

# Analgesedación en el paciente crítico en ventilación mecánica: el bundle ABCDEF en la pandemia de COVID-19

FEDERICO CARINI<sup>1</sup>, CHRISTIAN CASSABELLA<sup>2</sup>, MARISOL GARCIA SARUBIO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico UTIA, Hospital Italiano de Buenos Aires

<sup>2</sup> Médico UTIA, Clínicas Bazterrica - Santa Isabel y Centro Médico Integral Fitz Roy

<sup>3</sup> Farm. UTIA, Hospital San Martín de La Plata

Comité de Analgesia, Sedación y Delirium. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

## Correspondencia:

Federico Carini

[federico.carini@hiba.org.ar](mailto:federico.carini@hiba.org.ar)

Los autores no declaran conflictos de intereses

## Introducción

El abordaje integral del paciente crítico ha evolucionado a pasos agigantados en los últimos 20 años. Desde la “creación” de las unidades de cuidados intensivos (UCI) en la década del 50, en plena epidemia de poliomielitis,<sup>1</sup> hasta la década de 2000, en donde comenzó a surgir evidencia de que los sobrevivientes de la enfermedad crítica lo hacían con una alta carga de secuelas, muchas de las cuales eran prevenibles,<sup>2</sup> ha habido varios hitos en la evolución de nuestra comprensión de los efectos iatrogénicos de la UCI y de cómo prevenirlos:

1. Vacación de sedación y prueba de ventilación espontánea.<sup>3</sup>
2. Evaluación y detección precoz del delirium.<sup>4</sup>
3. Enfoque eCASH: paciente cómodo, con mínimo dolor, mínima sedación, con estrategias de preven-

ción de delirium, acompañado por su familia y con un cuidado centrado en la persona.<sup>5</sup>

4. Empoderamiento y presencia familiar.

Todas estas propuestas se conjugan en el paquete de medidas ABCDEF, que se resume en la Tabla 1.<sup>6</sup>

Este paquete de medidas ha sido extensamente probado en poblaciones heterogéneas de pacientes críticos, y ha demostrado mejorar varios resultados relevantes como disminución de los días en ventilación mecánica (VM), menor estadía en UCI y en el hospital, menor incidencia de delirium-coma e, incluso, menor mortalidad.<sup>7</sup>

Las guías PADIS (Pain, Analgesia, Delirium, Inmovilidad y Sueño) publicados en 2018 por la Society of Critical Care Medicine de USA<sup>8</sup> resumen toda la evidencia que sustenta la aplicación de este paquete de medidas. Estas guías han sido traducidas al español por un grupo de trabajo de la SATI, y están dis-

TABLA 1  
Bundle ABCDEF

Síntomas Guías PAD	Evaluación Herramientas	Cuidados Paquete ABCDEF
Dolor	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Critical-Care Pain Observation Tool</i> (CPOT).</li><li>• Escala numérica.</li><li>• <i>Behavioral Pain Scale</i> (BPS).</li></ul>	<p><b>A:</b> Evaluar, prevenir y tratar el dolor. <b>B:</b> BOTH (ambas), vacación de sedación (SAT) y prueba de ventilación espontánea (SBT). <b>C:</b> Elección del sedante y analgésico. <b>D:</b> Evaluar, prevenir y tratar el delirium. <b>E:</b> Movilización precoz. <b>F:</b> Inclusión y empoderamiento de la familia.</p>
Agitación	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i> (RASS).</li><li>• <i>Sedation-Agitation Scale</i> (SAS).</li></ul>	
Delirium	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i> (CAM-ICU).</li><li>• <i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i> (ICDSC).</li></ul>	

ponibles en internet de forma gratuita (<https://www.sccm.org/ICULiberation/Guidelines>).

La pandemia por el coronavirus COVID-19 ha puesto en tensión la aplicación de estos protocolos, en parte por el aumento exponencial de pacientes críticos (con la escasez consecuente de recursos) y en parte por los riesgos de contagio del personal de salud. Al momento actual hay 1,859,011 infectados, y se reporta una mortalidad del 2% aproximadamente,<sup>9</sup> con un 5% de los infectados con formas graves que requieren cuidados críticos y muchas veces VM.

La exposición del personal de salud, y el riesgo de contagio, hace prioritario el uso adecuado del equipo de protección personal y de reducir todas las situaciones de riesgo potencial de contagio como la auto-extubación y la agitación entre otros. Sirva como ejemplo la situación en Lombardía (Italia) donde aproximadamente el 9% de las infecciones con SARS-CoV-2 fueron en trabajadores del equipo de salud.<sup>10</sup>

Surge así el conflicto entre lo propuesto por el *bundle* ABCDEF y el concepto eCASH (paciente despierto y calmo acompañado por su familia) y la coyuntura que plantea la pandemia, con pacientes que requieren VM; sedación profunda en muchos casos, y aislamiento estricto tanto para la familia como para el equipo tratante.

En este documento se discutirán las opciones farmacológicas para el manejo adecuado de la analgosedación y del bloqueo neuromuscular (BNM).

Asimismo, se presentaran las interacciones medicamentosas a considerar en esta población, teniendo en cuenta que además para el tratamiento del COVID-19 se utilizan fármacos no frecuentes en la UCI que conllevan riesgos agregados (por ej., Lopinavir/Ritonavir-L/R). Cada centro deberá revisar estos conceptos, y adaptarlo a su realidad, intentando consensuar la estrategia que logre el menor riesgo para el equipo de salud y para el paciente crítico, priorizando siempre que sea posible los conceptos incluidos en el *bundle* ABCDEF.

## 1. Lineamientos generales para el uso de analgosedación en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por COVID-19

Se debe tener en cuenta que la enfermedad por COVID-19 posee una fisiopatología que está siendo elucidada a medida que se desarrolla la pandemia. Por lo tanto, muchas de estas recomendaciones se basan en la evidencia disponible para pacientes con formas graves de SDRA. En este contexto, asegurar la provisión de VM protectora, limitar el desarrollo de injuria pulmonar por ventilación espontánea con alto drive respiratorio (*patient self-inflicted lung injury*, *P-SILI* por sus siglas en ingles) y limitar la injuria

pulmonar asociada a asincronías como por ejemplo doble gatillado y *trigger* reverso son los fundamentos de la utilización de sedación profunda y eventualmente BNM.

La población de pacientes con fallo respiratorio agudo grave, definido de acuerdo con criterios de oxigenación e intensidad del soporte ventilatorio como hipoxemia grave,  $PaO_2/FiO_2 \leq 150$  mmHG con PEEP  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O y  $FiO_2 \geq 50\%$  y necesidad de decúbito prono deben recibir, en las etapas iniciales del soporte ventilatorio, sedación profunda con eventual BNM. Los mismos deben mantenerse el menor tiempo posible para evitar las complicaciones de la sobredosificación, utilizando objetivos superficiales de sedación cuando mejore la condición respiratoria. Por lo tanto la sedación debe tener una dinámica temporal y adaptarse a la evolución clínica y respiratoria del paciente.

Es recomendable que cada UCI cuente con un protocolo de analgosedación adaptado para su entorno que considere los siguientes puntos:

### Fármacos

#### 1. Drogas sedantes

- Propofol: se considera la droga sedante de primera elección. Se sugiere no exceder dosis de 4 mg/kg/h y realizar un monitoreo estricto de los valores de triglicéridos, un valor superior a 600 mg/dl suele ser utilizado en la literatura para suspender la infusión.
- Midazolam: puede ser utilizado como segunda elección en casos en los que no pueda utilizarse propofol. Se sugiere utilizar dosis menores (0,05 mg/kg/h a 0,15 mg/kg/h) a las habituales en caso de utilizar lopinavir / ritonavir.
- Dexmedetomidina: Se puede asociar (hasta dosis de 1,4 mcg/kg/h) sobre todo con propofol con el objetivo de lograr reducir la dosis del mismo.
- Ketamina: podría utilizarse como sedante de tercera línea en casos en que no se logre el objetivo de sedación con dosis máximas de propofol / midazolam.

#### 2. Analgésicos

- Fentanilo: considerado de primera elección recordar que L/R prolonga la vida media del mismo por lo tanto deben usarse dosis mas reducidas (0,2 a 0,8 mcg/kg/h).
- Remifentanilo: es de elección en insuficiencia renal dado su metabolismo por esterasas plasmáticas.
- Morfina: No utilizar en insuficiencia renal.

#### 3. BNM

- Atracurio: es la droga de elección en la etapa inicial. Si bien puede utilizarse en forma de bolos intermitentes, se sugiere la utilización de infusión continua mientras haya sedación profunda y severo compromiso de la oxigenación.

## Diluciones

Se recomienda utilizar diluciones estandarizadas de drogas y contar con nomogramas de infusión disponibles en la unidad del paciente.

Es aconsejable utilizar la máxima concentración posible de la droga en solución para obtener las menores tasas de infusión y limitar los recambios de infusiones y la exposición del personal de salud (Diluciones estandarizadas y nomogramas: [https://www.sati.org.ar/images/DROGAS\\_NOMOGRAMAS\\_ANALGESICOS\\_SEDANTES\\_BNM\\_-\\_INFUSION\\_CONTINUA.pdf](https://www.sati.org.ar/images/DROGAS_NOMOGRAMAS_ANALGESICOS_SEDANTES_BNM_-_INFUSION_CONTINUA.pdf))

## Monitoreo de la profundidad anestésica y BNM

- Se sugiere cada vez que sea posible la utilización de monitores de electroencefalograma procesado (BIS, Sedline, etc), con el objetivo de evitar la sobredosificación y su morbilidad asociada. Debemos recordar que muchas veces no será posible realizar suspensión de sedantes y habrá acumulación de drogas. Por otro lado, la interacción de algunos fármacos como el L/R puede prolongar también el efecto llevando a sobredosificación.
- El objetivo de BIS es de 40-60 para lograr un adecuado plano anestésico y evitar el desarrollo de supresión periódica de ondas. Recordar que la ketamina logra un adecuado plano anestésico con valor BIS más elevados (rango 60-80).
- Las escalas de sedación pierden su utilidad clínica una vez alcanzado un valor RASS -5 y durante el uso de BNM.
- Se sugiere utilizar escalas de sedación (RASS-SAS- Ramsay) a partir de un RASS > -4 o su equivalente en otras escalas.
- Si el paciente recibe BNM se sugiere el monitoreo con tren de cuatro estímulos (TOF) para evitar la sobredosificación de los mismos.

## 2. Suspensión de sedantes

Se debe identificar el momento de realizar las pruebas de suspensión de sedantes y evaluar objetivos de sedación superficial (RASS -2 a 0).

Deben cumplirse todos los criterios detallados a continuación para poder realizar el test de interrupción de la sedación:

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 175 mmHG + PEEP <10 cm H<sub>2</sub>O + FiO<sub>2</sub> <50%
- Decúbito supino al menos 4 hs.
- Sin convulsiones
- Sin abstinencia
- Sin BNM por 2 horas
- No se encuentra en ECMO

## 3. Abordaje integral: *bundle* ABCDEF

Se sugiere incorporar paquete de medidas ABCDEF con el objetivo de limitar los efectos adversos del uso liberal de la sedación.

## 4. Algoritmo de analgesedación

La elección de la estrategia de analgesedación debe adaptarse en cada centro. Se recomienda siempre utilizar drogas de menor vida media y menor acumulación, por ejemplo propofol, intentando evitar el uso inicial de benzodiazepinas. Sin embargo, en el contexto de la pandemia COVID-19 se debe evaluar la pertinencia de comenzar con esquemas que incluyan benzodiazepinas para luego cambiar a drogas de menor vida media una vez que se inicie el proceso de weaning, abordaje propuesto en algunos protocolos como el utilizado en el Hospital Puerta de Hierro (España, acceso: <https://simulacionyfarmacologia.es/protocolo-y-recomendaciones-de-sedoanalgesia-y-relajacion-en-paciente-covid-19-graves/>).

En el algoritmo propuesto en la Figura se propone evaluar rotar propofol a midazolam u otra benzodiazepina luego de 3 o más días de infusión continua para reducir riesgo de efectos adversos por infusión de propofol, aunque nuevamente eso debe ser evaluado en cada centro.

**Importante:** en caso de que el paciente se encuentre en RASS -4/-5 y no se logre una adecuada adaptación a la VM, habiendo optimizado el seteo ventilatorio, se recomienda aún más la dosis de sedantes y priorizar el uso de BNM (respetando dosis máxima, idealmente haciendo monitoreo con TOF y suspendiendo esta medicación lo más precozmente posible según la situación clínica del paciente). Se recomienda algún tipo de monitoreo de EEGp (BIS; SedLine, CoNox; etc.) en pacientes en sedación profunda (RASS -4/-5).

### 4.1. Consideraciones farmacológicas para *utilización de analgesedación continua*

Como se mencionó previamente, la sedación profunda y el BNM son herramientas necesarias en el contexto de un paciente con COVID-19 y SDRA grave. Las soluciones a administrar deben ser estables durante el tiempo de infusión y ser recambiadas el menor número de veces por lo que recomendamos usar concentraciones máximas de dilución. En estas recomendaciones se ha tenido en cuenta las consideraciones especiales como la restricción en el número de ingresos a la habitación del paciente o la disparidad de recursos en distintos centros.

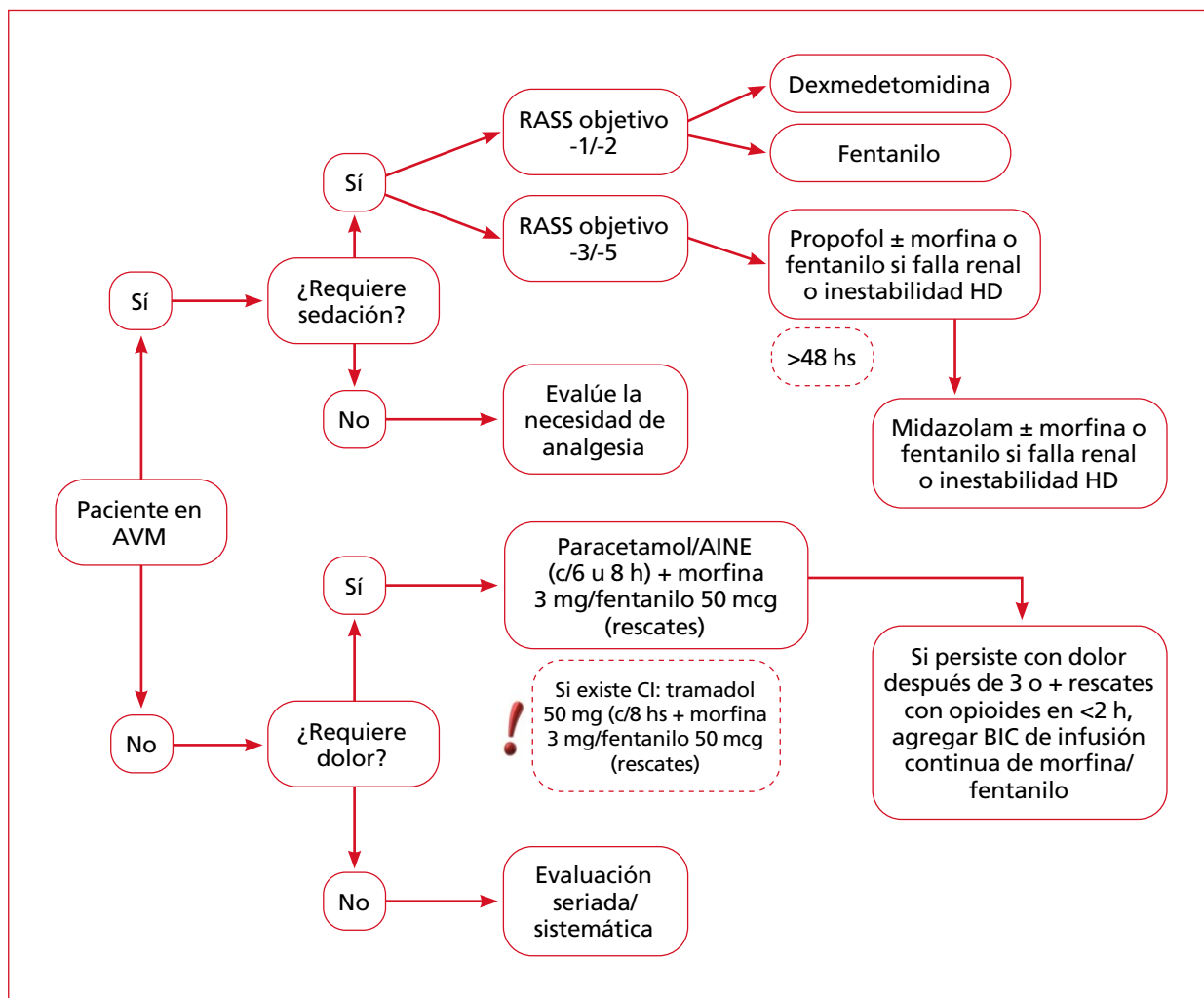


Figura. Algoritmo de analgosedación

### Analgésicos

Los opioides fentanilo y remifentanilo son los analgésicos recomendados para esta situación, reservando la ketamina para el uso en la secuencia de intubación rápida. La morfina, no recomendada en pacientes con falla renal a causa de la acumulación de uno de sus metabolitos activos, morfina 6 glucuronido,<sup>11</sup> es otra opción a tener en cuenta para su infusión prolongada.

Constipación, náuseas, hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria son efectos adversos comunes a todos los opioides.<sup>11</sup> El remifentanilo puede dar lugar a hiperalgesia evidente al discontinuar su infusión.<sup>12</sup>

El **fentanilo**, cien veces más potente que morfina, es actualmente el opioide más usado en la analgesia del paciente ventilado. Sufre metabolismo hepático dando lugar a metabolitos inactivos. Es sustrato del CYP3A4/5 provocando interacción con midazolam, entre otras drogas, al cual potencia. Su solubilidad en lípidos justifica su rápido inicio de acción (1-2 min) y elevado volumen de distribución.<sup>11</sup> Su vida media en

el contexto sensitivo depende del tiempo de infusión, siendo 200 o 300 minutos tras 6 u 12 hs de infusión respectivamente e impredecible en infusiones más prolongadas, retrasando el despertar del paciente.<sup>11,13</sup> Se recomienda usar la menor dosis efectiva.

El **remifentanilo**, agonista selectivo del receptor  $\mu$ , es 250 veces más potente que morfina y se caracteriza por su rápido inicio (1-3 min) y corta duración de acción tras la suspensión de la infusión (V1/2: 3-10 min). Es metabolizado por una esterasa inespecífica de sangre y tejidos. Su baja liposolubilidad y volumen de distribución contribuyen a prevenir su acumulación tras la administración prolongada.<sup>14</sup> Sin embargo, no se recomienda su utilización en el caso que se prevea infusiones de más de 12 hs, teniendo en cuenta justamente la corta vida media, la taquifilaxia asociada a su uso prolongado y el riesgo de hipersensibilidad con dosis más elevadas. Se recomienda utilizar remifentanilo únicamente por periodos breves y en centros que ya cuenten con experiencia con esta droga.

## Sedantes

El propofol, así como las benzodiazepinas Midazolam y Lorazepam, son alternativas sedantes que permiten profundizar la sedación. La Dexmedetomidina no es una opción adecuada para este objetivo ya que dosis elevadas desencadenan bradicardia e hipotensión.<sup>15</sup> Sin embargo, puede resultar útil para tratar la agitación de pacientes en estadios posteriores.

El **propofol** es un agente hipnótico y sedante cuya farmacocinética es bien descrita por un modelo tri-compartimental. El 98% se une a proteínas plasmáticas. Sus propiedades lipofílicas le otorgan un rápido inicio de acción. Las infusiones a corto plazo permiten una rápida salida de la sedación. Sufre conjugación a nivel hepático resultando en metabolitos inactivos que se eliminan por riñón. El tiempo de salida de la sedación depende de su profundidad, la duración de la infusión y peso del paciente.<sup>16</sup> Vida media de eliminación: 3-12 hs (corto plazo de infusión) y 50±18.6 hs (infusión prolongada). Recomendamos el mantenimiento de la menor velocidad de infusión posible en pacientes que requieren sedación profunda.

*Efectos adversos:* hipotensión, depresión respiratoria, hipertrigliceridemia, pancreatitis, reacciones alérgicas y síndrome de infusión por propofol (PRIS).<sup>17,18</sup>

El **Midazolam** es una benzodiazepina de acción corta. Su alta liposolubilidad determina su rápido inicio de acción (2-5 min) y en infusión continua puede acumularse debido a su gran volumen de distribución. Sufre una extensa oxidación en hígado a través del CYP3A4. Uno de sus tres metabolitos, el alfa-1 hidroximidazolam, es activo pero 20% menos potente, se excreta en orina y se acumula en pacientes críticos con insuficiencia renal. En pacientes obesos por su acumulación y la de su metabolito activo se eleva el riesgo de sedación prolongada.

El **Lorazepam** es una benzodiazepina de acción larga (vida media de eliminación 8-15 hs) que sufre glucuronidación en hígado resultando en metabolitos inactivos eliminados por riñón. Es menos lipofílico que el midazolam por lo que tiene menor acumulación periférica, pero tiene un inicio de acción más retardado de 15-20 minutos.

Altas dosis acarrearán riesgo de toxicidad por propiolenol, vehículo usado para facilitar su solubilidad. Acidosis metabólica y daño renal son sus manifestaciones más comunes.

## BNM

Se clasifican en:

- BNM despolarizantes: Succinilcolina. Se usa en secuencia de intubación rápida.
- BNM no despolarizantes incluyen a las bencilisquinolinas (atracurio) y a los aminoesteroides (pancuronio, vecuronio y rocuronio).

El **Atracurio** es el más indicado para la infusión continua en pacientes críticos ya que al metabolizarse por esterases plasmáticas y eliminación de Hoffman admite su uso en pacientes con falla renal y/o hepática. No presenta efecto vagolítico pero sí liberación de histamina. Son alternativas al atracurio el BNM de acción intermedia **Vecuronio**, a pesar de su posible acumulación cuando se lo administra en infusión continua, o el **Pancuronio** (BNM de acción larga) cuando los efectos vagolíticos no están contraindicados.<sup>19</sup>

Existen discrepancias entre rangos de dosis de BNM recomendados por distintas fuentes. Las siguientes opciones son apropiadas para la infusión continua:

Atracurio: 4-12 mcg/kg/min<sup>19</sup> o 5-20 mcg/kg/min;<sup>20</sup>

Pancuronio: 1-2 mcg/kg/min<sup>19</sup> o 0.8-1.7 mcg/kg/min.<sup>20</sup>

Vecuronio: 0.8-1.2 mcg/kg/min<sup>19</sup> o 0.8-1.7 mcg/kg/min.<sup>20</sup>

## 4.2 Interacciones medicamentosas

Diversos tratamientos antivirales se han postulado para el manejo de pacientes COVID-19 aún con muy baja evidencia. En nuestro ámbito la autoridad sanitaria nacional ha aceptado el uso compasivo de L/R e hidroxiquina, ambos con gran capacidad de interactuar con otros fármacos. La interacción con BNM es poco probable.

En la Tabla 2 se comentan las interacciones con las drogas relacionadas a analgesia y sedación.<sup>20,21</sup>

## Dosis máximas

En la Tabla 3 se hace una referencia rápida para dejar explicitado en la indicación médica la dosis máxima de infusión de cada droga.

Se revisará paso a paso cómo se calcula esa dosis.

## Cálculo de dosis máxima

Por ejemplo en el caso del midazolam:

1. La dosis máxima de infusión de 0.2 mg/kg/hr.
2. Preparado de la infusión.

La infusión propuesta se prepara con 200 mg de midazolam en 100 ml de SF0.9% o D5%.

Ello se logra con 4 ampollas de 50 mg (cada una aporta 10 ml) sumando 60 ml de SF0.9% para llegar a un volumen total de 100 ml o bien con 14 ampollas de 15 mg (cada una aporta 3 ml) sumando 60 ml SF0.9% para llegar a un volumen total de 100 ml. Esta dilución entonces aporta 2 mg de midazolam por ml de solución.

3. Necesitamos saber el peso del paciente. En el caso de pacientes con BMI <25 se puede utilizar peso REAL. En BMI > 25 se recomienda peso teórico para evitar sobre dosificar. (Fórmula peso IDEAL: Mujeres: 45.5 + 0.67 \* (altura - 152.4) Hombres: 50 + 0.75 \* (altura - 152.4)

TABLA 2  
 Características de las drogas usadas en analgesedación

	Analgésicos		Sedantes	
	Fentanilo	Remifentanilo	Midazolam	Propofol
Dosis (infusión IV continua)	0.7–10 mcg/kg/h <sup>a,b</sup>	0.5–15 µg/kg/h <sup>b</sup> 3-18 µg/kg/h <sup>a</sup> Usar IBW en obesos	0.02-0.1 mg/kg/h <sup>a,b</sup> 0.02 – 0.2 mg/kg/h <sup>c</sup>	0.3-3 mg/kg/h <sup>b</sup> Hasta 4.5 mg/kg/h por corto periodo <sup>a</sup> Usar IBW en obesos
Insuficiencia renal	Apto (precaución)	Apto	Apto (precaución) clcr<10 ml/min reducir 50% la dosis	Apto (0.3-2.4 mg/kg/h)
Insuficiencia hepática	Puede acumularse	Apto	Puede acumularse	Apto (0.3-2.4 mg/kg/h)
Embarazo	FDA (C) <sup>a</sup>	FDA (C) <sup>a</sup>	FDA (D) <sup>a</sup>	Apto FDA(B) <sup>a</sup>
<b>Interacciones medicamentosas</b>				
L/R	Posible acumulación (monitoreo/ajustar dosis)	Combinación apta	Posible acumulación (Monitoreo/ajustar dosis)	Potencial: reduce efectos propofol. Controlar QT
Hidroxiclороquina	Poco probable	Poco probable	Poco probable	Controlar int. QT
<b>Compatibilidad en solución y concentraciones máximas</b>				
Cmáx en SF <sup>1</sup>	20 MCG/ML	20 – 250 mcg /ml	0.035-1 mg/ml	No aplica
Cmáx en Dx5% <sup>1</sup>	5 MCG/ML	20 – 250 mcg /ml	0.035-1 mg/ml	Compatible
Puro	Si	No	Si	Si*

**IBW:** peso corporal ideal; **Cmáx:** concentración máxima estable considerando envases de PVC y 24 hs de estabilidad. \* 6 hs de estabilidad utilizando ampollas al 1% en bolsa vacía, 12 hs en frasco ampolla de vidrio al 2%.

<sup>1</sup> Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics database (parenteral compatibility). Última revisión Abril 2020.

<sup>a</sup> Celis-Rodriguez E et al 2013; <sup>b</sup> Barr J et al 2013 ; <sup>c</sup> Devlin JW and Roberts 2009.

TABLA 3  
 Dosis maximas

Droga	Dosis máximas y diluciones	Peso (real, salvo OBESOS)			
		50	60	70	80
Dexmedetomidina (400 mcg / 100 ml)	1.4 mcg/kg/h	17.5	21	24.5	28
Midazolam (200 mg/200 ml)	0.1 mg/kg/h	5	6	7	8
Midazolam (200 mg/100 ml)	0.1 mg/kg/h	2.5	3	3.5	4
Propofol 1% (500 mg/50 ml) (peso IDEAL en obesos)	4.5 mg/kg/h	22.5	27	31.5	36
Propofol 2% (1000 mg/50 ml) (peso IDEAL en obesos)	4.5 mg/kg/h	11.25	13.5	15.75	18
Morfina (30 mg/100 ml)	5 mg/h	17	17	17	17
Remifentanilo (10 mg/100 ml)	15 mcg/kg/h	7.5	9	10.5	12
Ketamina (500 mg/100 ml)(analgesia)	0.5 mg/kg/h	5	6	7	8
Ketamina (500 mg/100 ml) (sedación)	1 mg/kg/h	10	12	14	16
Atracurio (500 mg / 100 ml )	1.2 mg/kg/h	12	14.4	16.8	19.2
Pancuronio (40 mg / 100 ml)	0.12 mg/kg/h	15	18	21	24

4. Cada ml de infusión aporta 2 mg de midazolam. La dosis máxima era de 0.1 mg/kg/hr. En un paciente de 70 kg entonces:  
 $70 \text{ kg} * 24 \text{ hs} * 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1} = 336 \text{ mg} / \text{día}$  (dosis máxima).

$168 \text{ mg} / 2 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1} = 168 \text{ ml} / \text{día}$ .  
 84 ml / 24 hs: 7 ml / hr (dosis máxima de infusión de esa droga en esa dilución).  
 Existen varios sitios con calculadoras online que permiten también simplificar la tarea, como

el Medscape Sarubbio (<https://reference.medscape.com/drug/seizalam-versed-dsc-midazolam-342907>).

## Conclusión

El uso de analgosedación en el paciente crítico continúa siendo una estrategia necesaria, y más aún en pacientes con insuficiencia respiratoria grave asociada a COVID-19. El ajuste adecuado de dosis, su reducción en el momento indicado y el monitoreo constante son claves para reducir los efectos iatrogénicos asociados a esas estrategias.

## Bibliografía

1. Pincock S, Bjørn Aage Ibsen. *Lancet*. 2007;370(9598):1538.
2. Iwashyna TJ. Survivorship will be the defining challenge of critical care in the 21st century. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Aug 3 [cited 2019 Oct 5];153(3):204–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679565>
3. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 May 18 [cited 2012 Jul 22];342(20):1471–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816184>
4. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes P, Cornejo R, Lira MT, et al. Confusion Assessment Method for diagnosing delirium in ICU patients (CAM-ICU): cultural adaptation and validation of the Spanish version. *Med Intensiva* [Internet]. 2010 [cited 2012 Mar 29];34(1):4–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819041>
5. Vincent J-L, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2017 Apr 12];42(6):962–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27075762>
6. Ely EW. The ABCDEF bundle: Science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med*. 2017 Feb 1;45(2):321–30.
7. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Sep 26];47(1):3–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30339549>
8. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Oct 15];46(9):e825–73. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201809000-00029>
9. Rello J, Tejada S, Userovici C, Arvaniti K, Pugin J, Waterer G. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A critical care perspective beyond China. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. Elsevier Masson SAS; 2020.
10. COVID-19 Pandemic: Lessons from Italy - HealthManagement.org [Internet]. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/covid-19-pandemic-lessons-from-italy>
11. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: Benzodiazepines, propofol, and opioids. Vol. 29, *Anesthesiology Clinics*. 2011. p. 567–85.
12. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MA, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2013 Nov 1;37(8):519–74.
13. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Jan 29];41(1):263–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>
14. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 3):S4.
15. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2020; 44(3):171–84.
16. Barr J, Egan TD, Sandoval NF, Zomorodi K, Cohane C, Gambus PL, et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic - Pharmacodynamic model. *Anesthesiology*. 2001;95(2):324–33.
17. Devlin JW, Mallow-Corbett S, Riker RR. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Apr 10];38(6 SUPPL.):S231–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502176>
18. Kam PCA, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2020 Apr 10];62(7):690–701. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2044.2007.05055.x>
19. Murray MJ, Deblock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. Vol. 44, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 2079–103.
20. Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: Where are we now? Vol. 41, *Critical Care Medicine*. 2013. p. 1332–44.
21. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Severe or life-threatening interactions between antiretrovirals and non-HIV drugs. Vol. 33, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Monografías*. Ediciones Doyma, S.L.; 2015. p. e15–30.

