



Universidad de Costa Rica Sistema de Estudios de Posgrado  
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

**PPEM**

## **Protocolo de analgesia y sedación para pacientes con ventilación mecánica en Medicina Interna**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del  
Comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar por el  
grado y título de Especialista en Medicina Interna

Sustentante: Diego Alexander Aguilar Hernández

## **Dedicatoria**

A mi madre y mis hermanos, quienes han sido mi pilar y mantienen mi vida llena de sueños.

## **Agradecimientos**

A mis abuelos, sin los cuales nada de esto sería posible.

A mis tías que han sido cada una de ellas como una segunda madre.

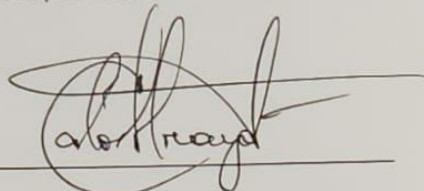
Al Dr. Pablo Villalobos, quien como estudiante despertó mi amor y pasión por la Medicina Interna.

Al Dr. Pablo Álvarez, que ha sido mi guía en mi camino médico y me ha enseñado a organizar mis ideas.

A mis amigos, especialmente Alison, Pamela, Karolina, Daniel y Abril que me han acompañado en esta residencia y en la vida que sigue pasando mientras uno se convierte en especialista.

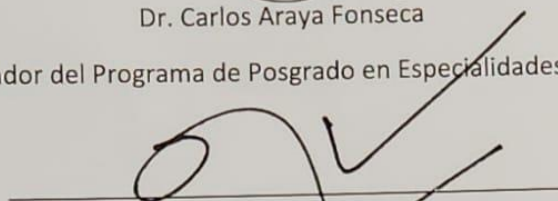
Y a mis compañeros de Héctor, Fabián y César, fue una dicha compartir este camino con personas tan formidables, estoy orgulloso de la calidad de especialistas que son y serán.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna



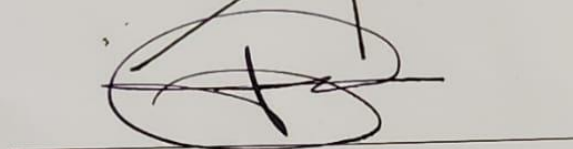
Dr. Carlos Araya Fonseca

Coordinador del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



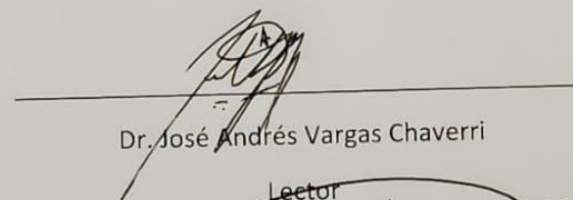
Dr. Julián Peña Varela

Coordinador Nacional Especialidad en Medicina Interna



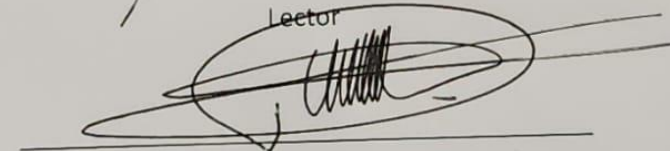
Dr. Pablo Álvarez Aguilar

Tutor



Dr. José Andrés Vargas Chaverri

Lector



Dr. Diego Alexander Aguilar Hernández

Sustentante

**San José, 19 de octubre de 2024**

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

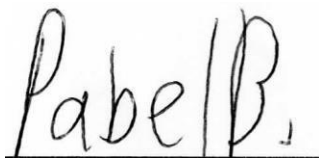
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Protocolo de analgesia y sedación para pacientes con ventilación mecánica en Medicina Interna”, elaborado por el estudiante Diego Alexander Aguilar Hernández, para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras

Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718

Carnet Colypro: 67873

Teléfono: 8707-9270



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Diego Alexander Aguilar Hernández, con cédula de identidad 3 0 4 9 2 0 7 3 1, en mi condición de autor del TFG titulado Protocolo de analgesia y sedación para pacientes con ventilación mecánica en Medicina Interna

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Tabla de contenidos

Tabla de contenidos .....	V
Lista de tablas .....	VII
Lista de ilustraciones .....	VIII
Resumen.....	IX
Abstract .....	IX
Abreviaturas .....	X
Objetivos .....	XI
Metodología .....	XII
Introducción .....	1
Capítulo I: Farmacología de drogas analgésicas: opioides, antiinflamatorios no esteroideos y otras drogas relacionadas, acetaminofén, lidocaína y ketamina. ....	2
Opioides.....	2
Fisiología.....	2
Principios farmacológicos.....	3
Fentanilo.....	3
Morfina.....	4
Metadona .....	5
Antiinflamatorios no esteroideos .....	6
Acetaminofén .....	6
Ketamina .....	7
Lidocaína.....	7
Capítulo II: Farmacología de drogas sedantes: midazolam, propofol y dexmedetomidina. ....	9
Benzodiacepinas .....	9
Fisiología del receptor de GABA.....	9
Midazolam .....	9
Propofol.....	10
Dexmedetomidina.....	12
Capítulo III: Evaluación del dolor: Fisiología y escalas de valoración en pacientes con ventilación mecánica .....	14

	VII
Anatomía del dolor .....	14
Implicaciones clínicas del dolor. ....	16
Escalas de valoración de dolor.....	18
Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) .....	18
Behavioral Pain Scale (BPS).....	18
Capítulo IV: Abordaje de agitación y delirium, farmacología de los principales antipsicóticos disponibles en la Caja Costarricense del Seguro Social.....	22
Agitación.....	22
Delirium .....	22
Fisiopatología del delirium y agitación.....	23
Factores de riesgo .....	24
Escalas de valoración de agitación y delirium.....	25
Método de evaluación del delirio en unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU).....	27
Tratamiento farmacológico del delirio.....	28
Farmacología de antipsicóticos.....	29
Evidencia clínica para tratamiento farmacológico de delirium.....	30
Protocolo ABCDEF y prevención de delirium.....	34
Capítulo V: Revisión de la evidencia y recomendaciones para realizar el protocolo con énfasis en las unidades de cuidado intermedios .....	38
Analgesia .....	38
Evaluación y abordaje del dolor .....	38
Analgesia multimodal.....	39
Agitación y sedación.....	41
Elección del fármaco sedante .....	41
Estado de la cuestión .....	42
Propofol versus benzodicepinas. ....	42
Dexmedetomidina versus benzodicepinas. ....	43
Dexmedetomidina versus propofol.....	44
Algoritmo de analgesia y sedación para unidades de cuidados intermedios.....	45
Algoritmo analgo-sedación individualizada.....	46
Algoritmo analgesia multimodal en ventilación mecánica – Medicina Interna.....	47
Anexos del protocolo .....	48
Conclusiones.....	50
Referencias bibliográficas.....	51

## Lista de tablas

<i>Tabla 1 , Características de las fibras implicadas en la transmisión de dolor, adaptado de Greg, 2019.....</i>	<i>15</i>
<i>Tabla 2 Critical Care Pain Observation Tool (CPOT), adaptado de Gélinas, 2006. ....</i>	<i>19</i>
<i>Tabla 3, Behavioral Pain Scale (BPS), Puntuación mínima de 3 puntos, Tomado de Payen, 2001 .....</i>	<i>21</i>
<i>Tabla 4, factores de riesgo para delirio, tomado de adaptado de Kotfis et al, 2018. ....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 5, escala de evaluación de agitación – sedación de Richmond, adaptado de E. Weasley 2003 .....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 6, afinidad de antipsicóticos por receptores, tomado de Burns, 2001.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 7, protocolo ABCDEF adaptado de Kotfis et al, 2018.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 8, anexo 1, adaptado de ABCDEF BUNDLE .....</i>	<i>48</i>

## Lista de ilustraciones

<i>Ilustración 1, neurobiología de la percepción de dolor, tomado de Fenton, 2015.</i>	16
<i>Ilustración 2, expresión facial en paciente con ventilación mecánica, tomado de Kotfis, 2017.</i>	20
<i>Ilustración 3 lorazepam y probabilidad de desarrollo de delirio, tomado de Pandharipande et al., 2005.</i>	25
<i>Ilustración 4 Flujograma de diagnóstico de Delirium, adaptado de E. Weasley, 2001.</i>	27
<i>Ilustración 5, Método de evolución de delirium, adaptación al español, tomado de E. Tobar, 2009.</i>	28
<i>Ilustración 6, Índices de delirium y uso de benzodiazepinas en grupos de haloperidol y olanzapina, tomado de Skrobik, 2003</i>	32
<i>Ilustración 7, Índices de delirium y uso de benzodiazepinas en grupos de haloperidol y olanzapina, tomado de Skrobik, 2003</i>	32
<i>Ilustración 8, Modelo eCASH, adaptado de Vincent J.L, 2016</i>	41
<i>Ilustración 9, Análisis de supervivencia con propofol, tomado de Kotani, 2023</i>	43
<i>Ilustración 10, anexo dosis de medicamentos usuales, elaboración propia, adaptada de Siegel, 2003.</i>	48
<i>Ilustración 11, anexo 3, Modelo eCASH, adaptado de Vincent J.L, 2016.</i>	49

## **Resumen**

La medicina interna en Costa Rica ha evolucionado para convertirse en una especialidad muy versátil; en la actualidad las unidades de cuidados intermedios se han convertido en centro de cuidado crítico leve – moderado, con un gran número de pacientes bajo ventilación mecánica. Por ello, resulta fundamental implementar protocolos de manejo de analgesia y sedación, con el fin de disminuir la incidencia de delirium para acortar los tiempos de estancia hospitalaria, morbi-mortalidad de los pacientes y los costos para el sistema de salud.

## **Abstract**

Internal Medicine in Costa Rica has evolved to become a very versatile speciality; currently, intermediate care units have become mild-moderate critical care centers, with a large number of patients under mechanical ventilation, so it is essential to implement analgesia and sedation management protocols in order to reduce delirium to shorten hospital stay times, patient morbidity and mortality, and costs for the health system.

## Abreviaturas

- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
- AINES: antiinflamatorios no esteroides
- 1-OH-M: 1-hidroxi-midazolam
- GABA: (inglés) ácido gamma-aminobutírico
- SAT: (inglés): Pruebas de despertar espontáneo
- SBT: (inglés) prueba de ventilación espontánea
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## Objetivos

### Objetivo primario

- Realizar un protocolo basado en algoritmos para brindar analgesia y sedación basado en evidencia para las unidades de cuidados intermedios de medicina interna.

### Objetivos específicos

- Conocer los principios farmacológicos de las drogas analgesicas y sedantes disponibles en la Caja Costarricense del Seguro Social.
- Describir la fisiología del dolor y los mecanismos implicados en su manejo.
- Revisar las escalas de valoración del dolor, agitación y delirium.
- Revisar la evidencia científica que respalda las recomendaciones internacionales.

## **Metodología**

- Este trabajo corresponde a una revisión bibliográfica de tema, la evidencia recolectada se realizó a través de una búsqueda de diferentes fuentes.
- Se realizó una búsqueda de datos en PubMed, Scielo, Google Scholar y Cochrane, se priorizó según nivel de evidencia, a continuación, se procedió al análisis de la información para desarrollar un protocolo a base de algoritmos para brindar estrategias de analgesia y sedación.

## **Introducción**

La medicina interna se ha considerado el pilar de la medicina hospitalaria, el reto actual supone mantener la especialidad de la mano con la evolución de los procesos de abordaje y estudios diagnósticos, ante una medicina moderna que se mantiene en constante cambio. En la realidad nacional, la medicina interna hospitalaria ha crecido con el fin de brindar manejo de patologías cada vez más complejas en pacientes con un comportamiento más complejo.

Con este fin muchos de los servicios de medicina interna del país han desarrollado unidades de cuidados intermedios donde se brinda atención a pacientes con un mayor nivel de complejidad. Muchos de estos pacientes requieren de ventilación mecánica como estrategia terapéutica como parte del manejo de su patología primaria o como una extensión del tratamiento de enfermedades graves.

La analgesia y la sedación son parte del arsenal de herramientas brindadas durante la ventilación mecánica. Esto implica que, para su adecuada utilización, se requiere un conocimiento amplio de la fisiología de los procesos asociados al dolor, la sedación. También se necesita de una comprensión profunda de los mecanismos farmacológicos de los diferentes medicamentos y la integración de dinámica del paciente y el ventilador.

Con esta revisión se desea brindar tanto al personal médico como enfermería una herramienta de estudio sobre los fármacos, escalas de evaluación y las estrategias de optimización de la analgesia y sedación de los pacientes sometidos a ventilación mecánica en medicina interna, especialmente en las unidades de cuidados intermedios.

## **Capítulo I: Farmacología de drogas analgésicas: opioides, antiinflamatorios no esteroideos y otras drogas relacionadas, acetaminofén, lidocaína y ketamina.**

En esta sección se discuten los principales mecanismos farmacológicos de las drogas analgésicas, así como sus posibles interacciones y efectos adversos con énfasis en los medicamentos incluidos dentro de la lista oficial de medicamentos de Caja Costarricense de Seguro Social.

### *Opioides*

Estos fármacos se consideran aún las drogas de elección en el manejo de dolor agudo, especialmente en contexto de pacientes con críticos y con enfermedades oncológicas, asociado a sus propiedades con efecto sedante.

### *Fisiología*

Los receptores de opioides son receptores acoplados a proteína G y se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, se descubrieron en 1970s y se describen tres grupos principales. Los receptores Mu, llamados así debido a su unión con la morfina, modulan especialmente la actividad de control de dolor nociceptivo, se encuentran en alta densidad en la región supraespinal y en la región límbica en zonas relacionadas con la secreción hormonal, lo que puede explicar su papel en control del estrés. Este tipo de receptor es el principal sitio de acción de la mayoría de los fármacos de esta clase<sup>1</sup>.

El receptor Kappa media en procesos distintos a los relacionados al receptor Mu, este se encuentra más ávidamente en la médula espinal, se cree que tiene un papel relacionado a hiperalgesia y participa en la modulación del dolor visceral.<sup>1</sup>

El tercer tipo de receptor conocido como delta, se encuentra en menor proporción en el sistema nervioso central y hay un mayor número de receptores en los nervios periféricos. Se ha relacionado su actividad con mejor control de dolor crónico y se encuentra en estudios debido a su papel en la regulación de trastornos del humor y depresión<sup>2</sup>.

Existen también receptores endógenos derivados de la pro-opiomelanocortina y corticotropina que interactúan con los receptores Mu y Kappa especialmente a través de encefalinas y B-endorfina con efecto antinociceptivo. Estos receptores se distribuyen en el sistema nervioso, endocrino y además en las células del sistema inmune<sup>3</sup>.

### *Principios farmacológicos*

Existen diferentes rutas de administración para los opioides, intravenoso, intramuscular y subcutáneo, incluso presentaciones transdérmicas, las cuales tienen poco impacto en el contexto de ventilación mecánica.

Estos fármacos tienen metabolismo hepático de primer paso, todos se unen a proteínas plasmáticas con distintos grados de afinidad, su distribución depende de factores químicos y fisiológicos; por ejemplo, la morfina es un fármaco pobremente lipofílico, a diferencia del fentanilo, el cual es altamente lipofílico y cruza la barrera hematoencefálica con mayor facilidad. A pesar de que ambos tienen vida media similar, los efectos de la morfina en el sistema nervioso central son más prolongados debido a que esta cruza la barrera más lentamente. El metabolismo de estas drogas está mediado por citocromos que las convierten a nivel hepático a su estado hidrofílico y permite su eliminación renal.<sup>1</sup> La actividad de estos citocromos y su metabolismo determina sus interacciones farmacológicas y tiempos de eliminación.<sup>4</sup>

### *Fentanilo*

El fentanilo se sintetizó por Paul Janssen en 1960, sin embargo, su uso estuvo restringido hasta 1990 debido a preocupaciones sobre su perfil farmacológico. Este fármaco actúa principalmente sobre los receptores opioides tipo Mu, con menor

actividad sobre los receptores Kappa y Delta. Como se mencionó previamente es altamente lipofílico, la vida media es alrededor de 2 – 4 horas, comparado con morfina es más lento, lo que es sorprendente debido a que este tiene tiempo de inicio más corto, menor tiempo de analgesia y mayor potencia de analgesia, se estima que su potencia es 100 veces la de la morfina.<sup>5</sup>

Solo un 10 % de la excreción del fentanilo se realiza por la vía renal, su metabolismo es hepático por la vía del citocromo P450 CYP3A, lo que determina la mayoría de sus interacciones farmacológicas. El fentanilo puede actuar como inhibidor enzimático y disminuir el aclaramiento de otras drogas sedantes como midazolam.<sup>5</sup> Otras interacciones relacionadas a este citocromo son drogas inductoras como la fenitoína o inhibidoras como el fluconazol.<sup>6</sup>

La tolerancia es un efecto característico de todos los opioides y es uno de los principales factores que contribuyen al aumento en los requerimientos de dosis. Se ha descrito que este efecto también puede estar en relación con factores genéticos y ocurre más frecuentemente con opioides sintéticos como el fentanilo.<sup>6</sup>

Un efecto adverso frecuente de los opioides se relaciona con retención gástrica e íleo, el uso de laxantes de forma preventiva puede disminuir el riesgo de estreñimiento, por otra parte, la retención urinaria es rara en pacientes recibiendo fentanilo.<sup>6</sup>

Existen otros fármacos derivados del fentanilo, pero estos no se encuentran disponibles en la institución. El remifentanilo tiene un perfil farmacológico distinto se metaboliza a través de esterasas y tiene una vida media muy corta.<sup>7</sup> El sufentanilo tiene un inicio de acción más rápido, con solubilidad de lípidos más alta, vida media más corta y tiempo de eliminación prolongada.<sup>8</sup>

### *Morfina*

La morfina es el opioide prototipo con unión al receptor Mu, tiene una pobre penetración a sistema nervioso central, como se comentó previamente en relación con su pobre solubilidad. Es interesante que en condiciones de acidosis respiratoria la concentración cerebral aumenta debido al incremento de flujo cerebral secundario

a mayor tensión parcial de dióxido de carbono y esto facilita la entrega de formas no ionizadas. La morfina tiene dos metabolitos secundarios a procesos de glucuronidación hepática y extrahepática, se cree que el morfina-3-glucoronido se asocia a hiperalgesia, también se metaboliza en pequeñas cantidades hidromorfina y codeína.<sup>9</sup>

La morfina tiene una vida media más larga y tiene un efecto relativamente prolongado. Se caracteriza por asociar liberación de histamina y mediar directamente en el receptor Mu2, produciendo depresión respiratoria. Los sulfitos de las presentaciones parenterales de morfina pueden asociarse a depresión respiratoria.<sup>9</sup>

#### *Metadona*

La metadona también tiene características farmacológicas de interés para esta revisión. Tiene una estructura con un centro quiral con dos enantiómeros con diferente actividad biológica y afinidad por los receptores opioides. Además, produce antagonismo no competitivo del receptor NMDA e inhibe la recaptura de serotonina y noradrenalina.<sup>10</sup>

La distribución plasmática de la metadona tiene una curva bi-exponencial, con una fase rápida con incluye su distribución a los tejidos y una fase lenta que corresponde a la eliminación que puede tener una vida media de hasta 47 horas y existe mucha variabilidad entre individuos. La segunda fase es sub-analgésica y se cree que participa a prevenir los síntomas de abstinencia de opioides.<sup>10</sup>

La metadona tiene metabolismo hepático, la excreción es renal y depende del pH urinario; sin embargo, no se acumula en falla renal, por lo que se considera una opción segura en paciente con disfunción renal.<sup>11</sup>

Debido a sus características farmacológicas, la metadona es ampliamente utilizada para tratar dolor neuropático asociado a cáncer, en el estudio de Gottschalk A., se comparó la utilización de sufentanilo contra sufentanilo y metadona intraoperatorio, para tratar dolor postquirúrgico que demostró menor uso de opioides en los 5 días postoperatorios.<sup>12</sup>

Debido a sus propiedades farmacológicas en el contexto de ventilación mecánica la metadona se ha utilizado de forma efectiva para facilitar la transición de altas dosis de opioides y la deshabitación de la ventilación mecánica.<sup>13</sup>

#### *Antiinflamatorios no esteroideos*

Los AINES desempeñan un papel en estrategias de analgesia multimodal, en el contexto de paciente bajo ventilación mecánica su evidencia como monoterapia control de dolor es reducida y sus riesgos asociados como sangrado digestivo, disfunción plaquetaria y lesión renal superan su beneficio.<sup>14</sup>

En pacientes de bajo riesgo, sin lesión renal o sin una alta carga de fármacos nefrotóxicos, los AINES disminuyen la utilización de opioides y la severidad del dolor experimentado por los pacientes. No obstante, no se ha demostrado que esta reducción se asocie a una disminución del tiempo de ventilación.<sup>15</sup>

Una limitación significativa de estos fármacos es la limitada cantidad de formulaciones intravenosas.<sup>16</sup>

La dipirona/metamizol comparte características similares a los AINES, pero en contraste con estos tiene pocas propiedades antiinflamatorias, su principal actividad clínica se relaciona con la termorregulación y su capacidad antipirética.<sup>17</sup>

El perfil de seguridad del metamizol ha sido evaluado en múltiples estudios, a pesar de que el principal mecanismo de acción de esta droga es la inhibición de COX-1 los efectos gastrointestinales descritos con inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa son menos frecuentes con el metamizol.<sup>18</sup> La agranulocitosis se ha descrito en relación con esta droga, por lo que fue retirada del mercado en una gran cantidad de países en Europa, sin embargo, su verdadera incidencia es desconocida.<sup>18</sup>

#### *Acetaminofén*

Es una de las drogas más utilizadas a nivel mundial con mejor perfil de seguridad a pesar de su riesgo de inducir toxicidad hepática en paciente con enfermedad o condiciones preexistentes.<sup>19</sup> Se trata de un medicamento antipirético, con gran

absorción gastrointestinal, metabolismo hepático por glucuronidación y sulfatación, y excreción renal. Su biodisponibilidad oral y parenteral es muy similar debido a su alta tasa de absorción. Tiene múltiples mecanismos de acción incluidos la inhibición de la COX, el óxido nítrico sintetasa y canales de calcio.<sup>20</sup>

Su potencia como analgésico ha sido cuestionada ampliamente, con resultados mixtos en estudios de revisión sistemática especialmente en comparación a AINES. Existe evidencia variable sobre su uso en reducción de opioides y tiene pobre efecto sobre reducción de síntomas asociados a opioides.<sup>21</sup>

### *Ketamina*

La ketamina es una antagonista del receptor de NMDA con efectos analgésicos y anestésicos, aunque su actividad no está únicamente limitada a este receptor, se cree que la ketamina ejerce su actividad sobre receptores de dopamina, serotonina, colinérgicos y así como otros receptores no específicos con afinidad baja y no es claro cuál es su efecto sobre estos.<sup>21</sup> A dosis bajas la ketamina tiene un efecto predominantemente analgésico, a dosis más altas tiene efecto disociativo y anestésico.<sup>21</sup>

Tiene una distribución rápida a los tejidos y el cerebro posterior a su absorción, tiene un aclaramiento sumamente rápido debido a su volumen de distribución celular y metabolismo hepático. La ketamina tiene dos enantiómeros, sin embargo, para la formulación intravenosa el que se administra es el S-ketamina sin interconversión a R-Ketamina.<sup>22</sup> Gran parte de las interacción farmacológicas de la ketamina dependen su interacción con diferentes citocromos con actividad inductora o inhibitoria, ente estos están la claritromicina y la rifampicina.<sup>22</sup>

### *Lidocaína*

La lidocaína es una amino amida y es el prototipo de analgésico local, con propiedades antiinflamatorias y antihiperálgicas. Este fármaco produce bloqueo de canales de sodio e inhibición del potencial de acción, sin embargo, su efecto en

infusión tiene mecanismos más complejos que el simple bloqueo de impulsos nerviosos a nivel periférico.<sup>23</sup>

Se cree que la lidocaína participa en el bloqueo de receptores canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización a nivel de tálamo, hipocampo y ganglios basales, lo que produce una disregulación negativa de la excitabilidad de la médula espinal.<sup>23</sup>

También actúa sobre el receptor de NMDA y disminuye su despolarización post sináptica y se cree que está mediado por el receptor de magnesio.<sup>23</sup> Otro efecto farmacológico es la interacción con los receptores y calcio, este último se ha asociado al control de dolor neuropático en diabetes, lesiones nerviosas y quimio toxicidad.<sup>23</sup>

La lidocaína es una base débil, se transporta unida a proteínas y se distribuye rápidamente al tejido más vascularizado, curiosamente la lidocaína es extraída en un 40 % por la circulación pulmonar y posteriormente sufre metabolismo hepático. Tiene dos principales metabolitos: monoetilglicina y xilidina, los cuales se acumulan en condiciones de disminución de aclaramiento de tasa de filtración glomerular, son causantes de la intoxicación y tienen un efecto sedante.<sup>24</sup>

La toxicidad por lidocaína se caracteriza por parestesia, disgeusia con sabor metálico, diplopía, tinitus, confusión, espasmos musculares y convulsiones, se ha reportado con niveles mayor 8 microgramos/mililitro. La toxicidad cardiaca se caracteriza por bradicardia, prolongación del QT y ensanchamiento del QRS, también puede producir depresión respiratoria. Se recomienda seguimiento de niveles con infusiones mayor a 1 mg/kg/h o en caso de aclaramiento renal menor a 30 ml/min/m<sup>2</sup>.<sup>23</sup>

En una revisión de Cochrane su evidencia para control de dolor demostró ser de baja a moderada en cirugía de columna comparada con placebo, por lo que no se recomienda como monoterapia para manejo de dolor.<sup>25</sup>

Se abordan las estrategias y evidencia de estos fármacos como analgesia multimodal en los siguientes capítulos.

## **Capítulo II: Farmacología de drogas sedantes: midazolam, propofol y dexmedetomidina.**

El objetivo de este capítulo es hacer un reconocimiento de la bases farmacocinéticas y dinámicas de los principales medicamentos hipnóticos – sedantes disponibles en la Caja Costarricense del Seguro Social y conceptos actuales que brindan el fundamento para su uso en las unidades de cuidados intermedios de medicina interna.

### *Benzodiazepinas*

#### *Fisiología del receptor de GABA*

El receptor de GABA<sub>A</sub> son canales de ligando de cloruro con una combinación pentamérica de diferentes subunidades los cuales dependen de distintas codificaciones genéticas.<sup>26</sup> El neurotransmisor GABA y las benzodiazepinas se unen a la porción N-terminal alfa-beta y alfa-gamma respectivamente.<sup>27</sup>

El receptor de GABA tiene dos tipos de inhibición dependiente de su localización, los receptores post sinápticos abren los canales de cloruro creando periodos de hiperpolarización de una membrana despolarizada. Esto se llama inhibición fásica, mientras que los canales extra sinápticos tienen diferentes subunidades y que se encuentran en sitios de baja concentración de GABA casusa una inhibición tónica.<sup>28</sup>

### *Midazolam*

El midazolam es una droga con efecto ansiolítico, sedante, anticonvulsivante, relajante muscular y con propiedades amnésicas. En condiciones de homeostasis y con pH fisiológico el midazolam tiene un anillo de benzodiazepina cerrado que es liposoluble y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.<sup>29</sup>

El metabolismo del midazolam es en su mayoría hepático, depende del flujo hepático y de la actividad del citocromo P450 por tanto su actividad biológica se modifica en relación con el tipo de droga administrada con potencial efecto inhibir como intraconazol o inductor como rifampicina.<sup>30</sup> El primer paso del metabolismo del midazolam es hidroxilación y produce el metabolito 1-hidroxi-midazolam (1-OH-M) y este posteriormente es catalizado por los diferentes citocromos que participan en su metabolismo.<sup>29</sup>

La eliminación del midazolam se da por la vía urinaria en un 60 - 80 %, en su forma conjugada posterior a la glucuronidación. Con una vida media entre 1.5 - 3 horas.<sup>31</sup>

Interesantemente la relación PK/PD no es lineal y depende de factores como el sexo, estado nutricional, enfermedades crónicas y peso, hay un efecto retardado entre los niveles plasmáticos y el inicio de acción que se produce un aumento en la histéresis del bucle PK/PD.<sup>31</sup> Esto explica que el inicio de acción del midazolam es alrededor de 1.5 – 15 minutos y la sedación se encuentra en su punto máximo a los 20-40 minutos.<sup>31</sup>

La dosis de midazolam debe ser individualizada y titulada, en contexto de infusión continua se pueden administrar bolos de 0.1 – 0.3 mg/kg con dosis de mantenimiento de 0.01 – 0.2 mg/kg.<sup>29</sup>

La intoxicación por midazolam es rara, se manifiesta por compromiso generalizado de sistema nervioso central con letargia, confusión, disminución del tono muscular, disminución de reflejos y coma.<sup>29</sup>

Los efectos hemodinámicos del midazolam están en relación con la disminución de la resistencia vascular periférica, a diferencia del diazepam que tiene un efecto directo depresor de la función ventricular izquierda y del gasto cardiaco.<sup>32</sup>

### *Propofol*

El propofol es una droga hipnótica potente y es un agonista del receptor de GABA, como las benzodiazepinas. El propofol se prepara en un vehículo en emulsión de lípidos constituidos por aceite de soya, glicerol y lecitina de huevo.<sup>33</sup> La mayoría de

formulaciones propofol causan dolor con la infusión debido a irritación de la adventicia de las venas y una interacción con receptores TRPV1 y TRPA1.<sup>33</sup>

El propofol se une extensamente a proteínas, especialmente albumina, con una fracción libre muy pequeña que puede verse aumentada en condiciones de hipoalbuminemia especialmente en periodos prolongados. El propofol también se une a la hemoglobina en los eritrocitos.<sup>34</sup>

La distribución del propofol es sumamente rápida con entrada a través de la barrera hematoencefálica, su tiempo de eliminación de efecto clínico es muy rápido debido a esta primera fase rápida de redistribución.<sup>33</sup> Sin embargo, el propofol se redistribuye y forma un compartimento lento debido a su alta solubilidad en lípidos, esto ocurre incluso en pacientes que no son obesos.<sup>35</sup> Sin embargo, incluso en administración prolongada la redistribución desde el compartimento lento, es menor que su tasa de eliminación, por lo que el efecto clínico es más corto que otras drogas sedantes<sup>33</sup>.

El metabolismo del propofol se da principalmente a nivel hepático con una efectividad de 90 %, por lo que su tasa de metabolismo y eliminación depende de la perfusión hepática. Tiene conjugación enzimática a través del citocromo p450.<sup>34</sup>

Los riñones participan activamente en la eliminación del propofol y su excreción es alrededor de un 88 %. Se ha postulado que una parte muy pequeña del propofol se elimina a nivel pulmonar.<sup>36, 37</sup>

El propofol disminuye el flujo cerebral, por ende, también disminuye la presión intracraneal y la tasa metabólica del tejido cerebral, al mismo tiempo que mantiene la autorregulación de la circulación cerebral.<sup>38</sup>

El efecto más marcado desde el punto de vista sistémico es el compromiso de la presión arterial, el cual sucede con mayor frecuencia y severidad en adultos mayores. Este efecto es mediado por una disminución de la actividad simpática y disminución de la resistencia vascular periférica.<sup>39</sup>

La contractilidad miocárdica solo se compromete en condiciones donde la concentración de propofol excede el límite de rango terapéutico, este efecto ocurre

por un efecto inotrópico negativo mediado por disminución en la recaptura de calcio desde el retículo sarcoplásmico.<sup>33, 40</sup>

El síndrome de infusión de propofol es una condición letal, se caracteriza por la falla multiorgánica, se describió inicialmente en una niña danesa y posteriormente en adultos.<sup>41</sup> Los pacientes presentan acidosis metabólica severa, rabdomiólisis, disfunción miocárdica, hipertrigliceridemia, hiperkalemia y hepatomegalia. El pilar para el diagnóstico es la sospecha clínica y su tratamiento corresponde en suspender el fármaco y brindar el soporte orgánico según la disfunción del paciente.<sup>41</sup>

### *Dexmedetomidina*

La dexmedetomidina es un agonista altamente selectivo del receptor alfa-2 adrenérgico tiene un rango muy amplio de propiedades farmacológicas en relación con la distribución de este receptor de forma extensa en el cuerpo.<sup>42</sup>

El locus cerúleo es el principal sitio de acción para la acción sedante de la dexmedetomidina y la médula espinal es el principal sitio para su acción analgésica.<sup>43</sup> A nivel de sistema nervioso central disminuye los requerimientos de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral.<sup>43</sup> Se sugiere que tiene un papel neuroprotector con la disminución de catecolaminas intracerebrales, disminuye los niveles de glutamato y la zona de penumbra.<sup>44</sup>

Las propiedades farmacocinéticas de la dexmedetomidina tienen una relación lineal y no se ha demostrado acumulación incluso con administraciones prolongadas hasta 14 días. Tiene una distribución bifásica con una vida media alrededor de 6 minutos.<sup>45</sup>

La dexmetomedina tiene metabolismo hepático a través de glucuronidación y metilación, se excreta principalmente por heces con menos de 1% de excreción renal.<sup>45</sup>

El efecto sobre la presión arterial tiene un componente bifásico, a altas dosis produce elevación de la presión arterial y a bajas dosis produce hipotensión.<sup>46</sup> Los

efectos sobre la presión arterial son los esperables del antagonismo del receptor alfa con bradicardia e hipotensión, incluso en pacientes sanos, este fenómeno no se asocia a taquicardia o hipertensión refleja al suspender la dexmedetomidina.<sup>46</sup>

La dexmedetomidina no tiene efecto sobre el control del centro respiratorio, permite una ventilación sin aumento del impulso respiratorio incluso a altas dosis. Tiene un efecto similar al sueño profundo en relación al patrón ventilatorio, se ha descrito una disminución del índice apnea/hipoventilación y un aumento de la estimulación hipercápnic con aumento de volumen minuto como sucede en los ciclos naturales de sueño.<sup>47</sup>

La interacción entre estos fármacos y las estrategias de sedación en paciente con ventilación mecánica se discute en otra sección con fin de brindar uniformidad a los conceptos y establecer según la evidencia científica las recomendaciones para este protocolo.

### **Capítulo III: Evaluación del dolor: Fisiología y escalas de valoración en pacientes con ventilación mecánica**

El dolor se define como una sensación o emoción desagradable asociado con daño tisular real o potencial, término acuñado desde 1979 por lo Asociación de Estudio del Dolor.<sup>48</sup> El dolor agudo tiene un patrón consistente con una causa que provoca una reacción fisiológica y produce una activación del sistema nociceptivo. El dolor crónico tiene un componente distinto con una duración excesiva a la asociada a un estímulo y puede o no estar asociado a una enfermedad o patología reconocible.<sup>48</sup>

Con el envejecimiento, la fragilidad y el aumento en el número de condiciones y morbilidades de los pacientes, también han aumentado los costos asociados al cuidado del paciente con una enfermedad aguda.<sup>49</sup> Por todo ello, comprender los mecanismos fisiológicos del dolor y sus implicaciones en la percepción del paciente, tiene una repercusión no solamente en el bienestar de la persona enferma, sino también en la salvaguarda de los recursos del sistema de salud.

#### *Anatomía del dolor*

Las vías del dolor inician en los nervios periféricos donde ocurren las interacciones entre las neuronas aferentes y los diferentes estímulos. Las fibras aferentes se clasifican según su velocidad de conducción.<sup>50</sup> Las fibras A-beta son fibras de largo diámetro, de conducción rápida debido a que se encuentra mielinizadas, producen la sensación de tacto ligero o movimiento de cabello.<sup>50</sup>

Las fibras A-delta son fibras delgadas mielinizadas, están relacionadas con propiocepción y tacto, además pueden tener sensibilidad térmica. Las fibras tipo C, son fibras amielínicas, su activación produce una sensación punzante intensa y a diferencia de las otras fibras produce una sensación quemante prolongada.<sup>50</sup>

<b>Tipos de fibras y características</b>	<b>A-delta</b>	<b>C</b>	<b>A-beta</b>
Mielina	Sí	No	Sí
Diámetro	1-5 µm	0.02-1.5 µm	6-12 µm
Velocidad de conducción	2-20 m/s	< 2m/s	>20 m/s
Sensibilidad térmica	Sí/No	Sí/No	No
Función	Nocicepción/Tacto	Nocicepción/Tacto	Propio/mecanoreceptor

*Tabla 1 , Características de las fibras implicadas en la transmisión de dolor, adaptado de Greg, 2019.*

Los cuerpos celulares de los nervios periféricos se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal y son los encargados de la conducción a través del tracto espinotalámico, este tracto cruza inmediatamente y asciende al tálamo en el núcleo ventroposterolateral y luego a la corteza sensitiva.<sup>51</sup>

No existe una única estructura a nivel central encargada de integración de dolor, la evidencia sugiere que este proceso ocurre a través de la interacción de estructuras del tálamo, hipotálamo y la corteza con una matriz primaria de dolor que modula los aspectos asociados al dolor y su localización, la matriz secundaria que regula la atención y afecto, y una matriz terciaria que tiene relación con los procesos cognitivos.<sup>51</sup>

Existe un proceso llamativo de hipersensibilización tomando en cuenta que el dolor es un mecanismo protector, este se presenta como un cambio en las neuronas centrales en respuesta a condiciones particulares que produce aumento en las respuestas como descargas a los nervios periféricos y variaciones en los reflejos nociceptivos. Las dos condiciones principales son la alodina que se define como el

dolor causado por estímulos que bajo condiciones normales no sería doloroso y la hiperalgesia, definido como un aumento en la percepción de la intensidad del dolor para un estímulo que ya es doloroso.<sup>48</sup>

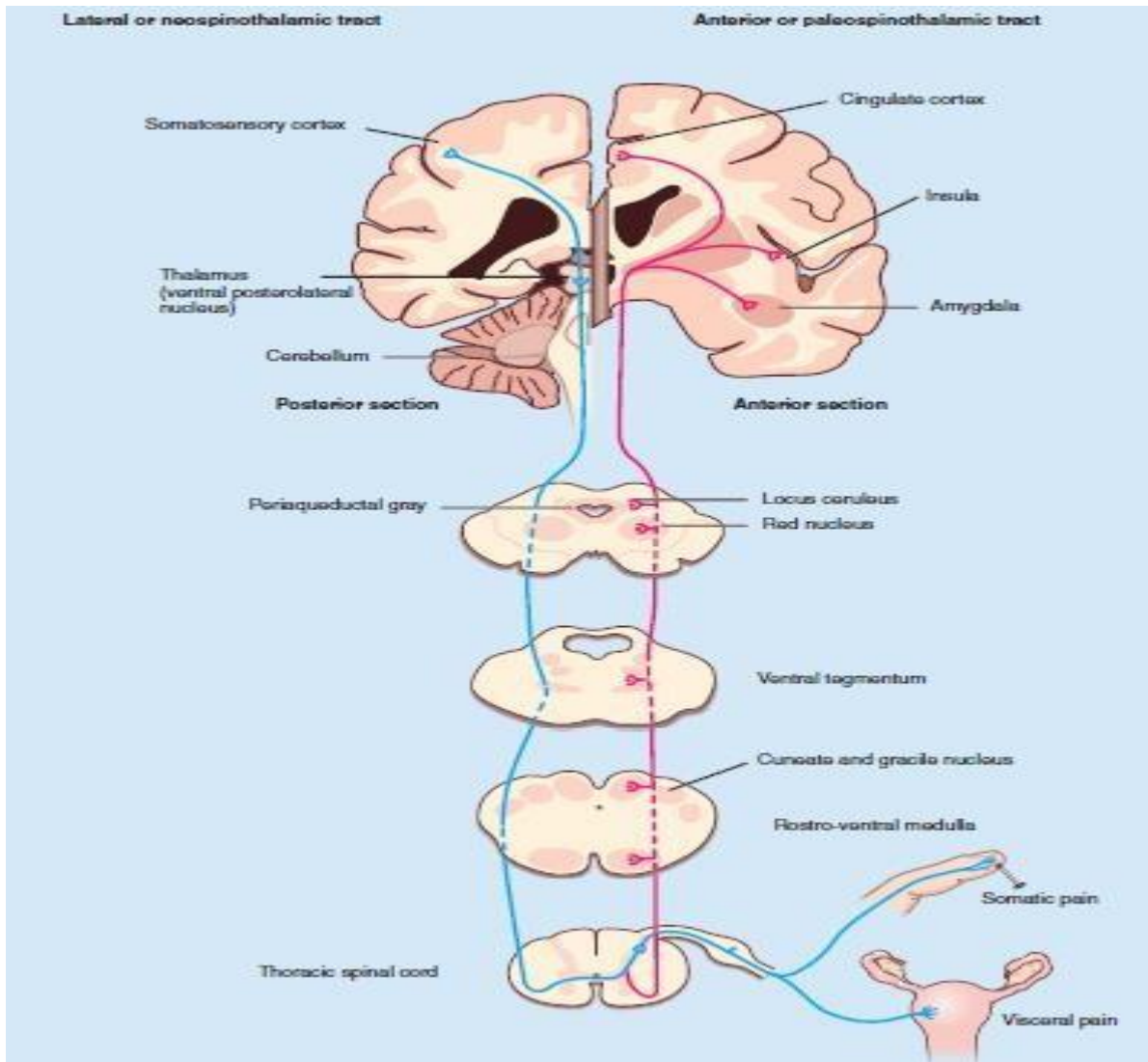


Ilustración 1, neurobiología de la percepción de dolor, tomado de Fenton, 2015.

### *Implicaciones clínicas del dolor.*

Las experiencias de los pacientes son un marcador de la calidad en las unidades de cuidado crítico, la estancia de los pacientes en estas unidades tiene implicaciones en el aspecto psicológico de los pacientes incluso posterior al alta.<sup>52</sup>

Los pacientes pueden manifestar recuerdos de alucinaciones que se asocian al desarrollo de síndrome de estrés post traumático del paciente en cuidado crítico, el cuidado de enfermería tiene un efecto beneficioso, debido a que los pacientes no recuerdan únicamente las experiencias negativas, sino también aquellas positivas.<sup>52</sup>

El estudio de Karin et al. fue de carácter prospectivo de cohortes en dos unidades de cuidado intensivo, donde se realizó un cuestionario y entrevista a los pacientes con ventilación mecánica por más de 24 horas, a los 5 días y a los 2 meses del alta de las unidades sobre la sensación de malestar asociada a la intubación endotraqueal.<sup>53</sup> Hasta un 46 % de los pacientes en este estudio recordaban la intubación endotraqueal, a pesar de los avances en la ventilación mecánica, sedación, cuidados de enfermería las dificultades de comunicación y el malestar asociado a la intubación siguen siendo fuentes mayores de experiencias negativas para los pacientes.<sup>53</sup>

Otro punto importante es el dolor experimentado en relación con los procedimientos realizados en el hospital, en el estudio realizado por Morrison R.S., se clasificaron los procedimientos según escalas de evaluación a pacientes como severamente incómodo (colocación de sonda nasogástrica, ventilación mecánica, medidas de restricción mecánica y colocación de vía central), moderadamente incómodos (toma de gases arteriales, cateterismo vesical) y mínimamente incómodo (colocación de vías periféricas, toma de muestras venosas, colocación de medicamentos intramusculares).<sup>54</sup> Interesantemente en este estudio también se incluyó esperar por un estudio o procedimiento, lo que demuestra que el malestar tiene además del componente físico del dolor el asociado al aspecto emocional y psicológico de los pacientes.

Múltiples estudios han demostrado una alta incidencia de dolor en reposo en los pacientes en cuidado crítico,<sup>55</sup> independientemente de si cursan con una condición quirúrgica o médica.<sup>56</sup> Esto demuestra un papel en los mecanismos de hipersensibilización previamente descritos.

### *Escalas de valoración de dolor*

Como ya se ha descrito previamente, el dolor es un problema significativo en el cuidado de paciente con enfermedad aguda que tiene implicaciones físicas, emocionales, psicológicas y económicas. En el paciente con ventilación mecánica existe la limitación de la valoración de dolor, si bien un porcentaje podrá comunicarse o expresar dolor con escalas análogas, esta incapacidad de autoinformar dolor es un reto para su manejo. En la actualidad, las guías de manejo de dolor de la Sociedad Americana para manejo de dolor recomiendan el uso de escalas para evaluación de dolor.<sup>57</sup>

Por su parte, no se recomienda utilizar los cambios en los parámetros de signos vitales, debido a que estos pueden atribuirse a otras causas que no sean dolor, pero el cambio en los signos vitales sí debe incitar una evaluación de dolor.<sup>57</sup>

Los aspectos mencionados previamente son importantes porque muchas escalas incluyen signos vitales y no tienen validación para subgrupos de pacientes y contextos clínicos.

### *Critical Care Pain Observation Tool (CPOT)*

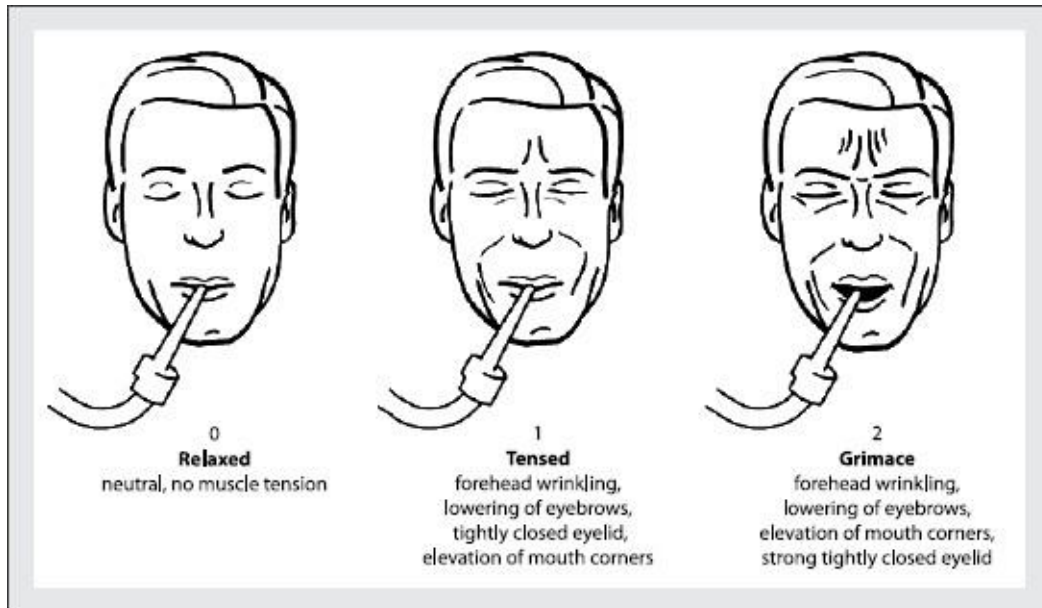
Esta escala se desarrolló por Gélinas et al., en Francia, posteriormente se tradujo a otros idiomas. La escala fue diseñada para detectar dolor en el paciente crítico en cuatro categorías, expresión facial, movimientos e interacción del paciente con el ventilador.<sup>58</sup> El punto de corte es 2 -3, con un punto mayor a este determinando dolor. La escala tiene buenas propiedades psicométricas y moderado índice interobservador y tiene una buena capacidad para discriminar procedimientos dolorosos de no dolorosos.<sup>59</sup>

### *Behavioral Pain Scale (BPS)*

La escala se desarrolló por Payen et al., con el fin de valorar el dolor en el paciente inconsciente con ventilación mecánica. Esta escala tiene tres tipos de comportamiento: expresión facial, movimiento de extremidades e interacción paciente ventilador.<sup>58</sup>

<b>Indicador</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntaje</b>	
Expresión facial	No se observa tensión muscular Presencia de fruncimiento del ceño, descenso de las cejas, contracción de músculos periorbitarios o cualquier otro cambio Los anteriores asociado a cierra palpebral forzado	Relajado	0
		Tenso	1
		Gesticulaciones de dolor	2
Tensión muscular	No resistencia a los movimientos Resistencia a los movimientos pasivos Incapacidad para completar movimientos pasivos	Relajado	0
		Tenso	1
		Rígido	2
Movimientos corporales	No hay movimientos o posición tranquila Movimientos lentos, cuidadosos o tocando el sitio de dolor Intentando sentarse, no sigue órdenes, tirando del tubo o intentando tirarse de la cama.	No hay movimientos	0
		Protección	1
		Agitación	2
Interacción con ventilador	No se detectan alarmas, ventilación sin problemas Alarmas activadas, tos constante. Asincrónica y bloqueo de la ventilación.	Tolerando la ventilación	0
		Tose, pero tolera ventilación	1
		Luchando con el ventilador	3

Tabla 2 Critical Care Pain Observation Tool (CPOT), adaptado de Gélinas, 2006.



*Ilustración 2, expresión facial en paciente con ventilación mecánica, tomado de Kotfis, 2017.*

En el estudio de Rose L. publicado en el American Journal of Critical Care, se destacan múltiples limitaciones; la primera limitante es el índice de documentación a través de estas u otras, con la mayoría de los reportes cercanos al 80 %.<sup>60</sup> Así mismo, con estas escalas se espera un aumento en la documentación de dolor.<sup>60</sup>

El estudio de Rose también tuvo dos hallazgos diferentes con respecto al uso de opioides y benzodiazepinas con la aplicación de CPOT. En la unidad de cuidado intensivo médico y trauma, hubo una reducción pequeña de opioides y una reducción marcada del uso de benzodiazepinas, sin embargo, en las unidades de cuidado crítico cardiovascular el uso de opioides aumentó dramáticamente, sin cambios en el uso de benzodiazepinas.<sup>60</sup>

Estos resultados son opuestos a los obtenidos inicialmente por Gélinas et al, en los cuales hubo una disminución marcada del uso de opioides con la implementación de las escalas de evaluación. Del mismo modo en un 40 % de los pacientes con aplicación de escala CPOT no se asoció a la administración de analgésicos.<sup>60</sup>

<b>Indicador</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntuación</b>
Expresión facial	Relajado	1
	Parcialmente tenso	2
	Tenso	3
	Gesticulaciones de dolor	4
Movimiento de extremidades superiores	No movimiento	1
	Parcialmente dobladas	2
	Completamente doblas con flexión de dedos	3
	Permanentemente retraídas	4
Tolerancia de ventilación mecánica	Tolera movimientos	1
	Tose, pero tolera ventilación	2
	Luchando con el ventilador	3
	Incapaz de brindar ventilación	4

*Tabla 3, Behavioral Pain Scale (BPS), Puntuación mínima de 3 puntos, Tomado de Payen, 2001.*

En el estudio realizado por Rijkenberg, se realizó una comparación de BPS y CPOT en cuatro momentos en descanso, en procedimientos no dolorosos como higiene dental, descanso y procedimientos dolorosos como cambios de posición, ambas escalas mostraron similares resultados con un aumento de dos puntos entre descanso y cambios de posición, ambas escalas muestran una adecuada correlación. También se evidenció una adecuada validación para evaluar las actividades clínicas diarias y su principal limitante son pacientes sedados o agitados, por lo que es un campo donde aún se requieren más estudios para emitir recomendaciones.<sup>61</sup>

## **Capítulo IV: Abordaje de agitación y delirium, farmacología de los principales antipsicóticos disponibles en la Caja Costarricense del Seguro Social**

En este capítulo se profundiza en los conceptos de delirium y agitación, la fisiopatología, factores de riesgo y precipitantes en la enfermedad aguda. Se revisan las escalas para evaluación de sedación y delirium, así como las estrategias de manejo.

### *Agitación*

La agitación se caracteriza por un aumento en la actividad motora producida por factores internos como enfermedad, dolor, ansiedad y delirio.<sup>62</sup> Es un desafío en unidades de cuidado crítico que afecta hasta un 71 % de paciente, incluyendo jóvenes y adultos mayores.<sup>63</sup> Sin embargo, muchos pacientes se encuentran con exceso de sedación y menos 5 % se encontraban agitados cuando se realizó una valoración.<sup>64</sup>

La agitación se asocia a conductas repetitivas como intentar quitarse la ropa, incapacidad de mantenerse quieto o retirarse invasiones como catéteres, sonda urinaria o nasogástrica o el tubo endotraqueal.<sup>64</sup> La agitación se asocia a factores de riesgo externos como hipoxia, hipertermia, hipotensión, drogas sedantes o analgesias, infección, uso de drogas ilícitas.<sup>65</sup>

### *Delirium*

El delirium se define como una alteración de la consciencia, caracterizado por aparición súbita o reciente, alteración fluctuante del estado de atención asociado a cambios cognitivos o de percepción.<sup>66</sup> El delirium usualmente inicia en las unidades de cuidado crítico y tiene un comportamiento fluctuante durante el día, pero tiene un pico por la noche, suele ser reversible, aunque en algunos pacientes puede progresar a una lesión cerebral permanente.<sup>67</sup>

La prevalencia del delirium es muy variada según la población estudiada y la literatura consultada, sin embargo, se han reportado prevalencias hasta de 70 %, con subdiagnóstico incluso de 20 %.<sup>68</sup> Otros estudios han reportado que el delirium no es reconocido en un 66 a 88 % y en muchos escenarios hasta es considerado como un evento esperable en el paciente.<sup>69</sup>

El delirium se asocia a una prolongación de los tiempos de estancia hospitalaria en general, en paciente en unidad de cuidado crítico y estancia hospitalaria global. Además, se considera uno de los principales factores predictores de estancia prolongada incluso después de ajustar variables como enfermedad, edad, género, uso de benzodiazepinas y narcóticos.<sup>68</sup>

El delirium tiene tres subtipos o variantes clínicas, hiperactivo caracterizado por agitación, ansiedad, agresividad e intentos por retirarse objetos externos; hipoactivo caracterizado por somnolencia, disminución de respuesta a estímulos y mixto con una combinación de ambos.<sup>70</sup>

#### *Fisiopatología del delirium y agitación*

Si bien la fisiopatología no es completamente entendida, existen múltiples teorías y modelos que explican este fenómeno y sus manifestaciones clínicas.

La acetilcolina tiene un papel importante en la modulación de la consciencia, modulando ingreso de señal sensitivas y cognitivas para mantener la atención y el estado de alerta. Se cree que uno de los principales mecanismos fisiopatológicos es la deficiencia colinérgica.<sup>71</sup>

A su vez, se considera que la disminución de la liberación de acetilcolina y de la función del receptor muscarínico predisponen a los adultos mayores a desarrollar delirium y los efectos negativos de la inhibición colinérgica.<sup>71</sup>

En el paciente agudamente enfermo se ha postulado que las alteraciones en el metabolismo del oxígeno asociado a hipoperfusión o daño neuronal se asocian disminución de la actividad de acetilcolina y deficiencia colinérgica que sustentan esta teoría.<sup>72</sup>

Existe otra hipótesis en relación con la serotonina, se cree que existe un síndrome de serotonina caracterizado por confusión, irritabilidad, inquietud, temblor y diaforesis. En ese sentido, se ha planteado que el aumento de la actividad de serotonina puede contribuir al desarrollo de delirium.<sup>71</sup>

Se ha postulado que el aumento en la recaptura de aminoácidos como el triptófano aumenta los niveles de serotonina y dopamina también juega un papel en la génesis del delirium. Existe poca evidencia que relacione la actividad de GABA y delirium, excepto en encefalopatía hepática.<sup>71</sup>

También existe una participación importante de marcadores inflamatorios y citoquinas como la interleucina-2, se ha postulado a través de cambios electroencefalográficos y de resonancia magnética que el aumento de citoquinas produce disfunción cerebral relacionada al síndrome colinérgico.<sup>71</sup>

#### *Factores de riesgo*

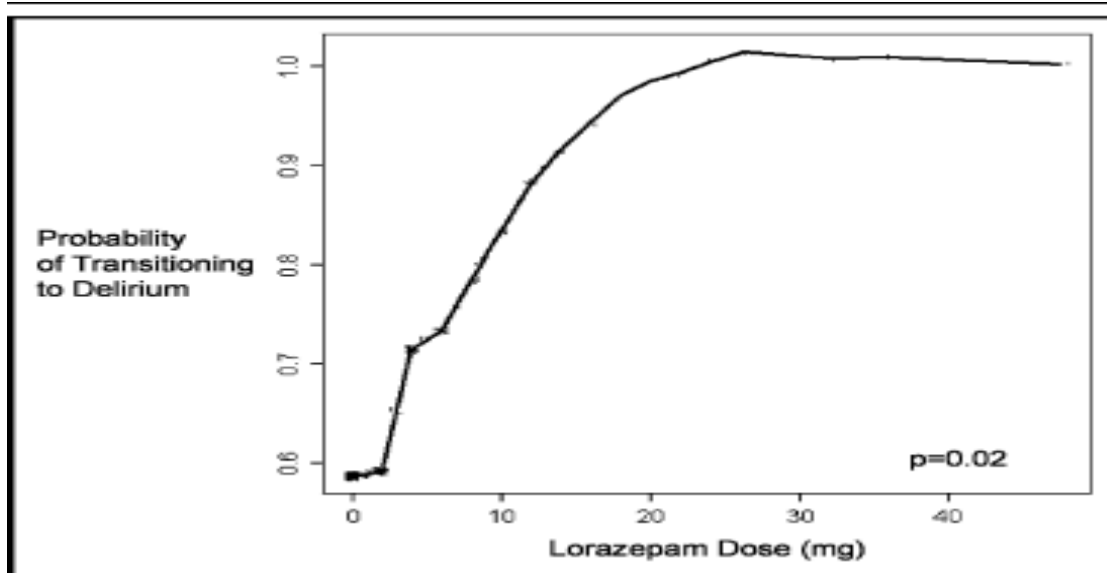
Los factores de riesgo para delirium pueden agruparse en factores del enfermo, factores asociados a la enfermedad y factores ambientales o iatrogénicos. Existe una asociación importante entre el uso de benzodiazepinas, especialmente en el caso de lorazepam y fármacos analgésicos como fentanilo y morfina con el desarrollo de delirio.<sup>69</sup>

En la tabla 4, se enumeran factores de riesgo relacionados a delirium en causas,

<b>Factores predisponentes</b>	<b>Factores precipitantes</b>	<b>Fármacos</b>
Edad	Desórdenes metabólicos	Benzodiazepinas
Deterioro cognitivo previo	Sepsis	Opioides
Fragilidad	Manejo inadecuado de	Anticolinérgicos
Uso de alcohol	dolor	Esteroides
	Trastornos del sueño	Sedación profunda
	Cirugías complejas	

*Tabla 4, factores de riesgo para delirio, tomado de adaptado de Kotfis et al, 2018.*

predisponentes, precipitantes y fármacos.



*Ilustración 3 lorazepam y probabilidad de desarrollo de delirio, tomado de Pandharipande et al., 2005.*

### *Escalas de valoración de agitación y delirium*

Existen múltiples escalas de valoración de agitación y sedación, incluidas la escala de Ramsay, la escala de Riker, la escala la evaluación de actividad motora (MAAS) y la escala de Minnesota. Sin embargo, la escala de RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale), es el único método con validación que detecta cambios en el nivel de consciencia en el tiempo o en respuesta a cambios en sedación o drogas analgésicas usadas.<sup>73</sup>

La evaluación del paciente con la escala de RASS tiene tres pasos. El primero es observar al paciente y determinar si se encuentra alerta, inquieto o agitación (0 a +4). El segundo paso es si el paciente no está alerta, se le llama por el nombre y se puntúa según su capacidad de mantener atención con mantener los ojos abiertos o seguir con la mirada (-1 a -3). El tercer paso es si no hay apertura ocular a la estimulación verbal se sacude el hombro del paciente o se aplica presión sobre el esternón y se puntea la respuesta (-4 a -5).<sup>73</sup>

Esta valoración se realiza en menos de 20 segundos y correlaciona bien con otras variables psicométricas o incluso la electroencefalografía biespectral.<sup>73</sup>

**Escala de agitación-sedación de Richmond**

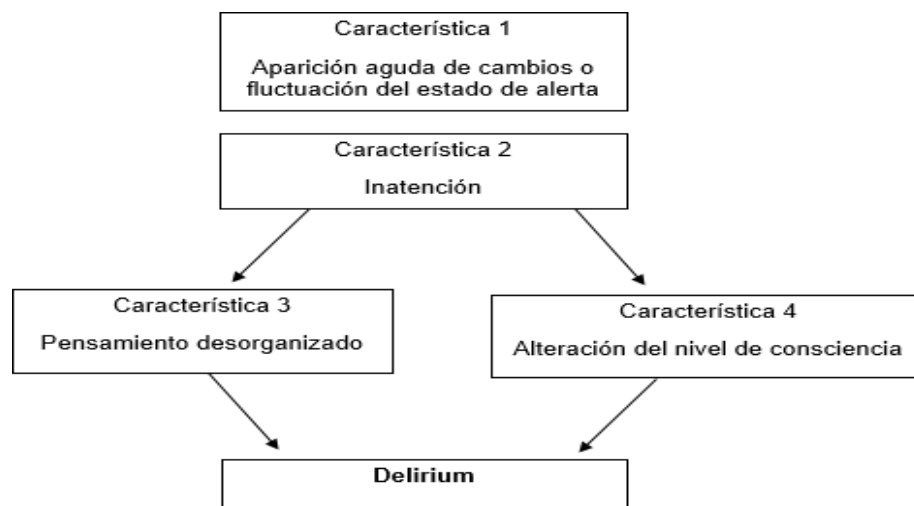
+4	Combativo	Violento, riesgo para el quipo
+3	Muy Agitado	Se intenta remover catéteres, agresivo
+2	Agitado	Movimientos frecuentes, lucha con el ventilador
+1	Inquieto	Ansioso, pero los movimientos no son agresivos
0	Alerta y calmado	
-1	Somnoliento	No se encuentra alerta, pero mantiene contacto visual más de 10 segundos
-2	Sedación ligera	Se despierta con la estimulación, pero mantiene contacto menos de 10 segundos
-3	Sedación moderada	No responde a la voz, pero si al estímulo físico
-4	Sedación profunda	No hay respuesta al estímulo físico
-5	Sin respuesta	No hay respuesta a estímulo verbal o físico

Tabla 5, escala de evaluación de agitación – sedación de Richmond, adaptado de E. Weasley 2003.

*Método de evaluación del delirio en unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU).*

Este método deriva del método inicial desarrollado para el diagnóstico de delirium en la población geriátrica no crítica, posteriormente se desarrolló el método de valoración en paciente con ventilación mecánica. Este permite realizar un diagnóstico rápido (3 – 5) por parte de personal médico o de enfermería.<sup>74</sup>

Una de las limitaciones de esta herramienta es que requiere entrenamiento básico para su aplicación, en el estudio inicial uno de los parámetros utilizados para valorar la facilidad de uso fue el tiempo requerido para aplicarlo.<sup>74</sup>



*Ilustración 4 Flujograma de diagnóstico de Delirium, adaptado de E. Weasly, 2001.*

En el estudio inicial la escala demostró una sensibilidad de 93 a 100 % y una especificidad de 98 a 100%, incluso comparando subgrupos de paciente con sospecha de demencia o enfermedad severa sin diferencia significativa. Se diagnosticó delirium en 80 % de los pacientes, aproximadamente 8 de cada 10 pacientes incluso en aquellos que estaban alerta un 39.5 % se documentó la presencia de delirium.<sup>74</sup>

En la publicación de E. Tobar et al. se realiza la primera adaptación de idioma y cultura del método de evaluación de delirium.<sup>75</sup>

<p><b>Criterio 1. Comienzo agudo</b></p> <p>Es positivo si la respuesta es si para 1A o 1B</p> <p>1A. ¿Existe evidencia de un cambio agudo en el estado mental en relación con el estado basal?</p> <p>1B. ¿Ha fluctuado el comportamiento (anormal) en las últimas 24h? Es decir, ¿tiende a aparecer y a desaparecer o aumenta y disminuye en intensidad evidenciado por la fluctuación en una escala de sedación (SAS [Sedation-Agitation Scale 'Escala de Sedación-Agitación'] o RASS [Richmond Agitation-Sedation Scale 'Escala de Sedación-Agitación de Richmond']), escala de Glasgow o en la evaluación previa de delirium?</p>	Positivo Negativo										
<p><b>Criterio 2. Inatención</b></p> <p>Es positivo si el puntaje para 2A o 2B es menor a 8 (de un máximo de 10)</p> <p>2A. Comience con el componente auditivo del ASE (Attention Screening Examination 'Examen para la Evaluación de la Atención'). Si el paciente es capaz de hacer esta prueba y la puntuación es clara, anote esta puntuación y pase al punto 3</p> <p>2B. Si el paciente no es capaz de realizar la prueba auditiva o la puntuación no es clara y existen dudas, proceda a aplicar la prueba visual. Si se aplican las 2 pruebas, use el resultado del ASE visual para la puntuación</p>	Positivo Negativo										
<p><b>Criterio 3. Pensamiento desorganizado</b></p> <p>Es positivo si el puntaje combinado (3A+3B) es menor a 4 (de un máximo de 5)</p> <p>3A. Preguntas de sí o no (usar grupo A o grupo B, alternar los grupos en días consecutivos si lo considera necesario):</p> <table border="0"> <tbody> <tr> <td>Grupo A</td> <td>Grupo B</td> </tr> <tr> <td>¿Puede flotar una piedra en el agua?</td> <td>¿Puede flotar una hoja en el agua?</td> </tr> <tr> <td>¿Existen peces en el mar?</td> <td>¿Existen jirafas en el mar?</td> </tr> <tr> <td>¿Pesa 1 kg más que 2 kg?</td> <td>¿Pesan 2 kg más que 1 kg?</td> </tr> <tr> <td>¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?</td> <td>¿Se puede usar un martillo para cortar madera?</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Puntaje:</b> el paciente obtiene un punto por cada respuesta correcta.</p> <p>3B. Órdenes</p> <p>Diga al paciente: "muéstreme cuántos dedos hay aquí". Enseñe 2 dedos al colocarse delante del paciente</p> <p>Posteriormente dígame: "haga lo mismo con la otra mano". Si el paciente es incapaz de mover ambos brazos, para la segunda parte de la orden dígame: "agregue un dedo más"</p> <p><b>Puntaje:</b> el paciente obtiene un punto si es capaz de obedecer ambas órdenes</p>	Grupo A	Grupo B	¿Puede flotar una piedra en el agua?	¿Puede flotar una hoja en el agua?	¿Existen peces en el mar?	¿Existen jirafas en el mar?	¿Pesa 1 kg más que 2 kg?	¿Pesan 2 kg más que 1 kg?	¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?	¿Se puede usar un martillo para cortar madera?	Positivo Negativo
Grupo A	Grupo B										
¿Puede flotar una piedra en el agua?	¿Puede flotar una hoja en el agua?										
¿Existen peces en el mar?	¿Existen jirafas en el mar?										
¿Pesa 1 kg más que 2 kg?	¿Pesan 2 kg más que 1 kg?										
¿Se puede usar un martillo para clavar un clavo?	¿Se puede usar un martillo para cortar madera?										
<p><b>Criterio 4. Nivel de consciencia alterado</b></p> <p>Es positivo si la SAS es diferente a 4 o la RASS es diferente a 0</p>	Positivo Negativo										
<p><b>Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos total</b></p> <p>La presencia de los criterios 1 y 2 y la presencia de cualquiera de los criterios 3 o 4 confirman la presencia de delirium</p>	Positivo Negativo										

Ilustración 5, Método de evolución de delirium, adaptación al español, tomado de E. Tobar, 2009.

### Tratamiento farmacológico del delirio.

La base del tratamiento en el paciente crítico es mantener la homeostasis que afecta la enfermedad y que predispone al desarrollo de delirium. El delirium es usualmente tratado con drogas antipsicóticas como haloperidol y antipsicóticos atípicos como olanzapina o drogas con efecto central como dexmedetomidina.<sup>66</sup>

En esta sección se describen aspectos farmacológicos del haloperidol y otros fármacos antipsicóticos y posteriormente se evalúa la evidencia para brindar las recomendaciones de manejo de este protocolo para la Caja Costarricense del Seguro Social.

### *Farmacología de antipsicóticos.*

También históricamente se les ha llamado neurolepticos, con un grupo diverso de fármacos con más de cincuenta drogas disponibles, desde el punto de vista farmacológico se pueden clasificar según su estructura, sin embargo, desde el punto de vista clínico es más útil dividirlos en antipsicóticos típicos y atípicos. Los antipsicóticos típicos o convencionales a dosis plenas causan síntomas extrapiramidales, en tanto que los antipsicóticos atípicos tienen mínimos efectos extrapiramidales.<sup>76</sup>

La clasificación de antipsicóticos típicos y atípicos también responde a su afinidad de unión al receptor. Según la unión a propio receptor de dopamina u otros receptores como histamina, alfa adrenérgicos, muscarínicos o de serotonina, así será su perfil de manifestaciones clínicas.<sup>76</sup>

Todos los antipsicóticos producen su actividad uniéndose al receptor de dopamina, produciendo antagonismo presináptico y postsináptico, su efecto terapéutico ocurre al antagonizar el receptor en el área meso límbica.<sup>77</sup>

Receptor	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone	Sertindole
D <sub>1</sub> -Dopamine	2+	1+	1+	0	1+	0
D <sub>4</sub> -Dopamine	2+	1+	0	0	2+	0
H <sub>1</sub> -Histamine	3+	2+	3+	0	0	0
α <sub>1</sub> -Adrenergic	3+	2+	3+	2+	3+	1+
α <sub>2</sub> -Adrenergic	3+	0	0	1+	0	0
M <sub>1</sub> -Muscarinic	4+	3+	3+	0	0	0
5-HT <sub>1A</sub> -serotonin	0	0	1+	0	0	0
5-HT <sub>2A</sub> -serotonin	3+	3+	2+	3+	3+	3+
5-HT <sub>1C</sub> -serotonin	3+	2+	0	0	3+	2+
Other receptor	M <sub>2-5</sub>	M <sub>2-5</sub>			5-HT <sub>2C,1D</sub>	5-HT <sub>2C</sub>
Binding/effects	5-HT <sub>2C,2D,3,6,7</sub> Blocks NE reuptake	5-HT <sub>3,6</sub> D <sub>3</sub>			Blocks 5-HT, NE reuptake	

Tabla 6, afinidad de antipsicóticos por receptores, tomado de Burns, 2001.

La afinidad por el receptor de serotonina correlaciona con la menor probabilidad de producir síntomas extrapiramidales.<sup>76</sup>

La farmacocinética de los antipsicóticos es compleja, cuando se administran de forma oral su biodisponibilidad es impredecible varía entre 10 a 70 %, con alta variabilidad entre individuos y dependiente de metabolismo hepático e intestinal. Posterior a su absorción, los antipsicóticos se unen con gran afinidad a proteína; no obstante, son altamente lipofílicos y con altos volúmenes de distribución, por lo que los niveles séricos son bajos.<sup>78</sup>

Los antipsicóticos tienen metabolismo hepático en su mayoría y un pequeño porcentaje intestinal, los metabolitos se excretan por la vía renal y biliar, es rara la acumulación incluso en el contexto de lesión renal.<sup>78</sup>

En los casos de intoxicación los síntomas más frecuentes son depresión respiratoria y del sistema nervioso central, es infrecuente la presencia de convulsiones, los pacientes pueden presentar manifestaciones anticolinérgicas, síntomas extrapiramidales especialmente con risperidona, clozapina y olanzapina. Otra manifestación, aunque infrecuente, son las alteraciones del ritmo con prolongación del PR, QRS y QT, taquicardia supraventriculares y ventriculares.<sup>76</sup>

#### *Evidencia clínica para tratamiento farmacológico de delirium*

Es importante destacar que, como se mencionó en la introducción de este proyecto, no existe evidencia referente a unidades de cuidado intermedio en la literatura, por lo que la revisión de la evidencia actual se basa principalmente en estudios realizados en cuidados intensivos, con el fin de crear un protocolo para las unidades de cuidado intermedio de medicina interna.

El haloperidol es uno de los fármacos más ampliamente utilizados, con el objetivo de disminuir el uso de benzodiazepina y opioides, así como otras drogas sedantes que contribuyen al delirium, aunque la evidencia sobre su potencial efecto ha tenido resultados mixtos.<sup>79</sup>

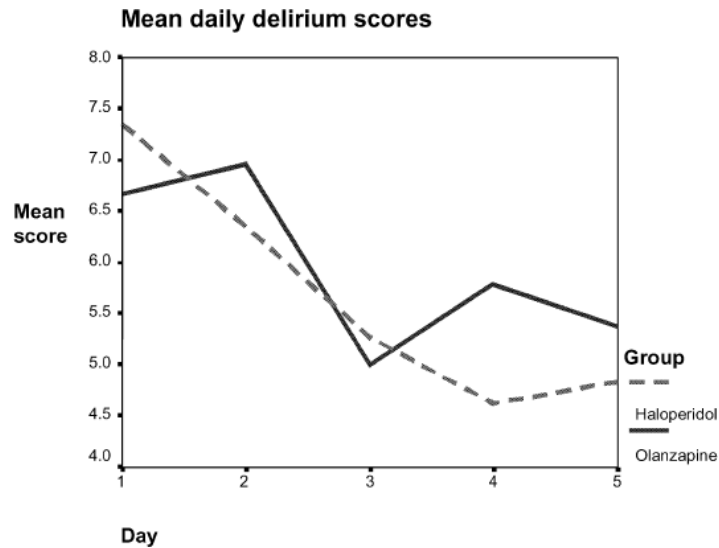
El estudio Hope-ICU, fue un estudio doble ciego, placebo controlado y randomizado en población general de cuidados intensivos, se diagnosticó el delirium a través de la herramienta CAM-UCI y se administró haloperidol contra placebo, el objetivo primario fue la cantidad de días libre de delirio en los primeros 14 días. Los pacientes en el grupo de haloperidol tuvieron la misma cantidad de días libres de delirium que el grupo placebo, sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.53$ ).<sup>79</sup>

En 2023 se publicaron los resultados del estudio EuRIDICE, otro estudio, prospectivo, doble ciego, placebo controlado, randomizado, el cual fue terminado tempranamente por futilidad de desenlace primario sobre días libres de delirium, nuevamente sin diferencia entre la administración de haloperidol y placebo.<sup>80</sup>

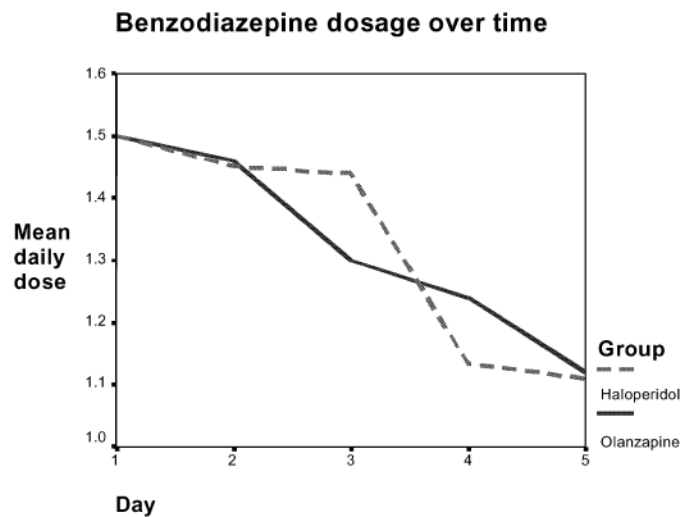
Por otra parte, el AID-ICU fue un estudio multinacional prospectivo realizado en unidades de cuidado intensivo, el objetivo primario fue el número de pacientes en delirium que recibieron haloperidol y el estudio secundario fue el número de pacientes que recibieron otros antipsicóticos, posteriormente se realizó un análisis estadístico sobre la mortalidad a 90 días. En este estudio un 12 % de los pacientes ingresado a las unidades recibieron haloperidol y su uso no se asoció a un aumento de mortalidad a 90 días.<sup>81</sup>

En el estudio realizado por K. Skrobik, se comparó la seguridad y la respuesta estimada entre olanzapina y haloperidol fue un estudio prospectivo, randomizado controlado. Se monitorizaron los índices de delirium y el uso de benzodiacepinas durante 5 días posterior al diagnóstico del delirium, en ambos grupos la severidad del delirium disminuyó progresivamente, así como la dosis de benzodiacepinas administrada, el resultado fue similar para ambos grupos con un aumento de efectos adversos en el grupo de haloperidol. En el grupo de olanzapina no se reportaron efectos adversos.<sup>82</sup>

Se han realizado otros estudios fuera de cuidados intensivos con similares resultados, en general la eficacia entre haloperidol y otros antipsicóticos es similar, con un perfil de seguridad que reporta mayor cantidad de efectos adversos con haloperidol.<sup>83,84</sup>



*Ilustración 6, Índices de delirium y uso de benzodiacepinas en grupos de haloperidol y olanzapina, tomado de Skrobik, 2003.*



*Ilustración 7, Índices de delirium y uso de benzodiacepinas en grupos de haloperidol y olanzapina, tomado de Skrobik, 2003.*

Se han comparado risperidona y olanzapina en estudios pequeños, con similar eficacia en términos de control de síntomas y perfil de seguridad incluyendo síntomas extrapiramidales; sin embargo, la respuesta a risperidona fue menor en el grupo de pacientes mayores a 70 años.<sup>85</sup>

En una revisión de Cochrane, se incluyeron nueve estudios randomizados que evaluaron el tratamiento de delirium en pacientes hospitalizados, con cuatro de los

estudios comparando antipsicóticos con placebos y siete antipsicóticos típicos y atípicos. No se encontraron diferencias sobre la reducción de la severidad del delirium, el tiempo de resolución o la mortalidad.<sup>86</sup>

Otros estudios en el contexto de cuidados intensivos han tenido los mismos resultados expuestos previamente, sin impacto sobre la mortalidad a 28 días.<sup>87</sup>

La dexmedetomidina se ha planteado como una estrategia terapéutica especialmente en contextos postquirúrgicos incluso con medida para prevención de delirium.<sup>88</sup> El estudio DahLIA es doble ciego, placebo controlado, randomizado, con el objetivo primario de valorar horas libres de ventilación mecánica en pacientes con agitación y delirium, en el cual dexmedetomidina demostró un aumento el tiempo de horas libre de ventilación mecánica ( $p=0.01$ ). El uso de dexmedetomidina se asoció a extubación más temprana.<sup>89</sup>

Otros estudios han comparado dexmedetomidina contra haloperidol en pacientes con ventilación mecánica con agitación o delirium, con reducciones en el tiempo de extubación y menor estancia en las unidades de cuidado intensivo. En el estudio de Reade, M., también se disminuyó la dosis de propofol en el grupo de dexmedetomidina, ningún paciente requirió reintubación.<sup>90</sup>

El estudio DEX-HD se realizó en pacientes no ventilados con delirium hiperactivo, se encuentra actualmente en curso con el objetivo de comparar la efectividad de dexmedetomidina versus haloperidol para sedación en paciente con delirium.<sup>91</sup>

La dexmedetomidina también ha sido como droga de rescate en pacientes con delirium refractario a haloperidol, en el estudio de Carrasco G, se compararon dos grupos en los cuales hubo respuesta inicial a haloperidol contra no respondedores, en el grupo de no respondedores la dexmedetomidina alcanzó un porcentaje más alto de sedación comparado con haloperidol.<sup>92</sup> El costo directo de la dexmedetomidina fue 17 veces más alto que el de haloperidol, sin embargo, en estudio se reportó una media de disminución de costo de \$ 4,370 por reducción de tiempo de estancia en unidades de cuidado intensivo.<sup>92</sup>

Estos estudios desde el punto de vista farmacológico tienen múltiples limitaciones, la vida media de la dexmetomedina es mucho más corta que la de haloperidol, la dexmedetomidina tiene un tiempo de acción más corto y más fácil de titular, la infusión de haloperidol posterior a su inicio requiere días para su estabilización, por lo que el tratamiento usualmente se utiliza en bolos hasta alcanzar la sedación, estas condiciones pueden llevar a que al inicio de la infusión se presente mayor agitación y posteriormente sobredosificación.<sup>93</sup>

*Protocolo ABCDEF y prevención de delirium.*

En las unidades de cuidado intensivo se ha establecido el protocolo ABCDEF que respalda la evidencia de las intervenciones para optimizar la recuperación y resultados de pacientes en las unidades de cuidado intensivo.<sup>94</sup>

*A: (Assess en inglés) Evaluación, prevención y manejo de dolor.*

Este apartado ya fue ampliamente discutido en el capítulo previo de este protocolo. En esta sección se recomienda la utilización de escalas análogas numéricas en paciente que pueden autoreportar dolor o la utilización de escala de valoración como BPS o CPOT. Se recomienda brindar tratamiento con escalas numéricas >4, BPS > 5 o CPOT >3.<sup>94</sup>

*B: (Both en inglés) Pruebas de despertar espontáneo (SAT) y prueba de ventilación espontánea (SBT).*

Las pruebas para detener diariamente los fármacos analgésicos y narcóticos se asocian a mejores resultados clínicos, en el estudio de Kress et al., los fármacos se interrumpieron diariamente hasta alcanzar a despertar y el grupo control únicamente se suspendieron a criterio de médico tratante. En el grupo de intervención diaria se disminuyeron los tiempos de ventilación mecánica y el tiempo de estancia en cuidados intensivos.<sup>95</sup>

Alrededor de dos tercios del tiempo en ventilación mecánica se invierte en el proceso de deshabitación, por lo que la búsqueda de estrategias para su disminución es probable que mejore los desenlaces clínicos.<sup>94</sup>

Los estudios ABC (Awakening and Breathing Controlled Trial) y estudios SLEAP tuvieron resultados contradictorios.<sup>94</sup> En el estudio ABC en el grupo de la intervención en los cuales se aplicaron protocolos de SAT y SBT diarios, con una disminución del tiempo de asistencia ventilatoria y menor estancia en UCI.<sup>96</sup> Por su parte, el estudio SLEAP no mostró diferencias en el tiempo de extubación o estancia en UCI, se cree que la razón de estos resultados es debido a que en este estudio se utilizaron ambos grupos del estudio recibieron altas dosis de sedantes con mayores niveles de sedación.<sup>97</sup>

En el estudio de Strom et al., se realizó un protocolo en el que se asignaron dos grupos de paciente aquellos que no recibieron sedación versus sedación, los pacientes que no recibieron sedación tuvieron un aumento de días de estancia en cuidados intensivos, con una media de 13.8 días y un aumento en la incidencia de delirium hiperactivo en el grupo que no recibió sedación.<sup>98</sup>

*C: (choice en inglés) elección de analgesia y sedación.*

Para maximizar los resultados y desenlaces clínicos la elección de fármacos sedantes y analgésicos debe realizarse de forma cautelosa tomando en cuenta las dosis, titulación y discontinuación.<sup>94</sup> Este aspecto ha sido explorado previamente en esta revisión y se evalúa a profundidad en la siguiente sección.

*D: Delirium, evaluación, prevención y manejo.*

Este ha sido el enfoque principal de este capítulo, las guías no recomiendan el uso de antipsicóticos en el manejo del delirium debido a que no existe evidencia que respalde su eficacia o seguridad en el contexto de pacientes críticos.<sup>94</sup>

La única estrategia recomendada para reducir la incidencia y duración del delirium, así como mejorar los resultados funcionales es la promoción de la higiene de sueño y prevenir la perturbación del sueño.<sup>94</sup>

Los estudios realizados con melatonina en cuidados intensivos no han tenido buenos resultados, también se ha utilizado dosis bajas de dexmedetomidina pero no ha mejorado la calidad del sueño.<sup>66</sup>

*E: (Early mobility en inglés) movilización temprana.*

La movilización temprana ha sido la única intervención que ha demostrado una reducción en los días de delirium. Durante la estancia en UCI los pacientes pueden perder hasta un 25 % de masa muscular en 4 días y 18 % de peso corporal a alta. Las consecuencias de la disfunción física pueden tener impacto hasta 5 años desde su egreso de las unidades.<sup>94</sup>

En el estudio realizado por Schweickert et al. se demostró una menor duración de delirium, mayor sobrevida, menos días con asistencia de ventilación y menor tiempo en cuidados intensivos en los pacientes en quienes se inició el protocolo de rehabilitación en los primeros 3 días de ventilación mecánica.<sup>99</sup>

Hay buena evidencia que respalda la estrategia de disminución de la sedación y aumentar la actividad física en la UCI, el enfoque de la rehabilitación debe iniciar de forma temprana en la unidad de cuidado intensivo y continuar hasta la recuperación en el hogar.<sup>100</sup>

*F (Family engagement en inglés) Inclusión Familiar.*

En la actualidad los protocolos han evolucionado a la inclusión familiar debido a que ningún plan está completo sin la incorporación de sus deseos, preocupaciones, dudas y participación.<sup>94</sup>

La presencia de familiares en las unidades de cuidado intensivo es beneficioso y no interfiere con los procesos educativos ni de comunicación, múltiples estudios han reportado una disminución del tiempo de estancia en UCI cuando se aumentan los esfuerzos con la comunicación con la familia y los equipos multidisciplinarios.<sup>94</sup>

Protocolo ABCDEF	Tarea	Acción
A	Evaluación, prevención y manejo de dolor	Escalas de valoración (PBS) Analgesia multimodal
B	Pruebas de despertar y ventilación espontánea	Pruebas diarias de ventilación espontánea y liberación de sedaciones Reducción dinámica del soporte ventilatorio
C	Elección de sedación	Disminución de sedaciones y uso de escalas (RASS) Limitar uso de benzodiazepinas
D	Delirium	Uso rutinario de CAM-ICU Mejorar la higiene del sueño Manejo no farmacológico.
E	Movilización temprana	Terapia de rehabilitación de inicio temprano y gradual con movimientos pasivos. Coordinar la actividad con la interrupción de sedantes
f	Inclusión familiar	Apoyo emocional y espiritual Dirigir la toma de decisiones

## **Capítulo V: Revisión de la evidencia y recomendaciones para realizar el protocolo con énfasis en las unidades de cuidado intermedios**

En esta sección profundiza en la evidencia de las recomendaciones brindadas por las guías internacionales para finalmente establecer la base del protocolo para las unidades de Medicina Interna. La última actualización de la sociedad de medicina crítica fue en 2018, posterior a esto, otras entidades y organizaciones han publicado sus lineamientos para manejo del dolor, agitación y sedación en el cuidado crítico.

El objetivo de este capítulo es abordar la evidencia y adaptarla a la naturaleza de las unidades de cuidado intermedio, como ya se ha mencionado previamente en esta revisión, debido a que no existe literatura enfocada en estas unidades. Los lineamientos en el caso de cuidado crítico difieren de las unidades de cuidado intermedios en múltiples aspectos, entre ellos una población menos heterogénea con menor participación de pacientes con patología quirúrgica como cirugía cardíaca, la incapacidad de brindar soporte orgánico como soporte renal y menor exposición a extremos de enfermedades como síndrome de insuficiencia respiratoria grave.

Para términos prácticos, este capítulo se divide en secciones de analgesia y sedación, debido a que los aspectos de la evidencia de manejo de delirium fueron abordados en el capítulo anterior.

### *Analgesia*

#### *Evaluación y abordaje del dolor*

1. ¿Cuáles son los métodos de evaluación más confiables para ser utilizados en pacientes adultos agudamente enfermos?

Como previamente se describió en esta revisión, las escalas que han demostrado mayor validez son las numéricas en pacientes capaces de comunicarse y en pacientes que no tiene la capacidad para comunicarse las escalas con mayor

validez con la escala de comportamientos asociado al dolor (BPS) y la herramienta de observación del dolor en pacientes críticos (CPOT).<sup>57, 58, 59, 60</sup>

### *Analgesia multimodal*

El término analgesia multimodal originó en la medicina perioperatoria un régimen estandarizado de analgesia multimodal es esencial del protocolo ERAS (Enhance Recovery After Surgery). La analgesia multimodal se basa en la premisa del uso concomitante de fármacos no opiáceos con efecto aditivo o sinérgico con producción de mayor analgesia y así minimizar el uso de opioides.<sup>101</sup>

Este principio se suma al uso de analgo-sedación, refiriéndose al principio de brindar primero control de dolor y posteriormente valorar la necesidad de utilizar agentes sedantes. Este abordaje también llamado sedación basada en analgesia ha demostrado ser efectivo en la reducción de dosis de agentes sedantes.<sup>102</sup>

2. ¿Se debería utilizar acetaminofén, ketamina, AINES o lidocaína como terapia como adyuvantes para disminución de opioides en el paciente crítico?

Las guías recomiendan utilizar paracetamol con el fin de disminuir la intensidad del dolor y el consumo de opioides en pacientes críticos.<sup>103</sup> Esta recomendación es condicionada y con baja evidencia basada en estudios de manejos de paciente con patología quirúrgica.<sup>103</sup>

En el estudio RETRO se utilizó la combinación de paracetamol e ibuprofeno con una mejoría significativa en el control de síntomas comparado con otros analgésicos.<sup>104</sup> Otros estudios como el dirigido por Gong han demostrado mayor efectividad en el control de dolor con la combinación de acetaminofén y AINES.<sup>105</sup>

El estudio RETRO también comparó también la efectividad de acetaminofén oral vs intravenoso, cuando se utilizan dosis comparables ambos tuvieron el mismo efecto para producir analgesia en pacientes de trauma y postquirúrgico.<sup>104</sup> En el análisis realizado por Ibrahim et al., se compraron nuevos estudios, donde el paracetamol intravenoso presentó una disminución pequeña de las puntuaciones en las escalas de dolor y consumo de opioides.<sup>106</sup>

Se recomienda en las guías utilizar ketamina en infusión a dosis de 1 -2 microgramos/kg/min como adyuvante en el tratamiento para reducir el consumo de opioides en paciente cursando en postquirúrgico en la UCI.<sup>103</sup> Esta recomendación tiene limitaciones importantes para el contexto de este protocolo, primero no es un fármaco disponible dentro del perfil de medicina interna en la CCSS, segundo la evidencia que respalda esta recomendación está basada en estudios en población quirúrgica.

Las guías no recomiendan el uso de lidocaína en infusión como adyuvante, debido a que existe pobre evidencia que respalda su uso con el fin de disminuir la intensidad del dolor o la necesidad de opioides.<sup>103</sup> Esto fue reafirmado por una revisión sistemática de Cochrane<sup>25</sup>, donde no se demostró un claro efecto en reducción de dolor o la evidencia era de calidad baja o moderada, excepto en el contexto de cirugía espinal.<sup>24</sup>

Las guías no recomiendan el uso de AINES como adyuvantes para disminuir el dolor en paciente crítico.<sup>103</sup> Sin embargo, durante los años ha surgido nueva evidencia y se han realizado revisiones sistemáticas que respaldan el uso de estos fármacos para reducir el consumo de opioides.<sup>15</sup>

Cabe destacar que la guía recomienda el uso de nefopam un analgésico inhibidor de la recaptura de dopamina, noradrenalina y serotonina, sin embargo, este fármaco no se encuentra ampliamente disponible.<sup>103</sup> También se recomienda la utilización de fármacos para tratamiento de dolor neuropático en casos de cirugía cardíaca.<sup>103</sup>

Se ha propuesto una modalidad de analgésica conocido como modelo eCASH por sus siglas en inglés early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care. El objetivo de este protocolo es enfatizar en los conceptos ya integrados en la analgesia multimodal y brindar un enfoque humano centrado en el paciente.<sup>107</sup>

Este protocolo ha intentado fortalecer la eliminación temprana de benzodiazepinas, su papel como primera línea de agentes sedantes disminuye significativamente con este protocolo.<sup>107</sup>

Una estrategia resaltada por este protocolo es disminuir el uso de suspensiones diarias de fármacos sedantes y utilizar una estrategia de titulación frecuente con metas de sedaciones mínima centrada en dolor.<sup>107</sup> En las guías del 2018 además se plantea un nivel de sedación de al menos un RASS -2 sin embargo, se ha cuestionado si incluso esta meta implica sedación demasiado profunda.<sup>103</sup>

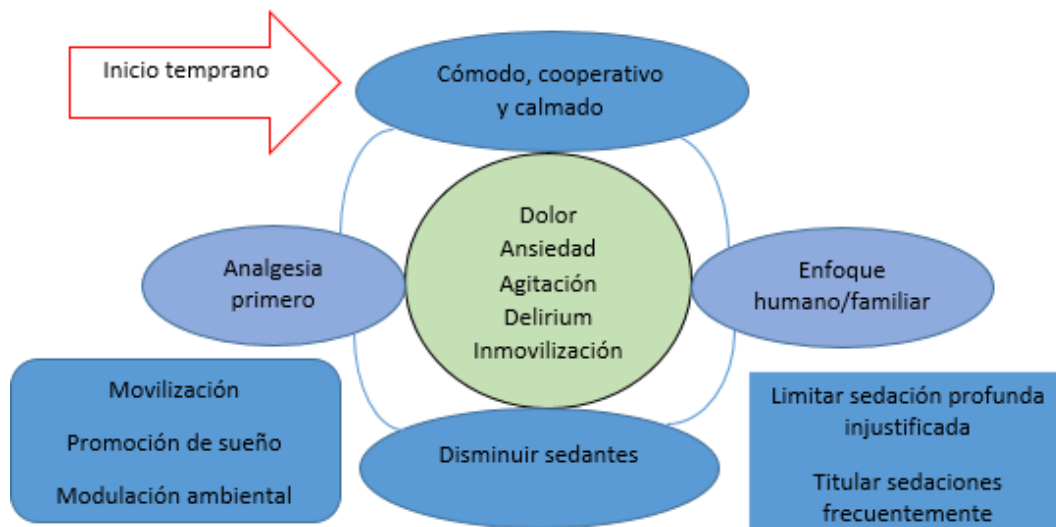


Ilustración 8, Modelo eCASH, adaptado de Vincent J.L, 2016.

### *Agitación y sedación*

#### *Elección del fármaco sedante*

En esta sección se plantean tres preguntas en el caso de paciente médicos y cirugías no cardíacas, lo cual parece ser razonable y adecuado para el contexto de las unidades de cuidados intermedios.

En los pacientes adultos con ventilación mecánica

- ¿Debería usarse propofol en lugar de una benzodiacepina?
- ¿Debería usarse dexmedetomidina en lugar de una benzodiacepina?
- ¿Debería usarse dexmedetomidina en lugar de propofol?

La recomendación de las guías de la sociedad de medicina crítica es debería usarse propofol o dexmedetomidina en lugar de benzodicepinas para la sedación de pacientes con ventilación mecánica.<sup>103</sup>

### *Estado de la cuestión*

#### *Propofol versus benzodicepinas.*

Hasta el momento de publicación de la guía, se habían publicado siete trabajos con menor tiempo a la sedación superficial y nueve estudios que reportaron menos tiempo a la extubación cuando se compraron el propofol con las benzodicepinas.<sup>103</sup> Solo un estudio no encontró diferencias significativas.<sup>108</sup>

En el año 2022 se publicó un análisis post hoc del estudio DESIRE, en este se comparó los pacientes del grupo de propofol y midazolam. Se evaluaron las variables de estancia en UCI, número de días en ventilación mecánica y mortalidad a 28 días.<sup>109</sup>

En este análisis los grupos fueron similar con 51 pacientes en el grupo de midazolam y 66 pacientes en el grupo de propofol. La incidencia de delirium fue diferente para ambos grupos y aumentaba con la administración de midazolam ( $p=0.0138$ ) y el número de pacientes con escalas de evaluación CAM-ICU también fue mayor en el grupo de midazolam.<sup>109</sup>

Sin embargo, aún existen preocupaciones sobre el uso de propofol, especialmente en el contexto quirúrgico. Recientemente se publicó una meta-análisis de 252 estudios, con un aumento con propofol especialmente en el grupo de cirugía cardiaca.<sup>110</sup>

Este estudio tiene múltiples limitaciones al tratarse de un meta-análisis, la incapacidad de realizar un doble ciego, la inclusión de estudios pequeños, por lo que por su naturaleza los meta-análisis generan la producción de hipótesis. Los datos además se obtuvieron de escenarios muy variados incluidos anestesia, sedación profunda, sedación ligera y cirugía cardiaca.<sup>110</sup>

Este estudio sugiere que el propofol aumenta la mortalidad en un 10 % comparado con otros fármacos sedantes, no obstante, aún se requiere estudios prospectivos grandes para confirmar estos hallazgos.<sup>101</sup>

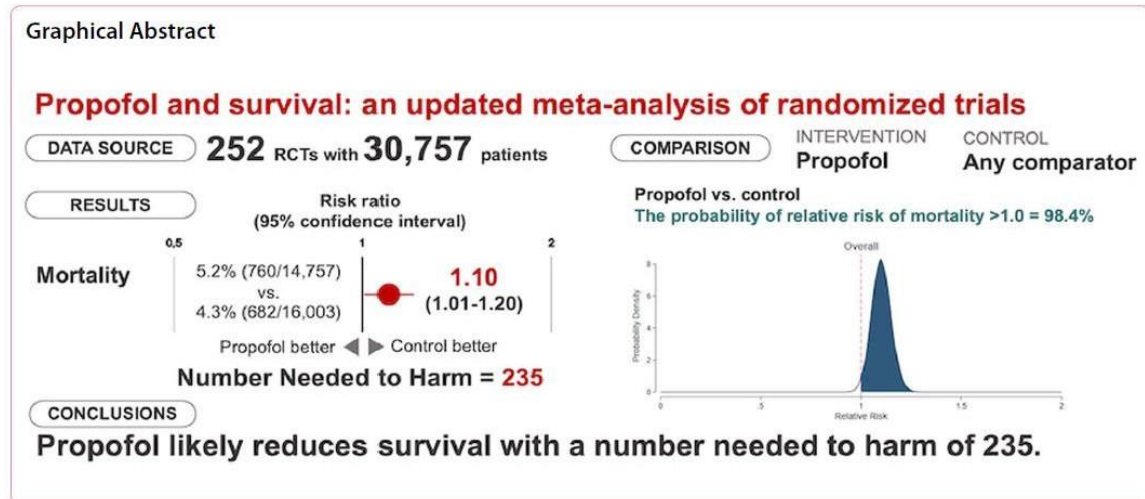


Ilustración 9, Análisis de sobrevivida con propofol, tomado de Kotani, 2023.

#### *Dexmedetomidina versus benzodicepinas.*

En términos generales las guías recomiendan dexmedetomidina basado en tres estudios grandes con los desenlaces primarios de reducción de estancia en UCI, prevalencia de delirium y duración de ventilación mecánica.<sup>103</sup>

El estudio SED-COM (*Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam*) tuvo el mayor beneficio en tiempo a la extubación y menor incidencia de delirium comparado dexmedetomidina con una infusión continua de benzodicepina.<sup>111</sup>

El estudio MIDEX (*Dexmedetomidine versus Midazolam for Continuous Sedation in the ICU*) también demostró una disminución en la duración de la ventilación mecánica.<sup>112</sup> En la guía también se destaca que en este estudio en el que solo se evaluó el delirium 48 horas desde la interrupción de la sedación, no se evidenció mejoría en la prevalencia de delirium con la dexmedetomidina.<sup>103</sup>

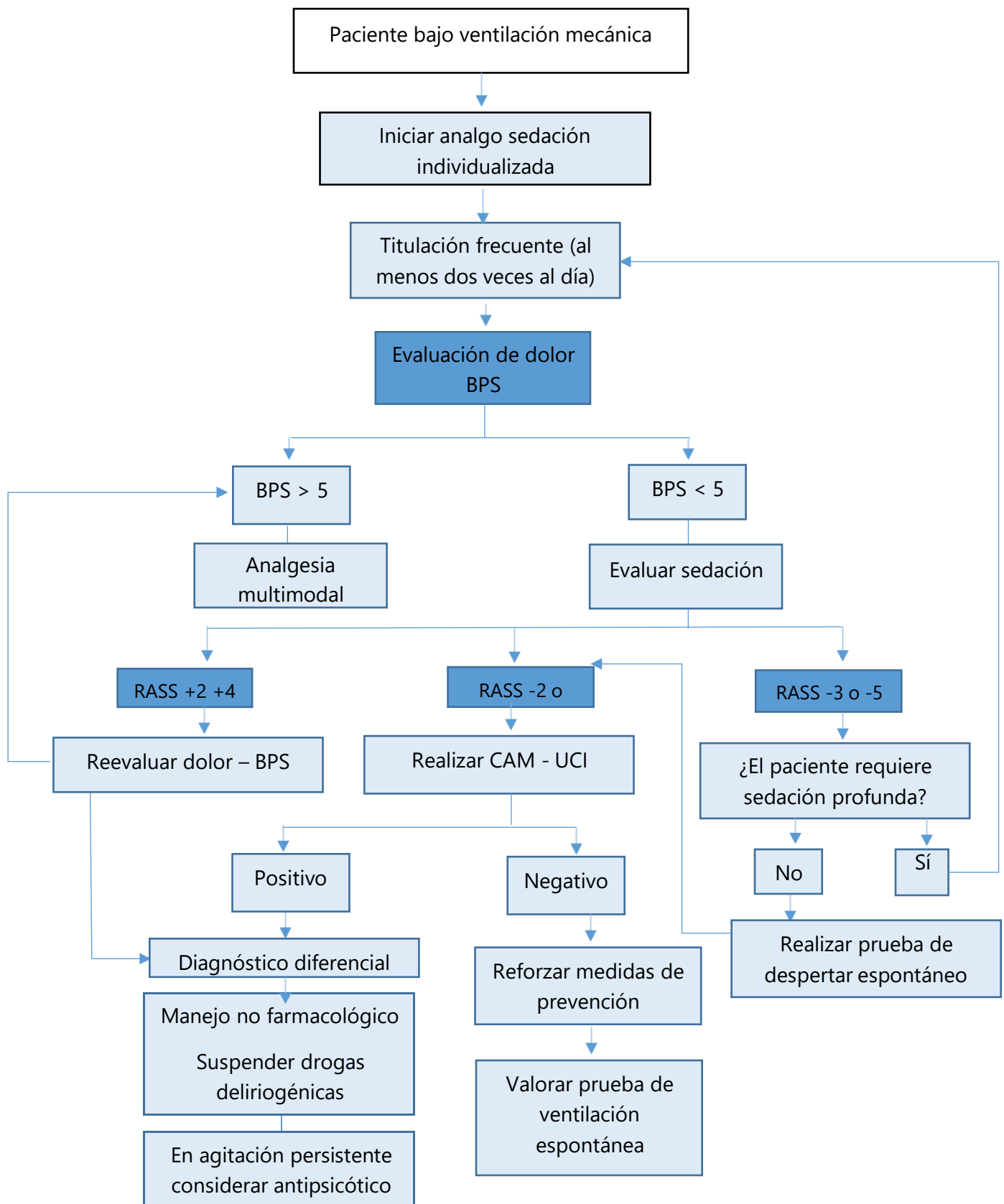
La incidencia de efectos adversos de forma más frecuente asociado principalmente a bradicardia quedo evidenciada en el estudio MENDS (*Maximizing the Efficacy of Sedation and Reducing Neurological Dysfunction*), sin embargo, los efectos beneficiosos de la dexmedetomidina sobre el tiempo de ventilación y estancia en UCI supera los efectos negativos sobre el uso de infusión de benzodiazepinas.<sup>113</sup>

*Dexmedetomidina versus propofol.*

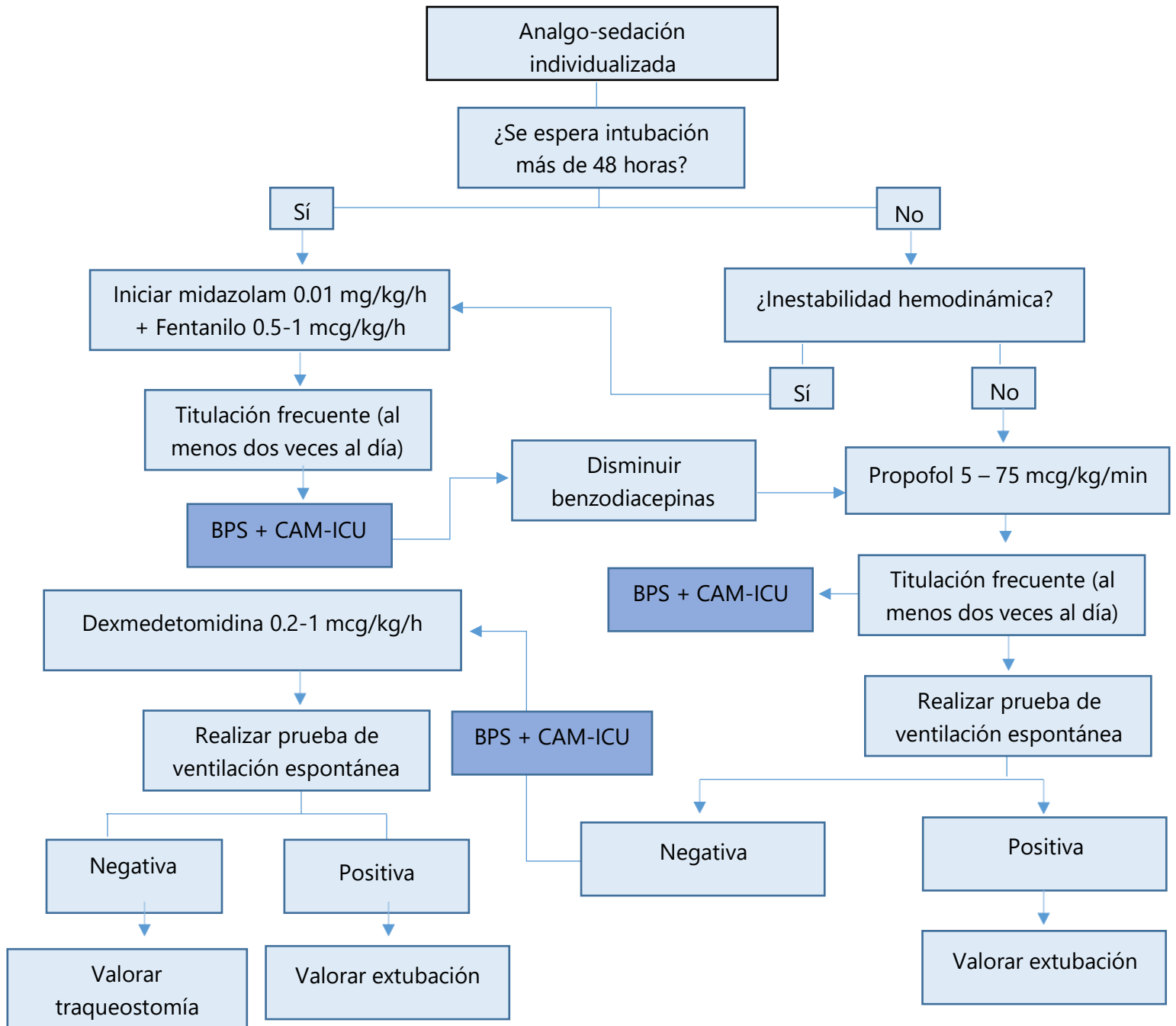
Hasta la publicación de la guía tres estudios aleatorizados no encontraron diferencia en tiempo de extubación entre dexmedetomidina y propofol.<sup>103</sup> El estudio PRODEX (*Propofol versus Dexmedetomidine for Continuous Sedation in the ICU*) demostró una mayor disminución en la incidencia de delirium con el uso de dexmedetomidina 48 horas después de la interrupción de la sedación.<sup>112</sup>

En 2021, Hughes, C.G., publicaron un estudio comparativo, multicéntrico, doble ciego, randomizado de pacientes con ventilación mecánica y sepsis en dos grupos dexmedetomidina (0.2 a 1.5 mcg/kg/h) o propofol (5 a 50 mcg/kg/min). El desenlace primario del estudio fue el desarrollo de delirium en el periodo de intervención de 14 días. Como objetivos secundarios se evaluó días libres de ventilación mecánica y mortalidad a 90 días. Este estudio no mostró diferencias clínicamente significativas entre dexmedetomidina versus el grupo de pacientes tratados con propofol.<sup>114</sup>

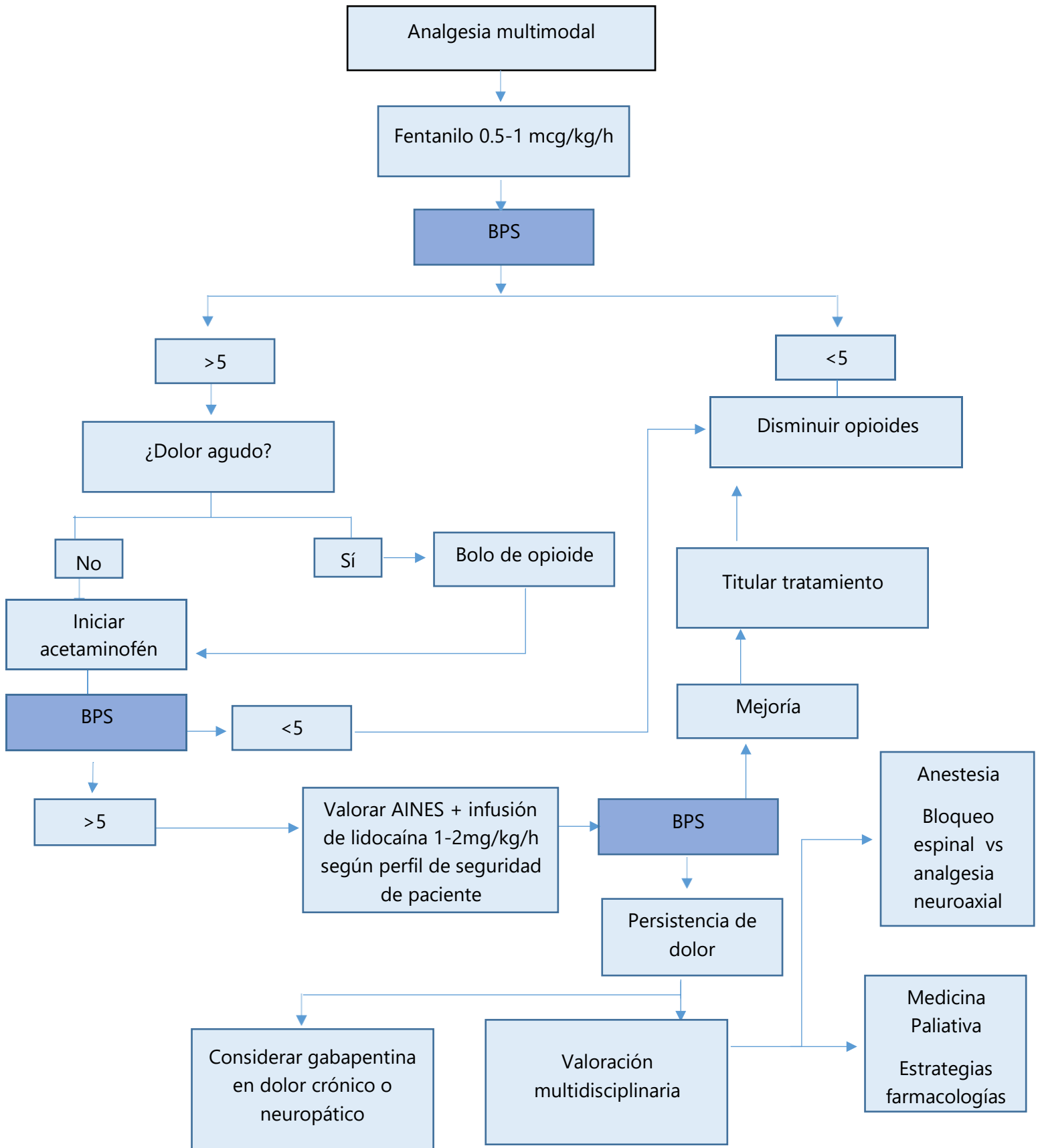
## Algoritmo de analgesia y sedación para unidades de cuidados intermedios



## Algoritmo analgo-sedación individualizada



## Algoritmo analgesia multimodal en ventilación mecánica – Medicina Interna



## Anexos del protocolo

Anexo al algoritmo analgo-sedación y prevención de delirium	
1. Diagnóstico diferencial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nemotecnia Dr. DRE (del inglés)</li> <li>- Diseases: Sepsis, falla cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva</li> <li>- Drug Removal: benzodiazepinas, narcóticos y reducción de opioides</li> <li>- Environment: inmovilización, patrón de sueño y ruido</li> </ul>
2. Sustituir drogas deliriogénicas.	
3. Valoración de dolor por BPS o escalas numéricas.	
4. Analgesia meta disminuir opioides.	
5. Solo considerar antipsicóticos en agitación severa o refractaria.	
6. Considerar estrategias libres de benzodiazepinas (dexmedetomidina o propofol).	
7. Titulación frecuente de medicamentos – pruebas de despertar (criterios de seguridad: sin convulsiones, sin síndrome de abstinencia, sin parálisis neuromuscular, sin hipertensión intracraneana, FIO <sub>2</sub> < 70 %).	
8. Pruebas de ventilación espontánea (criterios de seguridad: sin agitación, sin isquemia miocárdica, adecuado esfuerzo muscular, sin vasopresores, saturación de oxígeno > 88 %).	
Adaptado de ABCDEF BUNDLE para prevención de Delirium	

Tabla 8, Anexo 1, adaptado de ABCDEF BUNDLE

Medicamento	Dosis de carga	Mantenimiento	Inicio de acción (minutos)	Eliminación posterior a bolo
Fentanilo	25-100 mcg	0.5 – 2 mcg/kg/h	2 – 5	30 – 45 minutos
Midazolam	0.02 – 0.05 mg/kg	0.01-0.2 mg/kg/h	2 – 5	30 minutos – 2 horas
Propofol	0.5 – 2 mg/kg	5 – 75 mcg/kg/min	30 s – 1 minuto	5 – 10 minutos
Dexmedetomidina	1 mcg/kg	0.2 – 1 mcg/kg/h	5 – 10 minutos	1 – 3 horas
Haloperidol	2 – 10 mg	25 % de la dosis de carga cada 6 horas	30 minutos	Variable

Ilustración 10, anexo dosis de medicamentos usuales, elaboración propia, adaptada de Siegel, 2003.

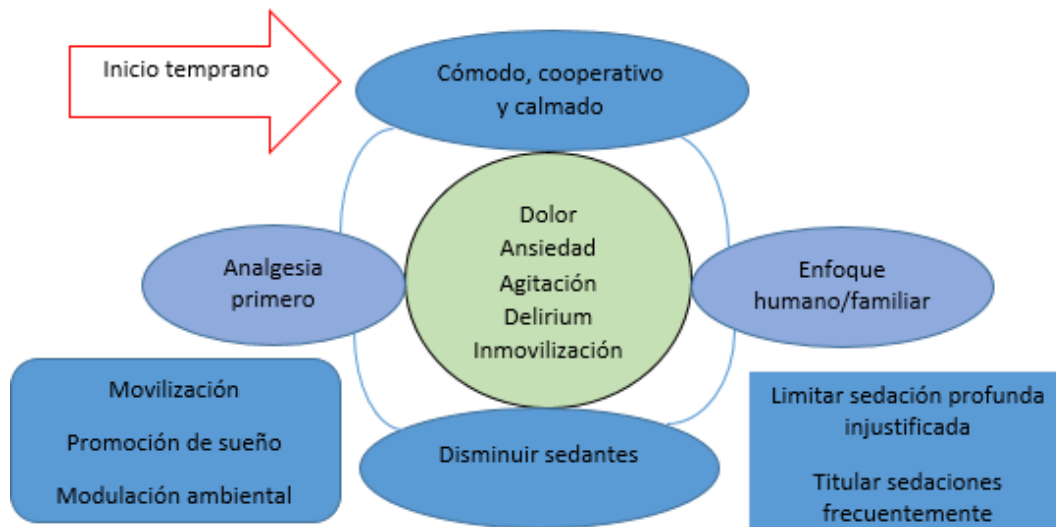


Ilustración 11, anexo 3, Modelo eCASH, adaptado de Vincent J.L, 2016.

## Conclusiones

- El dolor, la agitación y el delirium son problemas comunes en los pacientes bajo ventilación mecánica, estas complicaciones en las unidades de cuidado intermedio deben ser manejadas por personal capacitado, incluyendo el médico especialista en Medicina Interna, enfermería, médicos especialistas en medicina rehabilitación, terapia física y psicología.
- La implementación de un protocolo facilita brindar la atención al paciente, de forma organizada, pero individualizada según sus condiciones particulares. Esto a su vez permite que la atención en las unidades tenga un enfoque más humano y familiar, lo que ha demostrado mejorar los resultados clínicos.
- La comprensión de los principios básicos de fisiología, fisiopatología y farmacología es fundamental y le permiten al personal de salud brindar una atención sistemática en la cual se atienden tanto las necesidades del paciente como las del sistema de salud.
- Aún existen puntos en los cuales la evidencia es de baja calidad o no existen estudios suficientes para brindar recomendaciones sobre diferentes estrategias farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de la analgesia, sedación y el delirium.
- Es necesario fortalecer las unidades de cuidados intermedios para mejorar los desenlaces clínicos, así como la disponibilidad y sencillez para la prescripción de los fármacos en este protocolo para el especialista en Medicina Interna para su implementación a plenitud.

## Referencias bibliográficas

1. Friedman, A., & Nabong, L. (2020). Opioids: Pharmacology, Physiology, and Clinical Implications in Pain Medicine. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 31(2), 289-303. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.007>
2. Pradhan, A. A., Befort, K., Nozaki, C., Gavériaux-Ruff, C., & Kieffer, B. L. (2011). The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 32(10), 581-590. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.06.008>
3. Stein C. (2018). New concepts in opioid analgesia. *Expert opinion on investigational drugs*, 27(10), 765-775. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1516204>
4. Vearrier, D., & Grundmann, O. (2021). Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *Journal of clinical pharmacology*, 61 Suppl 2, S70-S88. <https://doi.org/10.1002/jcph.1923>
5. Comer, S. D., & Cahill, C. M. (2019). Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 106, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.005>
6. Devlin, J. W., & Roberts, R. J. (2009). Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Critical care clinics*, 25(3), 431-vii. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.03.003>
7. Ziesenitz, V. C., Vaughns, J. D., Koch, G., Mikus, G., & van den Anker, J. N. (2018). Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. *Clinical pharmacokinetics*, 57(2), 125-149. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0569-6>
8. Scholz, J., Steinfath, M., & Schulz, M. (1996). Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clinical pharmacokinetics*, 31(4), 275-292. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00004>
9. Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain physician*, 11(2 Suppl), S133-S153.
10. Kreutzwiser, D., & Tawfic, Q. A. (2020). Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review. *CNS drugs*, 34(8), 827-839. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00743-3>
11. Davison S. N. (2019). Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clinical journal of the*

- American Society of Nephrology: CJASN*, 14(6), 917-931.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.05180418>
12. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg*. 2011 Jan;112(1):218-23. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d8a095. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20418538.
  13. Elefritz, J. L., Murphy, C. V., Papadimos, T. J., & Lyaker, M. R. (2016). Methadone analgesia in the critically ill. *Journal of critical care*, 34, 84-88. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.03.023>
  14. Zakeri, H., Mahtosh, P., Radmehr, M., Rahbani, R., Montazeri, L., Moalemi, S., Mahdiyar, P., Hemati, F., & Karimi, A. (2024). Pain Management Strategies in Intensive Care Unit: Challenges and Best Practice. *Galen medical journal*, 13, 1-9. <https://doi.org/10.31661/gmj.v12i.3264>
  15. Ma, C. H., Tworek, K. B., Kung, J. Y., Kilcommons, S., Wheeler, K., Parker, A., Senaratne, J., Macintyre, E., Sligl, W., Karvellas, C. J., Zampieri, F. G., Kutsogiannis, D. J., Basmaji, J., Lewis, K., Chaudhuri, D., Sharif, S., Rewa, O. G., Rochweg, B., Bagshaw, S. M., & Lau, V. I. (2023). Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatories for Analgesia in Postoperative Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Critical care explorations*, 5(7), e0938. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000938>
  16. Pogatzki-Zahn, E., Chandrasena, C., & Schug, S. A. (2014). Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Current opinion in anaesthesiology*, 27(5), 513-519. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000113>
  17. Gaertner, J., Stamer, U. M., Remi, C., Voltz, R., Bausewein, C., Sabatowski, R., Wirz, S., Müller-Mundt, G., Simon, S. T., Pralong, A., Nauck, F., Follmann, M., Radbruch, L., & Meißner, W. (2017). Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliative medicine*, 31(1), 26-34. <https://doi.org/10.1177/0269216316655746>
  18. Konijnenbelt-Peters, J., van der Heijden, C., Ekhart, C., Bos, J., Bruhn, J., & Kramers, C. (2017). Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 17(3), 402-408. <https://doi.org/10.1111/papr.12467>
  19. Freo, U., Ruocco, C., Valerio, A., Scagnol, I., & Nisoli, E. (2021). Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of clinical medicine*, 10(15), 3420. <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
  20. Remy, C., Marret, E., & Bonnet, F. (2005). Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of

- randomized controlled trials. *British journal of anaesthesia*, 94(4), 505-513. <https://doi.org/10.1093/bja/aei085>
21. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., Jr, & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological reviews*, 70(3), 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
  22. Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical pharmacokinetics*, 55(9), 1059-1077. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
  23. Estebe J. P. (2017). Intravenous lidocaine. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 31(4), 513-521. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.005>
  24. Bahar, E., & Yoon, H. (2021). Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(8), 782. <https://doi.org/10.3390/medicina57080782>
  - Kranke, P., Jokinen, J., Pace, N. L., Schnabel, A., Hollmann, M. W., Hahnenkamp, K., Eberhart, L. H., Poepping, D. M., & Weibel, S. (2015). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>
  25. Kranke, P., Jokinen, J., Pace, N. L., Schnabel, A., Hollmann, M. W., Hahnenkamp, K., Eberhart, L. H., Poepping, D. M., & Weibel, S. (2015). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>
  26. Simeone, T. A., Donevan, S. D., & Rho, J. M. (2003). Molecular biology and ontogeny of gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors in the mammalian central nervous system. *Journal of child neurology*, 18(1), 39-49. <https://doi.org/10.1177/08830738030180012101>
  27. Goldschen-Ohm M. P. (2022). Benzodiazepine Modulation of GABA<sub>A</sub> Receptors: A Mechanistic Perspective. *Biomolecules*, 12(12), 1784. <https://doi.org/10.3390/biom12121784>
  28. Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., & Hussein, D. E. E. (2021). GABA<sub>A</sub> receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 19(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
  29. Peter, J. U., Dieudonné, P., & Zolk, O. (2024). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Side Effects of Midazolam: A Review and Case Example. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(4), 473. <https://doi.org/10.3390/ph17040473>

30. Persson, P., Nilsson, A., Hartvig, P., & Tamsen, A. (1987). Pharmacokinetics of midazolam in total i.v. anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 59(5), 548-556. <https://doi.org/10.1093/bja/59.5.548>
31. Flores-Pérez, C., Moreno-Rocha, L. A., Chávez-Pacheco, J. L., Noguez-Méndez, N. A., Flores-Pérez, J., Ortiz-Marmolejo, D., & Sarmiento-Argüello, L. A. (2023). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Midazolam in Pediatric Surgery. *Pharmaceutics*, 15(11), 2565. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112565>
32. Mihic S, & Mayfield J (2022). Hipnóticos y sedantes. Brunton L.L., & Knollman B.C.(Eds.), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 14e. McGraw-Hill Education.
33. Sahinovic, M. M., Struys, M. M. R. F., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical pharmacokinetics*, 57(12), 1539-1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
34. Mazoit, J. X., & Samii, K. (1999). Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *British journal of clinical pharmacology*, 47(1), 35-42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00860.x>
35. Simons, P. J., Cockshott, I. D., Douglas, E. J., Gordon, E. A., Hopkins, K., & Rowland, M. (1988). Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of <sup>14</sup>C-propofol. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 18(4), 429-440. <https://doi.org/10.3109/00498258809041679>
36. Takizawa, D., Hiraoka, H., Goto, F., Yamamoto, K., & Horiuchi, R. (2005). Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*, 102(2), 327-330. <https://doi.org/10.1097/00000542-200502000-00014>
37. Hiraoka, H., Yamamoto, K., Miyoshi, S., Morita, T., Nakamura, K., Kadoi, Y., Kunimoto, F., & Horiuchi, R. (2005). Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *British journal of clinical pharmacology*, 60(2), 176-182. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02393.x>
38. Strebel, S., Lam, A. M., Matta, B., Mayberg, T. S., Aaslid, R., & Newell, D. W. (1995). Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 83(1), 66-76. <https://doi.org/10.1097/00000542-199507000-00008>
39. Ebert T. J. (2005). Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology*, 103(1), 20-24. <https://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00007>

40. Sprung, J., Ogletree-Hughes, M. L., McConnell, B. K., Zakhary, D. R., Smolsky, S. M., & Moravec, C. S. (2001). The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles. *Anesthesia and analgesia*, 93(3), 550-559. <https://doi.org/10.1097/00000539-200109000-00006>
41. Singh, A., & Anjankar, A. P. (2022). Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*, 14(10), e30383. <https://doi.org/10.7759/cureus.30383>
42. Belleville, J. P., Ward, D. S., Bloor, B. C., & Maze, M. (1992). Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, 77(6), 1125-1133. <https://doi.org/10.1097/00000542-199212000-00013>
43. Kaur, M., & Singh, P. M. (2011). Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesthesia, essays and researches*, 5(2), 128-133. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.94750>
44. Bekker, A., & Sturaitis, M. K. (2005). Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery*, 57(1 Suppl), 1-10. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000163476.42034.a1>
45. Keating G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, 75(10), 1119-1130. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0419-5>
46. Bloor, B. C., Ward, D. S., Belleville, J. P., & Maze, M. (1992). Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 77(6), 1134-1142. <https://doi.org/10.1097/00000542-199212000-00014>
47. Hsu, Y. W., Cortinez, L. I., Robertson, K. M., Keifer, J. C., Sum-Ping, S. T., Moretti, E. W., Young, C. C., Wright, D. R., Macleod, D. B., & Somma, J. (2004). Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 101(5), 1066-1076. <https://doi.org/10.1097/00000542-200411000-00005>
48. Aguggia M. (2003). Neurophysiology of pain. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 24 Suppl 2, S57-S60. <https://doi.org/10.1007/s100720300042>
49. Dasta, J. F., & Kane-Gill, S. (2009). Pharmacoeconomics of sedation in the ICU. *Critical care clinics*, 25(3), 571-ix. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.03.002>
50. Lee, G. I., & Neumeister, M. W. (2020). Pain: Pathways and Physiology. *Clinics in plastic surgery*, 47(2), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.11.001>

51. Fenton, B. W., Shih, E., & Zolton, J. (2015). The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. *Pain management*, 5(4), 297-317. <https://doi.org/10.2217/pmt.15.27>
52. Hofhuis, J. G., Spronk, P. E., van Stel, H. F., Schrijvers, A. J., Rommes, J. H., & Bakker, J. (2008). Experiences of critically ill patients in the ICU. *Intensive & critical care nursing*, 24(5), 300-313. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2008.03.004>
53. Samuelson K. A. (2011). Adult intensive care patients' perception of endotracheal tube-related discomforts: a prospective evaluation. *Heart & lung : the journal of critical care*, 40(1), 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.12.009>
54. Morrison, R. S., Ahronheim, J. C., Morrison, G. R., Darling, E., Baskin, S. A., Morris, J., Choi, C., & Meier, D. E. (1998). Pain and discomfort associated with common hospital procedures and experiences. *Journal of pain and symptom management*, 15(2), 91-101.
55. Damico, V., Macchi, G., Murano, L., & Forastieri Molinari, A. (2020). Incidence of pain at rest and during nursing procedures in ICU patients: a longitudinal observational study. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunita*, 32(4), 407-418. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2364>
56. Chanques, G., Sebbane, M., Barbotte, E., Viel, E., Eledjam, J. J., & Jaber, S. (2007). A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology*, 107(5), 858-860. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000287211.98642.51>
57. Gélinas, C., Puntillo, K. A., Joffe, A. M., & Barr, J. (2013). A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 34(2), 153-168. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1342970>
58. Kotfis, K., Zegan-Barańska, M., Szydłowski, Ł., Żukowski, M., & Ely, E. W. (2017). Methods of pain assessment in adult intensive care unit patients - Polish version of the CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) and BPS (Behavioral Pain Scale). *Anaesthesiology intensive therapy*, 49(1), 66-72. <https://doi.org/10.5603/AIT.2017.0010>
59. Gélinas, C., & Johnston, C. (2007). Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *The Clinical journal of pain*, 23(6), 497-505. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31806a23fb>
60. Rose, L., Haslam, L., Dale, C., Knechtel, L., & McGillion, M. (2013). Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain. *American journal of critical care : an official publication, American*

- Association of Critical-Care Nurses, 22(3), 246-255. <https://doi.org/10.4037/ajcc2013200>
61. Rijkenberg, S., Stilma, W., Bosman, R. J., van der Meer, N. J., & van der Voort, P. H. J. (2017). Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery: Comparison of the Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 31(4), 1227-1234. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.03.013>
  62. Hansen-Flaschen J. (1994). Improving patient tolerance of mechanical ventilation. *Challenges ahead. Critical care clinics*, 10(4), 659-671.
  63. Fraser, G. L., Prato, B. S., Riker, R. R., Berthiaume, D., & Wilkins, M. L. (2000). Frequency, severity, and treatment of agitation in young versus elderly patients in the ICU. *Pharmacotherapy*, 20(1), 75-82. <https://doi.org/10.1592/phco.20.1.75.34663>
  64. Siegel M. D. (2003). Management of agitation in the intensive care unit. *Clinics in chest medicine*, 24(4), 713-725. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(03\)00104-7](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(03)00104-7)
  65. Jaber, S., Chanques, G., Altairac, C., Sebbane, M., Vergne, C., Perrigault, P. F., & Eledjam, J. J. (2005). A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest*, 128(4), 2749-2757. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2749>
  66. Kotfis, K., Marra, A., & Ely, E. W. (2018). ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiology intensive therapy*, 50(2), 160-167. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2018.0011>
  67. Chevrolet, J. C., & Jolliet, P. (2007). Clinical review: agitation and delirium in the critically ill--significance and management. *Critical care (London, England)*, 11(3), 214. <https://doi.org/10.1186/cc5787>
  68. Ely, E. W., Gautam, S., Margolin, R., Francis, J., May, L., Speroff, T., Truman, B., Dittus, R., Bernard, R., & Inouye, S. K. (2001). The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive care medicine*, 27(12), 1892-1900. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1132-2>
  69. Pandharipande, P., Jackson, J., & Ely, E. W. (2005). Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Current opinion in critical care*, 11(4), 360-368. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000170503.76528.4b>
  70. Peterson, J. F., Pun, B. T., Dittus, R. S., Thomason, J. W., Jackson, J. C., Shintani, A. K., & Ely, E. W. (2006). Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(3), 479-484. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x>
  71. Flacker, J. M., & Lipsitz, L. A. (1999). Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *The journals of gerontology. Series A*,

- Biological sciences and medical sciences, 54(6), B239-B246.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/54.6.b239>
72. Hsieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., & Inouye, S. K. (2008). Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 63(7), 764-772. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>
  73. Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., Francis, J., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Sessler, C. N., Dittus, R. S., & Bernard, G. R. (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, 289(22), 2983-2991. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
  74. Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R. P., & Dittus, R. (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21), 2703-2710. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
  75. Tobar, E., Romero, C., Galleguillos, T., Fuentes, P., Cornejo, R., Lira, M. T., de la Barrera, L., Sánchez, J. E., Bozán, F., Bugedo, G., Morandi, A., & Wesley Ely, E. (2010). Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009>
  76. Burns M. J. (2001). The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 39(1), 1-14. <https://doi.org/10.1081/ct-100102873>
  77. Richelson E. (1999). Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *The Journal of clinical psychiatry*, 60 Suppl 10, 5-14.
  78. Ereshefsky L. (1996). Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*, 57 Suppl 11, 12-25.
  79. Page, V. J., Ely, E. W., Gates, S., Zhao, X. B., Alce, T., Shintani, A., Jackson, J., Perkins, G. D., & McAuley, D. F. (2013). Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 1(7), 515-523. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70166-8)
  80. Smit, L., Slooter, A. J. C., Devlin, J. W., Trogrlic, Z., Hunfeld, N. G. M., Osse, R. J., Ponssen, H. H., Brouwers, A. J. B. W., Schoonderbeek, J. F., Simons, K. S., van den Boogaard, M., Lens, J. A., Boer, D. P., Gommers, D. A. M. P. J., Rietdijk, W. J. R., van der Jagt, M., & EuRIDICE study group (2023). Efficacy of haloperidol to decrease the burden of delirium in adult critically ill

- patients: the EuRIDICE randomized clinical trial. *Critical care* (London, England), 27(1), 413. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04692-3>
81. Collet, M. O., Caballero, J., Sonnevile, R., Bozza, F. A., Nydahl, P., Schandl, A., Wøien, H., Citerio, G., van den Boogaard, M., Hästbacka, J., Haenggi, M., Colpaert, K., Rose, L., Barbateskovic, M., Lange, T., Jensen, A., Krog, M. B., Egerod, I., Nibro, H. L., Wetterslev, J., ... AID-ICU cohort study co-authors (2018). Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive care medicine*, 44(7), 1081-1089. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5204-y>
  82. Skrobik, Y. K., Bergeron, N., Dumont, M., & Gottfried, S. B. (2004). Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive care medicine*, 30(3), 444-449. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2117-0>
  83. Yoon, H. J., Park, K. M., Choi, W. J., Choi, S. H., Park, J. Y., Kim, J. J., & Seok, J. H. (2013). Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC psychiatry*, 13, 240. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-240>
  84. Grover, S., Kumar, V., & Chakrabarti, S. (2011). Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of psychosomatic research*, 71(4), 277-281. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.01.019>
  85. Kim, S. W., Yoo, J. A., Lee, S. Y., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Yang, S. J., Kim, J. M., Shin, I. S., & Yoon, J. S. (2010). Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Human psychopharmacology*, 25(4), 298-302. <https://doi.org/10.1002/hup.1117>
  86. Burry, L., Mehta, S., Perreault, M. M., Luxenberg, J. S., Siddiqi, N., Hutton, B., Fergusson, D. A., Bell, C., & Rose, L. (2018). Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD005594. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005594.pub3>
  87. Daniels, L. M., Nelson, S. B., Frank, R. D., & Park, J. G. (2018). Pharmacologic Treatment of Intensive Care Unit Delirium and the Impact on Duration of Delirium, Length of Intensive Care Unit Stay, Length of Hospitalization, and 28-Day Mortality. *Mayo Clinic proceedings*, 93(12), 1739-1748. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.06.022>
  88. Fondeur, J., Escudero Mendez, L., Srinivasan, M., Hamouda, R. K., Ambedkar, B., Arzoun, H., Sahib, I., & Mohammed, L. (2022). Dexmedetomidine in Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review. *Cureus*, 14(6), e25639. <https://doi.org/10.7759/cureus.25639>
  89. Reade, M. C., Eastwood, G. M., Bellomo, R., Bailey, M., Bersten, A., Cheung, B., Davies, A., Delaney, A., Ghosh, A., van Haren, F., Harley, N., Knight, D.,

- McGuinness, S., Mulder, J., O'Donoghue, S., Simpson, N., Young, P., DahLIA Investigators, & Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (2016). Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(14), 1460-1468. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2707>
90. Reade, M. C., O'Sullivan, K., Bates, S., Goldsmith, D., Ainslie, W. R., & Bellomo, R. (2009). Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Critical care (London, England)*, 13(3), R75. <https://doi.org/10.1186/cc7890>
91. Minami, T., Watanabe, H., Kato, T., Ikeda, K., Ueno, K., Matsuyama, A., Maeda, J., Sakai, Y., Harada, H., Kuriyama, A., Yamaji, K., Kitajima, N., Kamei, J., Takatani, Y., Sato, Y., Yamashita, Y., Mizota, T., & Ohtsuru, S. (2023). Dexmedetomidine versus haloperidol for sedation of non-intubated patients with hyperactive delirium during the night in a high dependency unit: study protocol for an open-label, parallel-group, randomized controlled trial (DEX-HD trial). *BMC anesthesiology*, 23(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02158-1>
92. Carrasco, G., Baeza, N., Cabré, L., Portillo, E., Gimeno, G., Manzanedo, D., & Calizaya, M. (2016). Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Critical care medicine*, 44(7), 1295-1306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001622>
93. Dotson B. (2016). Comparing Dexmedetomidine With Haloperidol for the Treatment of Hyperactive Delirium in Nonintubated ICU Patients. *Critical care medicine*, 44(12), e1259-e1260. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002049>
94. Marra, A., Ely, E. W., Pandharipande, P. P., & Patel, M. B. (2017). The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Critical care clinics*, 33(2), 225-243. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.005>
95. Kress, J. P., Pohlman, A. S., O'Connor, M. F., & Hall, J. B. (2000). Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine*, 342(20), 1471-1477. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422002>
96. Girard, T. D., Kress, J. P., Fuchs, B. D., Thomason, J. W., Schweickert, W. D., Pun, B. T., Taichman, D. B., Dunn, J. G., Pohlman, A. S., Kinniry, P. A., Jackson, J. C., Canonico, A. E., Light, R. W., Shintani, A. K., Thompson, J. L., Gordon, S. M., Hall, J. B., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2008). Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing

- Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 371(9607), 126-134. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60105-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60105-1)
97. Hughes, C. G., Girard, T. D., & Pandharipande, P. P. (2013). Daily sedation interruption versus targeted light sedation strategies in ICU patients. *Critical care medicine*, 41(9 Suppl 1), S39-S45. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a168c5>
  98. Strøm, T., Martinussen, T., & Toft, P. (2010). A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* (London, England), 375(9713), 475-480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62072-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62072-9)
  99. Schweickert, W. D., Pohlman, M. C., Pohlman, A. S., Nigos, C., Pawlik, A. J., Esbrook, C. L., Spears, L., Miller, M., Franczyk, M., Deprizio, D., Schmidt, G. A., Bowman, A., Barr, R., McCallister, K. E., Hall, J. B., & Kress, J. P. (2009). Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 373(9678), 1874-1882. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60658-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)
  100. Kress, J. P., & Hall, J. B. (2014). ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *The New England journal of medicine*, 370(17), 1626-1635. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1209390>
  101. Wick, E. C., Grant, M. C., & Wu, C. L. (2017). Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA surgery*, 152(7), 691-697. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
  102. Devabhakthuni, S., Armahizer, M. J., Dasta, J. F., & Kane-Gill, S. L. (2012). Analgo-sedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *The Annals of pharmacotherapy*, 46(4), 530-540. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q525>
  103. Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., Weinhouse, G. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Balas, M. C., van den Boogaard, M., Bosma, K. J., Brummel, N. E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G. L., Harris, J. E., Joffe, A. M., ... Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical care medicine*, 46(9), e825-e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
  104. Bettiol, A., Marconi, E., Vannacci, A., Simonetti, M., Magni, A., Cricelli, C., & Lapi, F. (2021). Effectiveness of ibuprofen plus paracetamol combination on persistence of acute musculoskeletal disorders in primary care patients. *International journal of clinical pharmacy*, 43(4), 1045-1054. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01215-w>

105. Gong, J., Colligan, M., Kirkpatrick, C., & Jones, P. (2019). Oral Paracetamol Versus Combination Oral Analgesics for Acute Musculoskeletal Injuries. *Annals of emergency medicine*, 74(4), 521-529. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.05.030>
106. Ibrahim, T., Gebril, A., Nasr, M. K., Samad, A., & Zaki, H. A. (2023). Unlocking the Optimal Analgesic Potential: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Intravenous, Oral, and Rectal Paracetamol in Equivalent Doses. *Cureus*, 15(7), e41876. <https://doi.org/10.7759/cureus.41876>
107. Vincent, J. L., Shehabi, Y., Walsh, T. S., Pandharipande, P. P., Ball, J. A., Spronk, P., Longrois, D., Strøm, T., Conti, G., Funk, G. C., Badenes, R., Mantz, J., Spies, C., & Takala, J. (2016). Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive care medicine*, 42(6), 962-971. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4297-4>
108. Mesnil, M., Capdevila, X., Binguier, S., Trine, P. O., Falquet, Y., Charbit, J., Roustan, J. P., Chanques, G., & Jaber, S. (2011). Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive care medicine*, 37(6), 933-941. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2187-3>
109. Miyagawa, N., Kawazoe, Y., Sato, T., Kushimoto, S., Miyamoto, K., Ohta, Y., Morimoto, T., Yamamura, H., & DESIRE Trial Investigators (2022). Comparison between midazolam and propofol in acute phase for ventilated patients with sepsis: a post-hoc analysis of the DESIRE trial. *Acute medicine & surgery*, 9(1), e746. <https://doi.org/10.1002/ams2.746>
110. Kotani, Y., Pruna, A., Turi, S., Borghi, G., Lee, T. C., Zangrillo, A., Landoni, G., & Pasin, L. (2023). Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical care (London, England)*, 27(1), 139. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04431-8>
111. Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., Whitten, P., Margolis, B. D., Byrne, D. W., Ely, E. W., Rocha, M. G., & SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 301(5), 489-499. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>
112. Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T., Garratt, C., Pocock, S. J., Bratty, J. R., Takala, J., & Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators (2012). Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 307(11), 1151-1160. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.304>
113. Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R., Shintani, A. K., Thompson, J. L., Jackson, J. C., Deppen, S. A.,

- Stiles, R. A., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 298(22), 2644-2653. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2644>
114. Hughes, C. G., Mailloux, P. T., Devlin, J. W., Swan, J. T., Sanders, R. D., Anzueto, A., Jackson, J. C., Hoskins, A. S., Pun, B. T., Orun, O. M., Raman, R., Stollings, J. L., Kiehl, A. L., Duprey, M. S., Bui, L. N., O'Neal, H. R., Jr, Snyder, A., Gropper, M. A., Guntupalli, K. K., Stashenko, G. J., ... MENDS2 Study Investigators (2021). Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1424-1436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024922>