la farmacocinética de midazolam con muestras de orina en pacientes ingresados en UCI. Como se ha mencionado anteriormente, de nuestros resultados se desprende que esta determinación tiene una limitada utilidad clínica.

Diferencias entre los Pacientes con y sin Buena Correlación entre DMH-Concentración de Midazolam:

Una vez descartados los pacientes con datos insuficientes, pudimos incluir en el análisis 14 sujetos con buena y 28 con mala correlación.

De los datos resumen, el único factor asociado a una buena correlación entre dosis de midazolam administrada y concentración plasmática detectada, fue la duración de la fase de mantenimiento. Los pacientes con buena correlación presentaron una menor estancia en la UCI ($p < 0,012$). Cuanto más se prolonga el tiempo que permanece el paciente ingresado, mayor es la fluctuación de los parámetros farmacocinéticos y errática la posibilidad de dilucidar cuál puede ser la concentración esperable. Sabemos además que el midazolam puede acumularse tras ser administrado durante largos periodos de tiempo¹⁶⁹.

Considerando todos los datos, los pacientes con buena correlación DMH-Concentración de Midazolam presentaron valores significativamente menores de peso ($p < 0,001$) y GOT ($p = 0,027$).

El peso corporal tiene una especial relevancia en la fluctuación del perfil farmacocinético de midazolam. Esto parece ser una consecuencia de las variaciones en el volumen de distribución, no así del aclaramiento hepático. El exceso de tejido adiposo que presentan los pacientes obesos, hace que tengan mayor propensión a la acumulación de fármaco y por ello que aumente su volumen de distribución¹⁷⁰. Por el contrario, el aclaramiento hepático no se ve alterado, ya que aunque en pacientes obesos la actividad de la unidad funcional hepática está comprometida, este efecto se ve compensado por el mayor volumen del hígado¹⁷¹.

En este mismo sentido, Brill y colaboradores evidenciaron que el aclaramiento hepático de midazolam no era diferente en pacientes con obesidad mórbida en relación a voluntarios sanos. Sí mostró volúmenes de distribución muy superiores el grupo de pacientes obesos¹⁷². Esta puede ser una de las causas por las que los pacientes con más peso presentan peor correlación. Aunque hay que considerar que las ganancias de peso en los pacientes incluidos en este estudio, están asociadas con aumento de volumen de líquido, no con incremento del balance lipídico.

Como el midazolam es un fármaco con un aclaramiento de nivel intermedio-alto, metabolizado mayoritariamente en el hígado por el CYP3A4, cualquier alteración en la funcionalidad hepática va a tener gran repercusión en su metabolismo¹⁷³. Parecen por tanto

lógicos los resultados obtenidos; los pacientes con niveles de GOT normales, presenten mejor correlación entre la dosis de midazolam administrada y la concentración plasmática, que aquellos con valores elevados.

Los pacientes que presentaron valores significativamente más altos de proteínas totales en sangre ($p < 0,001$), mostraron mejor correlación dosis-concentración plasmática de midazolam. Niveles disminuidos de proteínas plasmáticas pueden ser signo de disfunción renal. Por tanto, parece que los resultados obtenidos son los predecibles. Aquellos pacientes que preservaron mejor su funcionalidad renal, mostraron una farmacocinética de midazolam menos alterada.

Estudio de los Pacientes con Correlación DMH-Concentración de Midazolam Significativa:

Los pacientes que han recibido más dosis ($>0,41$ mg/Kg/h) presentan una edad significativamente más baja ($p < 0,001$). En este mismo sentido, Bremer y colaboradores determinaron que conforme aumenta la edad, disminuye la dosis de midazolam administrada. Ellos establecen el punto de diferenciación en lo que respecta a requerimiento de dosis en 60 años¹³⁶. En nuestro trabajo se cifra en un valor en torno a los 53 años.

Como era de esperar, los pacientes con concentraciones de opiáceos en orina más bajas precisaron dosis de midazolam más elevadas. Es muy habitual la combinación de agentes con el fin de potenciar la acción sedante y analgésica. En nuestro trabajo se evidencia, en base a la concentración de opiáceos detectada en orina, que la administración conjunta de midazolam con derivados opioides permite disminuir la dosificación del primero, posiblemente por una potenciación de efectos. Esa menor demanda de midazolam no se pudo constatar en nuestro trabajo en base a la administración de opiáceos. Es probable que se haya debido a una limitación en la recogida del dato. Los valores de administración de fármacos opioides fueron recogidos de manera categórica para cada día de estancia en la UCI, si hubiéramos obtenido el dato cuantitativo de la dosis administrada, posiblemente hubiéramos detectado también diferencias a ese nivel.

Sería esperable que los pacientes con dosis más altas de midazolam, hubieran tenido niveles de sedación más altos en la escala de Richmond, en cambio no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre ambos parámetros. El motivo puede estar relacionado con que prácticamente la totalidad de los pacientes (98%), recibieron otros agentes sedantes

adicionales al propofol en algún momento durante el seguimiento. La limitación se encuentra en que no recogimos cuantitativamente la dosis administrada de los otros fármacos, simplemente registramos de manera cualitativa el día en que cada paciente había recibido perfusión de los mismos.

En contraposición a nuestro resultado, Somma y colaboradores encontraron una buena relación dosis respuesta para el midazolam, aunque también identificaron una alta variabilidad interindividual. Hay que tener en cuenta que la población estudiada por Somma era muy homogénea, ya que todos los pacientes habían sido sometidos al mismo tipo de cirugía (bypass coronario)¹⁷⁴. Pacientes con un perfil muy diferente a los incluidos en nuestro estudio, donde la mayoría presentaban fallo multiorgánico, lo que implica la existencia de más variabilidad farmacodinámica.

3. OTRAS CONSIDERACIONES

La sedación de largo efecto con midazolam en el paciente crítico fue documentada por primera vez en 1984. Se argumentaba que se debía a una prolongación de la semivida de eliminación como consecuencia de un aumento del volumen de distribución o una disminución del metabolismo hepático¹⁷⁵. Desde entonces han sido muchos los autores que han centrado sus estudios en la farmacocinética de este agente^{176,177}.

Una encuesta llevada a cabo en varias Unidades de Cuidados Intensivos en Alemania en el año 2005, revelaba que el fármaco de elección para sedaciones de larga duración continuaba siendo el midazolam¹⁷⁸. Publicaciones más recientes afirman que el midazolam sigue utilizándose de manera rutinaria y que aún existen muchas incógnitas acerca de su biodisponibilidad y respuesta farmacológica en la UCI¹⁷⁹. Por lo que las conclusiones extraídas del presente trabajo aportan información relevante para esta necesidad clínica no cubierta.

En los últimos años están surgiendo publicaciones sobre comparativas entre los agentes patrón oro (midazolam, propofol), con los de más reciente aparición (dexmedetomidina)¹⁸⁰. Una de las principales ventajas que podría aportar este último, es su asociación a un menor

número de episodios de delirio con respecto a las benzodiazepinas. A pesar de esto, no ha logrado sustituir al midazolam, ya que no ha demostrado superioridad en su capacidad de proporcionar sedación ligera en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos¹⁸¹. También se ha publicado que las benzodiazepinas siguen siendo el fármaco de elección cuando se quieren alcanzar grados de sedación profundos (niveles de RASS de -4 o inferiores)¹⁸².

En nuestro trabajo no se recogió ninguna variable relacionada con aspectos farmacoeconómicos, si bien es cierto que son múltiples los estudios que incluyen entre sus objetivos algún análisis en este sentido^{183,184}.

CONCLUSIONES

1. La distribución no normal de las variables relacionadas con la farmacocinética del midazolam en el estado estacionario (Concentración de Midazolam y Volumen de Distribución), pone de manifiesto la alta variabilidad intra e inter-paciente en la muestra analizada.
2. Al aumentar los días de estancia en la UCI se prolonga la eliminación de midazolam. Esto ha podido repercutir en una acumulación de agente sedante y en que haya sido más difícil encontrar una correlación entre dosis administrada y concentración de midazolam detectada.
3. La determinación de la función renal y hepática (creatinina y transaminasas), así como del peso, puede ayudar en la definición de la dosis de midazolam a administrar.
4. El valor clínico de la determinación de midazolam en orina es limitado, ya que no hay correlación relevante ni con la concentración plasmática, ni con los parámetros farmacocinéticos estudiados.
5. Los pacientes más jóvenes presentaron un mayor aclaramiento de midazolam. Lo que ha implicado que hayan recibido dosis superiores de midazolam que los pacientes de mayor edad (0,46 vs 0,33 mg/Kg/hora).
6. La determinación de los niveles de opiáceos en orina, en aquellos pacientes que además de midazolam recibieron derivados opioides, puede ser un elemento relevante para ajustar la dosis de midazolam a administrar.
7. La frecuente administración simultánea de varios agentes sedantes en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, hace que resulte muy complejo correlacionar la concentración de fármaco con el nivel de sedación.

ACRÓNIMOS

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AST: Aspartato amino transferasa

CL: Aclaramiento

CV: Coeficiente de variación

Cr: Creatinina

DE₅₀: Dosis eficaz 50

DE: Desviación estándar

EEG: Electroencefalográfica

EMG: Electromiográfica

FPIA: Fluorescence polarized immunosorbent assay

GABA: Gamma-aminobutírico

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

GOT: Transaminasa glutámico oxalacética

HPLC: High performance liquid chromatography

HURH: Hospital Universitario Río Hortega

IC: Intervalo de confianza

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IV, iv: Intravenosa

im: Intramuscular

LDH: Lactato deshidrogenasa

MDZ: Midazolam

N₂: Nitrógeno

PIC: Presión intracraneal

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SNC: Sistema nervioso central

SRI: Secuencia rápida de intubación

$t_{1/2}$: Semivida (de eliminación)

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada

rpm: Revoluciones por minuto

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Vd: Volumen de distribución

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Dobb G, Murphy D. Sedation and Analgesia during Intensive Care. *Clin Anaesthesiol* 1985; 3: 1055-1085.
- ² Aguilera Celorrio L, Ruiz Alvarez LE, Arsuaga Esquino M, Medrano Pérez J, Blanco Real I, Martínez Albelda JI. Actualizaciones en Anestesiología y Reanimación (Madrid) 1991; 1 (2): 71-81.
- ³ Walls RM. Rapad sequence intubation. En: Walls RM, editor. *Manual of emergency airway management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- ⁴ Heier T, Feiner JR, Lin J, Brown R, Caldwell JE. Hemoglobin desaturation after succinylcholine-induced apnea: a study of the recovery of spontaneous ventilation in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2001; 94: 754-759.
- ⁵ Llorens J. Inducción anestésica de secuencia rápida. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003; 50: 87-97.
- ⁶ Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg*. 1985; 64:1189-1192.
- ⁷ Palencia-Herrejón E, Borrallo-Pérez JM, Pardo-Rey C. Intubación del enfermo crítico. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1: 3-11.
- ⁸ Levitt MA, Dresden GM. The efficacy of esmolol versus lidocaína to attenuate the hemodynamic response to intubation in isolated head trauma patients. *Acad Emerg Med*. 2001; 8: 19-24.
- ⁹ Gill RS, Scott RP. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 1992; 69: 444-446.

- ¹⁰ Schwartz DE, Matthay MA, Cohen NH. Death and other complications of emergency airway management in critically ill adults. A prospective investigation of 297 tracheal intubations. *Anesthesiology*. 1995; 82: 367-376.
- ¹¹ Cromhout A. Ketamine: its use in the emergency department. *Emerg Med (Fremantle)*. 2003; 15: 155-159.
- ¹² Thurston TA, Mathew BP. In vitro myocardial depression by ketamine or thiopental is dependent on the underlying betaadrenergic tone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1996; 40: 338-341.
- ¹³ White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction—thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology*. 1982; 57: 279-284.
- ¹⁴ Ball C, Westhorpe R. Intravenous induction agents: etomidate. *Anaesth Intensive Care*. 2002; 30: 405.
- ¹⁵ Bloomfield R, Noble DW. Etomidate and fatal outcome - even a single *bolus* dose may be detrimental for some patients. *Br J Anaesth*. 2006; 97: 116-117.
- ¹⁶ Chamorro Jambrina C, Borrallo Pérez JM, Pardo Rey C, Palencia Herrejon E. Relative suprarenal failure in patients with septic shock. [Spanish]. *Med Intensiva*. 2004; 28: 480-481.
- ¹⁷ Chamorro C, Rubio J, Romera M, et al. Propofol. *An C Intensivos*. 1991; 6: 116-126.
- ¹⁸ Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M, et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993; 37: 105-109.

- ¹⁹ Young C, Knudsen N, Hilton A, Reves JG. Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000; 28: 854-866.
- ²⁰ Borrallo J, Chamorro C. Protocolo de sedación y analgesia en atención urgente. *Medicine.* 1999; 7: 5637-5639.
- ²¹ Papazian L, Albanese J, Thirion X, Perrin G, Durbec O, Martin C. Effect of *bolus* doses of midazolam on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injury. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 267-271.
- ²² Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2355-2361.
- ²³ Chamorro C, Martínez Melgar J, Romera M, Ruiz de Luna R, De la Calle N, Borrallo J. Uso de rocuronio en la secuencia rápida de inducción-intubación de los pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2000; 24: 253-256.
- ²⁴ Bergen JM, Smith DC. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med.* 1997; 15: 221-230.
- ²⁵ Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs.* 2001; 61: 919-942.
- ²⁶ Chung YT, Yeh LT. Effectiveness and safety of rocuronium-hypnotic sequence for rapid-sequence induction. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2001; 39: 3-9.
- ²⁷ Finucane B, Santora A. Techniques of intubation. En: Finucane BT, Santora AH, editors. *Principles of airway management.* 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 2003. p. 182-213.

- ²⁸ Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 1984; 39: 1105-1111.
- ²⁹ Knill RL. Difficult laryngoscopy made easy with a "BURP". *Can J Anaesth*. 1993; 40: 279-282.
- ³⁰ Katz SH, Falk JL. Misplaced endotracheal tubes by paramedics in an urban emergency medical services system. *Ann Emerg Med*. 2001; 37: 32-37.
- ³¹ Policy Resource and Education Paper of the American College of Emergency Medicine Policy Statement (ACEP). Verification of endotracheal tube placement [2004]. <http://www.acep.org/1,4924,0.html>.
- ³² Inaba-Roland KE, Maricle RA. Assessing delirium in the acute care setting. *Heart Lung* 1992; 21: 48-55.
- ³³ Merriman HM. The Techniques Used to Sedate Ventilated Patients. *Intensive Care Med* 1981; 7: 217-224.
- ³⁴ Vinik HR, Kissin I. Sedation in the ICU. *Intensive Care Med* 1991; 17: 520-523.
- ³⁵ Burns A, Shelly M, Park G. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992; 43: 507-515.
- ³⁶ Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez Martín MJ. Sedación prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1:19-30.
- ³⁷ Aitkenhead A. Analgesia and sedation in intensive care. *Br J Anaesth* 1989; 63: 196-206.

- ³⁸ Crippen DW. Pharmacologic treatment of brain failure and delirium. *Crit Care Clin* 1994; 10: 733-766.
- ³⁹ Hunkeler W, Mohler H, Pieri L, Polc P, Bonetti EP, Cumin R, et al. Selective antagonists of benzodiazepine. *Nature* 1981; 290: 514-516.
- ⁴⁰ Hassan E, Fontaine DK, Nearman HS. Therapeutic considerations in management of agitated or delirious critically ill patients. *Pharmacotherapy* 1988; 18: 113-129.
- ⁴¹ Geller E, Niv D, Silbigier A, Halpern P, Leykin Y. Ro 15-1788 in the treatment of 34 intoxicated patients. *Anaesthesiology* 1985; 63 (3): 157.
- ⁴² Geller E, Halpern P, Leykin Y, Ruddick V, Sorkine P. Midazolam infusion and benzodiazepine antagonist for sedation in ICU. *Anaesthesiology* 1986; 65: 49.
- ⁴³ Kleinberger G, Grimm G, Laggner A, Druml W, Lenz K. Weaning patients from mechanical ventilation by benzodiazepine antagonist Ro-15-1788. *Lancet* 1985; 2: 268-269.
- ⁴⁴ Buhner M, Maitre P, Crevoisier C, Stanski D. Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. *J Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 555-567.
- ⁴⁵ Ariano R, Kassum D, Aronson K. Comparison of sedative recovery time after midazolam versus diazepam administration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1492-1496.
- ⁴⁶ Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Pérez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapedra-Santiago JA, Alted-López E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg*. 1998; 86: 1219-1224.

- ⁴⁷ Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wanq X, et al; Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation. A Canadian Multicenter Randomized Trial. *Chest*. 2001; 119: 1151-1159.
- ⁴⁸ Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*. 2001; 357: 117-118.
- ⁴⁹ Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the Intensive Care Unit. A systematic review. *JAMA*. 2000; 283: 1451-1459.
- ⁵⁰ Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2005; 9: R200-210.
- ⁵¹ Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit: efficacy and safety. *Intensive Care Med*. 1992; 18: 415-421.
- ⁵² Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE, Sznajder JI. Severe status asthmaticus: management with permissive hypercapnia and inhalation anesthesia. *Crit Care Med*. 2002; 30: 477-480.
- ⁵³ Echeverria M, Gelb AW, Wexler HR, Ahmad D, Kenefick P. Enflurane and halothane in status asthmaticus. *Chest*. 1986; 89: 152-154.
- ⁵⁴ Xie Z, Dong Y, Maeda U, Moir RD, Xia W, Culley DJ, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. *J Neurosci*. 2007; 27: 1247-1254.

- ⁵⁵ Treggiari-Venzi M, Borgeat A, Fuchs-Buder T, Gachoud JP, Suter PM. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 1186-1190.
- ⁵⁶ Schweickert W, Gehlbach B, Pohlman A, Hall J, Kress J. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1272-1276.
- ⁵⁷ Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A, for the JMIP Study Group. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care.* 2005; 9: R96-109.
- ⁵⁸ Brown C, Albrecht R, Pettit H, McFadden T, Schermer C. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. *Am Surg.* 2000; 66: 367-371.
- ⁵⁹ Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, et al. Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 380-387.
- ⁶⁰ Au J, Walker W, Scott D. Withdrawal syndrome after propofol infusion. *Anaesthesia.* 1990; 45: 741-742.
- ⁶¹ Ista E, Van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, De Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med.* 2007; 33: 1396-1406.
- ⁶² Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1691-1699.

- ⁶³ De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade JC, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med.* 2005; 33: 120-127.
- ⁶⁴ Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1471-1477.
- ⁶⁵ Masataka S, Yoshiaki T, Makoto F, Tetsuji M, Osamu S, Koji S. Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2003; 96: 834-838.
- ⁶⁶ Hough CI, Curtis JR. Long-term sequelae of critical illness: memories and health-related quality of life. *Crit Care.* 2005; 9: 145-146.
- ⁶⁷ Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2007; 98: 76-82.
- ⁶⁸ Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R. Estrategias de control de la sedación difícil. *Med Intensiva.* 2008; 32 Supl 1: 31-37.
- ⁶⁹ Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2002; 7: 201-204.
- ⁷⁰ Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, Guelen PJ, Janssen TJ, Termond EF, et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 46: 537-544.

- ⁷¹ Sandiumenge Camps A, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vázquez D, Sa Borges M, Peinado Rodríguez J, Alted López E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med.* 2000; 28: 3612-3619.
- ⁷² Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest.* 1993; 103: 557-564.
- ⁷³ Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007; 106: 687-695.
- ⁷⁴ Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1417-1425.
- ⁷⁵ Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med.* 2000; 28: 3071-3074.
- ⁷⁶ Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006; 19: 404-410.
- ⁷⁷ Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin.* 1995; 11: 937-955.
- ⁷⁸ Barrientos Vega R, Sánchez Soria M, Morales García C, Robas Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa Rincón A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med.* 1997; 25: 33-40.

- ⁷⁹ Pohlman AS, Simpson KP, Hall JB. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1994; 22: 1241-1247.
- ⁸⁰ Chamorro C, Romera MA, Pardo C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva.* 2004;2 Suppl 3: 1-4.
- ⁸¹ Chamorro C, Romera MA, Márquez J, Pardo C, Valdivia M. Therapeutic failure with midazolam in the sedation of critical patients. A definition proposal. *Intensive Care Med.* 2004; 30 Suppl 1: S177.
- ⁸² Freire AX, Afessa B, Cawley P, Phelps S, Bridges L. Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome. *Crit Care Med.* 2002; 30: 2468-2472.
- ⁸³ Tryba M, Kulka PJ. Critical care pharmacotherapy. A review. *Drugs.* 1993; 45: 338-352.
- ⁸⁴ Chamorro C, Márquez J, Silva JA. Remifentanil is a useful alternative in critically ill patients when conventional sedative analgesic regimens fail. *Lifelines in Critical Care and Anaesthesia.* 2002; 4: 8-9.
- ⁸⁵ Shelly MP. Sedation, where are we now? *Intensive Care Med.* 1999; 25: 137-139.
- ⁸⁶ Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998;129: 433-440.
- ⁸⁷ Hadbavny AM, Hoyt JW. Promotion of cost-effective benzodiazepine sedation. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50: 660-661.

- ⁸⁸ Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care*. 2000; 4: 217-225.
- ⁸⁹ Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994; 22: 732-733.
- ⁹⁰ Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2609-2615.
- ⁹¹ Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1994; 22: 433-440.
- ⁹² Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1338-1344.
- ⁹³ Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003; 289: 2983-2991.
- ⁹⁴ Cook S, Palma O. Propofol as a sole agent for prolonged infusion in intensive care. *J Drug Dev*. 1989; Suppl 2: 65-67.
- ⁹⁵ Tonner PH, Paris A, Scholz J. Monitoring consciousness in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 191-200.
- ⁹⁶ Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med*. 1999; 27: 1499-1504.

- ⁹⁷ Shapiro BA. Bispectral index: Better information for sedation in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 1999; 27: 1663-1664.
- ⁹⁸ Goldner GB, Baker J, Accordino A, Sabatino L, DiGiulio M, Kalenderian D, et al. Electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter with conscious sedation in the age of cost containment. *Am Heart J*. 1998; 136: 961-964.
- ⁹⁹ Gerecke M, Pieri L. Le midazolam. Données chimiques et neuropharmacologie expérimentale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984; 3: 155–161.
- ¹⁰⁰ Harvey RA, Champe PC, Mycek MJ, et al. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology. Ed. Harvey RA, Champe PC, Mycek MJ, et al. London: JB Lippincott Company, 1992.
- ¹⁰¹ Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
- ¹⁰² Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. Pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 390-394.
- ¹⁰³ Wagner B: Midazolam pharmacokinetics (letter). *Crit Care Med* 1993; 21: 1979-1980.
- ¹⁰⁴ Walter-Sack I, de Vries JX, Rudi J, Conradi R, Kohlmeier M, Kohl B, et al. Lack of accumulation of midazolam in plasma and lipoprotein fractions during intravenous lipid infusions in patients on artificial respiration. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 71-75.
- ¹⁰⁵ Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez FJ, Meyer UA. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450 IIIA4. *Mol Pharmacol* 1989 ; 36: 89–96.

- ¹⁰⁶ Ficha Técnica Dormicum® 5mg/5mL solución inyectable. N° Reg.: 60.341. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Revisión texto: marzo 2008.
- ¹⁰⁷ Farmacocinética fácil Revisado. Donald J Birkett. 2005 Mc GRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S.A.U. 28023 Aravaca (Madrid).
- ¹⁰⁸ Amrein R, Cano JP, Eckert M, et al. Pharmacokinetik von Midazolam nach intravenöser Verabreichung. *Arzneim Forsch* 1981; 31: 2202–2205.
- ¹⁰⁹ International Standard Product Information Dormicum Injectable. Data on file. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland. November 1995.
- ¹¹⁰ Howard P, Mc Clean E, Dundee J. The estimation of midazolam, a water-soluble benzodiazepine by gas liquid cromatography. *Anaesthesia* 1985; (40): 664-668.
- ¹¹¹ Greenblatt D, Locniskar A, Ochs H, Lauen P. Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1983; (55): 176-179.
- ¹¹² Arendt R, Greenblatt D, Garland W. Quantitation by Gas Chromatography of the 1- and 4-Hydroxy Metabolites of Midazolam in Human Plasma. *Pharmacology* 1984; (29): 158-164.
- ¹¹³ Vasiliades J. Midazolam Determination by Gas Chromatography, Liquid Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Chromatography* 1982; (228): 195-203.
- ¹¹⁴ Vasiliades J, Sahawneh TH. Determination of midazolam by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1981 Sep 11; 225(1): 266-271.

-
- ¹¹⁵ Curry AS. *Analytical Methods in Human toxicology*. Verlag Chemie, 1985.
- ¹¹⁶ Guerrero J, Muñoz J. Guía práctica del Midazolam. Ideosa (Internacional de Ediciones y Publicaciones). Madrid. España. 1998.
- ¹¹⁷ Hayton WL, Stoeckel K. Age-associated changes in ceftriaxone pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*; 1986; 11(1):76-86.
- ¹¹⁸ Macak I, Bayliff C, Block G. Surveillance of Midazolam Infusions in ICU. *Can J Hosp Pharm* 1995; 48: 218-223.
- ¹¹⁹ Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, Geisslinger G, Dingemans J, Schwilden H, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, June 1999; Volume 65, number 6: 630-639.
- ¹²⁰ Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther*, 1997; 61(3): 331-339.
- ¹²¹ Ee K, Um D, Choi R. Factors influencing the recovery from sedation of midazolam infusión in the Intensive Care Unit. 11th World Congress of Anaesthesiologists, Apr 14-20, 1996, Sydney/Austr. P. 556, Abstr No. D 1120.
- ¹²² Calvo R, Suárez E, Rodríguez-Sasiain JM, Martínez I. The influence of renal failure on the kinetics of intravenous midazolam: an “*in vitro*” and “*in vivo*” study. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1992; Vol. 78, 3: 311-320.
- ¹²³ Bauer T, Ritz R, Haberthür C, Ha H, Hunkeler W, Sleight A. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346: 145-147.
- ¹²⁴ Shelly M, Sultan M, Bodenham A, Park G. Midazolam Infusions in critically ill patients. *European Journal of Anasthesiology*, 1991; 8: 21-27.

- ¹²⁵ Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1999 Jan; 37 (1): 8-19.
- ¹²⁶ Castillo J, Bisbe E, Sierra P, Escolano F, Castaño J. Sedación prolongada con midazolam de pacientes en estado crítico sometidos a ventilación artificial. *Rev Esp Anestesiología Reanim*, 1995; 42: 303-305.
- ¹²⁷ Oldenhof H, Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability?. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 263-269.
- ¹²⁸ Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernández M, et al. La ecuación de Cockcroft-Gault es preferible a la ecuación MDRD para medir el filtrado glomerular en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología*, 2007; 27 (3): 313-319.
- ¹²⁹ Bourget P, Bouton V, Lesne-Hulin A, Amstutz P, Benayed M, Benhamou D, et al. Comparison of high-performance liquid chromatography and polyclonal fluorescence polarization immunoassay for the monitoring of midazolam in the plasma of intensive care unit patients. *Ther Drug Monit*. 1996 Oct; 18(5): 610-619.
- ¹³⁰ Principios de Farmacología Clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Baños J, Farré M. Ed. Masson, S.A. Barcelona. 2002.
- ¹³¹ Puntillo K. Pain experiences of intensive care patients. *Heart Lung*. 1990; 19 (5): 526-533.
- ¹³² Kress J, Pohlman A, Hall J. Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (8): 1024-1028.

- ¹³³ Spina S, Ensom H. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Midazolam in Critically ill Patients. *Pharmacotherapy*, 2007; 27 (3): 389-398.
- ¹³⁴ Fragen R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther* 1997; 19: 405-19; discussion 367-368.
- ¹³⁵ Kinoshita K, Sakurai A, Mera K, Shirai K, Hon'e J, Moriya T. Midazolam for continuous sedation in Japanese Critical Care Patients: Phase II Study. *The Journal of International Medical Research*, 2001; 29: 342-348.
- ¹³⁶ Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schüttler J. Midazolam Therapeutic Drug Monitoring in Intensive Care Sedation, A 5-Year Survey. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 643-649.
- ¹³⁷ Malacrida R, Fritz Michele, Suter P. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit. Care Medicine* 1991; 20 (8): 1123-1126.
- ¹³⁸ Swart E, Van Schijndel R, Van Loenen A. Continuous infusion of lorazepam versus midazolam in patients in the intensive care unit: sedation with lorazepam is easier to manage and is more cost-effective. *Critical Care Medicine*, 1999; 27 (8): 1461-1465.
- ¹³⁹ Reves J, Newfield P. Influence of serum protein, serum albumin concentrations and dose on midazolam anaesthesia induction times. *Can Anaesth Soc J* 1981; 28: 556-559.
- ¹⁴⁰ Comstock T, Sica D, Bockbrader H. Gabapentin pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J. Clin Pharmacol* 1990; 30: 831-862.

¹⁴¹ Park G, Miller E. What changes drug metabolism in critically ill patients-III? Effect of pre-existing disease on the metabolism of midazolam. *Anaesthesia* 1996; 51: 431-434.

¹⁴² Pender L, Frazier S. The relationship between dermal pressure ulcers, oxygenation and perfusion in mechanically ventilated patients. *Intensive and Critical Care Nursing* (2005) 21, 29-38.

¹⁴³ Antonik L, Goldwater D, Kilpatrick G, Tilbrook G, Borkett K. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 2012 Aug; 115(2): 274-283.

¹⁴⁴ Young C, Prielipp C. Benzodiazepines in the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics* 2001; 17 (4): 843-862.

¹⁴⁵ Price J. Creatinine normalization of workplace urine drug tests: does it make a difference?. *J Addict Med.* 2013 Mar-Apr; 7(2): 129-132.

¹⁴⁶ Sharma A, Singh P, Trikha A, Rewari V. Entropy correlates with Richmond Agitation Sedation Scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Clin Monit Comput.* 2014 Apr; 28(2): 193-201.

¹⁴⁷ Wesley E, Truman B, Shintani A, Thomason J, Wheeler A, Gordon S. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients. *JAMA.* 2003 June; 289(22): 2893-2991.

¹⁴⁸ Bush SH, Grassau P, Yarmo M, Zhang T, Zinkie S, Pereira J. The Richmond Agitation-Sedation Scale modified for palliative care inpatients (RASS-PAL): a pilot study exploring validity and feasibility in clinical practice. *BMC Palliat Care.* 2014 Mar 31; 13(1): 17.

¹⁴⁹ Cozza K, Armstrong S, Oesterheld J. Concise guide to drug interaction principles for medical practice, 2nd edn. American Psychiatric Publishing, Washington, DC. 2003.

¹⁵⁰ Driessen J, Vree T, Guelen P. The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1991; 42: 149–155.

¹⁵¹ Shafer A, Doze V, White P. Pharmacokinetic variability of midazolam infusions in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1990; 18: 1039-1041.

¹⁵² Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J, et al. Population of pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998; 89: 1418-1429.

¹⁵³ Platten H, Schweitzer E, Dilger K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 63: 552-560.

¹⁵⁴ Chen M, Ma L, Drusano G, Bertino J, Nafziger A. Sex differences in CYP3A activity using intravenous and oral midazolam. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2006, November.

¹⁵⁵ Kharasch E, Mautz D, Senn T, Lentz G, Cox K. Menstrual Cycle Variability in Midazolam Pharmacokinetics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1999; 39: 275-280.

¹⁵⁶ Bell G, Spickett G, Reeve P. Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 241-243.

- ¹⁵⁷ Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. The effects of age and gender on the optimal premedication dose of intramuscular midazolam. *Anesth Analg*. 1998; 86: 1103-1108.
- ¹⁵⁸ Boulieu R, Lehmann B, Salord F. Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1998; 58: 1109-1115.
- ¹⁵⁹ Jacobs J, Reves J, Marty J, Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth Analg*. 1995; 80: 143-148.
- ¹⁶⁰ Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006. 45: 649-663.
- ¹⁶¹ Ahonen J, Olkkola K, Takala A, Neuvonen P. Interaction between fluconazole and midazolam in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 509-514.
- ¹⁶² Backman J, Olkkola K, Neuvonen P. Rifampicin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 7-13.
- ¹⁶³ Shelly M, Mendel L, Park G. Failure for critically ill patients to metabolite midazolam. *Anaesthesia* 1987; 42: 619-626.
- ¹⁶⁴ Bodenham A, Shelly M, Park G. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 347-373.
- ¹⁶⁵ Kroemer H, Klotz U. Glucuronidation of drugs: a re-evaluation of the pharmacological significance of the conjugates and modulating factors. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 292-310.

- ¹⁶⁶ Zini R, Riant P, Barré J. Disease-induced variations in plasma protein levels. Implication for drug dosage regimens (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 147-159.
- ¹⁶⁷ Lichtenbelt B, Olofsen E. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1; 110(6): 1597-1606.
- ¹⁶⁸ Oda Y, Mizutani K, Hase I. Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4. *Br J Anaesth*. 1999; 82: 900-903.
- ¹⁶⁹ Kollef M, Levy N, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114: 541-548.
- ¹⁷⁰ Arcangeli A, Antonelli M, Mignani V, Sandroni C. Sedation in PACU: the role of benzodiazepines. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 745-748.
- ¹⁷¹ Lewis M, Phillips M, Slavotinek J, Kow L, Thompson C, Toouli J. Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. *Obes Surg*. 2006; 16(6): 697-701.
- ¹⁷² Brill M, Rongen A, Houwink A, Burggraaf J, Ramshorst B, Wiezer R, et al. Midazolam Pharmacokinetics in Morbidly Obese Patients Following Semi-Simultaneous oral and Intravenous Administration: A Comparison with Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Oct; 53 (10): 931-41. doi: 10.1007/s40262-014-0166-x.
- ¹⁷³ Carrillo J, Ramos S, Agundez J, Martinez C, Benitez. Analysis of midazolam and metabolites in plasma by high performance liquid chromatography: probe of CYP3A. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 319-324.

- ¹⁷⁴ Somma J, Donner A, Zomorodi K. Population pharmacodynamics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery. *Anesthesiology*. 1998; 89: 1430-1443.
- ¹⁷⁵ Byatt C, Lewis L, Dawling S, Cochrane G. Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *BMJ* 1984; 289: 799-800.
- ¹⁷⁶ Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Medicine* 1998; 26: 947-956.
- ¹⁷⁷ Tobias J. Sedation and analgesia in paediatric intensive care unit. *Paediatr Drug*, 1999; 1: 109-126.
- ¹⁷⁸ Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke K, Fischer M, Spies C. Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. *Critical Care* 2005. 9(2): 117-123.
- ¹⁷⁹ Bienert A, Bartkowska-Sniatkowska A, Wiczling P, Rosada-Kurasinska J, Grzeskowiak M, Zaba C, et al. Assessing circadian rhythms during prolonged midazolam infusion in the pediatric intensive care unit (PICU) children. *Pharmacological Reports* 2013. 65: 107-121.
- ¹⁸⁰ Wunsch H, Kress J. A New Era for Sedation in ICU Patients. *JAMA* 2009; 301(5): 542-544.
- ¹⁸¹ Riker R, Shehabi Y, Bokesch P, SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301(5): 489-499.

¹⁸² Ruokonen E, Parviainen I, Jacob S, Nunes S, Kaukonen M, Sepherd S, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2009; 35(2): 282-290.

¹⁸³ Weinbroum A, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU. *Intensive Care Med.* 1997. 23: 1258-1263.

¹⁸⁴ Manley N, Fitzpatrick R, Long T, Jones P. A cost analysis of alfentanil + propofol vs morphine + midazolam for the sedation of critically ill patients. *Pharmacoeconomics* 1997. 12: 247-255.