

Manuel Donato^{1,2,3}, Federico Carlos Carini⁴,
 María Julia Meschini⁵, Ignacio López Saubidet⁶,
 Adela Goldberg⁷, Marisol García Sarubio⁸, Daniela
 Olmos⁸, Rosa Reina⁸ em nombre del Comité de
 Analgesia, Sedación y Delirium de la Sociedad
 Argentina de Terapia Intensiva

Consenso para el manejo de la analgesia, sedación y *delirium* en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19

Consensus for the management of analgesia, sedation and delirium in adults with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome

RESUMEN

Objetivo: Proponer estrategias ágiles para este abordaje integral de la analgesia, sedación, *delirium*, implementación de movilidad temprana e inclusión familiar del paciente con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19, considerando el alto riesgo de infección que existe entre los trabajadores de salud, el tratamiento humanitario que debemos brindar al paciente y su familia, en un contexto de falta de estrategias terapéuticas específicas contra el virus globalmente disponibles a la fecha y una potencial falta de recursos sanitarios.

Metodos: Se llevó a cabo una revisión no sistemática de la evidencia científica en las principales bases de datos bibliográficos, sumada a la experiencia y juicio clínico nacional e internacional. Finalmente, se realizó un consenso de recomendaciones entre los integrantes del Comité de Analgesia,

Sedación y *Delirium* de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.

Resultados: Se acordaron recomendaciones y se desarrollaron herramientas para asegurar un abordaje integral de analgesia, sedación, *delirium*, implementación de movilidad temprana e inclusión familiar del paciente adulto con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.

Discusión: Ante el nuevo orden generado en las terapias intensivas por la progresión de la pandemia de COVID-19, proponemos no dejar atrás las buenas prácticas habituales, sino adaptarlas al contexto particular generado. Nuestro consenso está respaldado en la evidencia científica, la experiencia nacional e internacional, y será una herramienta de consulta atractiva en las terapias intensivas.

Descriptor: COVID-19; SARS-CoV-2; Dolor; Analgesia; Sedación profunda; *Delirium*; Respiración artificial

Conflictos de interés: Ninguno.

Sometido el 12 de noviembre de 2020
 Aceptado el 29 de diciembre de 2020

Autor correspondiente:

Manuel Donato
 Hospital General de Agudos José María Penna
 Avenida Almagro, 406
 Código Postal 1437
 Buenos Aires, Argentina
 E-mail: farndonatomanuel@gmail.com

Editor responsable: Viviane Cordeiro Veiga

DOI: 10.5935/0103-507X.20210005

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.⁽¹⁾ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 10 de Octubre se ha reportado aproximadamente 36.754.395 casos confirmados y la muerte de 1.064.838 personas en todo el Mundo.⁽²⁾ A esa fecha en Argentina se han reportado 1.262.476 casos confirmados y 34.183 muertes, siendo estos números superiores respecto a la mayoría de los países de Latinoamérica.^(2,3)



Debido a que no existe un fármaco específico contra este virus o vacuna globalmente disponible, aunque la dexametasona y la hidrocortisona han demostrado mejorar la sobrevida en casos graves de COVID-19 y que las heparinas jugarían un rol importante en la prevención de trombosis venosa profunda también en casos graves, actualmente la mejor estrategia poblacional para lidiar con la pandemia es la prevención de la infección con medidas de políticas públicas.⁽⁴⁾ El período de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de 2 a 14 días y la mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo de alta transmisibilidad.⁽⁵⁾ El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas y a su vez identifica dos subconjuntos patológicos superpuestos pero diferentes entre sí, desencadenados el primero de ellos por el virus y el segundo por la respuesta del huésped al virus.⁽⁶⁾ La Etapa I o leve ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad; la Etapa II ocurre cuando se establece un compromiso pulmonar en la persona; y la Etapa III o grave se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar.

La mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19 se debe en gran medida a la neumonitis viral aguda que evoluciona a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).⁽⁷⁾ Algunos informes sugieren que hasta el 20% de las personas infectadas desarrolla una enfermedad grave que requiere hospitalización, siendo mayoritariamente casos en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (obesidad, diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica).^(5,6) Finalmente, se estima que entre un 5 y 8% del total de los infectados necesita admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽⁷⁻¹¹⁾ En nuestro país, a través de una política pública precoz, se ganó tiempo para preparar la capacidad de respuesta del sistema de salud a la pandemia, logrando aumentar principalmente el abastecimiento de insumos hospitalarios necesarios y en 12.450 camas, casi un 50% más que en condiciones pre-pandémicas para UCI.^(12,13) Sin embargo, últimamente se está observando una progresiva y peligrosa saturación del sistema de salud argentino, parcialmente explicado por un aumento significativo de los ingresos a las UCI de todas las provincias donde prácticamente no existía circulación comunitaria del virus. Este hecho ha puesto en tensión la aplicación de diversos protocolos en la UCI, principalmente por el aumento exponencial de la utilización de recursos sanitarios y los cuidados para reducir el riesgo de contagio del personal de salud.

En la UCI el abordaje integral para lograr comodidad, seguridad y facilitar intervenciones para el soporte vital del

paciente crítico con COVID-19 SDRA, incluye principalmente la evaluación sistemática de la analgesia, sedación y *delirium* (ASD), asociado a la prevención de la inmovilidad y la inclusión familiar. Todo ello se ve reflejado en la guía de práctica clínica para la prevención y el manejo del dolor, la agitación/sedación, el *delirium*, la inmovilidad y la interrupción del sueño en pacientes adultos en la UCI (PADIS - *pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption*) de 2018 y el paquete de medidas conocido como ABCDEF (Figura 1), publicadas por la *Society of Critical Care Medicine*.^(14,15) El SDRA, generalmente severo, producido por SARS-CoV-2 durante la pandemia por COVID-19 desafió nuestra capacidad de crear, adaptar y mantener protocolos de trabajo, como los propuestos en el paquete ABCDEF. También, la mejor evidencia disponible para el manejo de estos pacientes provino de países de altos ingresos con sistemas de salud preparados, donde usualmente los protocolos tienen una alta tasa de aceptación y no suele haber falta de recursos sanitarios.

Sintomas (Guías PAD)	Evaluación (Herramientas)	Estrategias (Paquete ABCDEF)
Dolor	Escala de calificación numérica (NRS - <i>Numerical Rating Scale</i>) Herramienta de observación del dolor en cuidados críticos (CPOT - <i>Critical-Care Pain Observation Tool</i>) Escala de dolor conductual (BPS - <i>Behavioral Pain Scale</i>)	A: Evaluar, prevenir y tratar el dolor B: Coordinar prueba de despertar espontánea con prueba de ventilación espontánea
Estado de conciencia	Escala de valoración subjetiva de sedación y agitación de Richmond (RASS - <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i>) Escala de agitación sedación (SAS - <i>Riker Sedation Agitation Scale</i>)	C: Elección del sedante y analgésico (< efecto adverso)
<i>Delirium</i>	Evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU - <i>Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit</i>) Lista de verificación de detección del <i>delirium</i> en cuidados intensivos (ICDSC - <i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>)	D: Evaluar, prevenir y tratar el <i>delirium</i> E: Movilización precoz F: Inclusión y empoderamiento de la familia

Figura 1 - Componentes del paquete de medidas ABCDEF.⁽¹⁴⁾

El objetivo de este consenso es proponer estrategias y herramientas ágiles para el manejo óptimo de la ASD en esta población, teniendo en cuenta el elevado riesgo de contagio que existe entre los trabajadores de la salud, el trato humanitario que debemos brindar al paciente y su entorno familiar, pero en un contexto de falta de estrategias terapéuticas específicas contra el virus globalmente disponibles hasta el momento y una potencial falta de recursos sanitarios que podría ocurrir al saturarse el sistema de salud.⁽¹⁶⁾

MÉTODOS

El presente documento se realizó mediante el consenso de grupos nominales. El documento obtenido se basó en una revisión no sistemática de la evidencia científica, sumado al juicio y experiencia clínica del grupo de expertos participante y otros grupos en el resto del mundo.

Las búsquedas bibliográficas diseñadas por los autores se realizaron en la Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR), el Registro central Cochrane de ensayos controlados (CENTRAL), la Base de datos de resúmenes de revisiones de efectos (DARE), MEDLINE, EMBASE. La estrategia de búsqueda básica diseñada para Medline (PubMed) incluyó los siguientes términos. *Analgesia: (Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Critical Care[Mesh] OR Care, Critical OR Intensive Care[tiab] OR Care, Intensive[tiab]) AND (Analgesic[tiab] OR Analgesic*[tiab] OR Anodynes[tiab] OR Antinociceptive Agents[tiab]). Sedación: (Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Critical Care[Mesh] OR Care, Critical OR Intensive Care[tiab] OR Care, Intensive[tiab]) AND (Hypnotics and Sedatives[MeSH] OR Sedatives and Hypnotic*[tiab] OR Hypnotic*[tiab] OR Sedative*[tiab]). Delirium: (Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Critical Care[Mesh] OR Care, Critical OR Intensive Care[tiab] OR Care, Intensive[tiab]) AND (Delirium [MeSH] OR Delirium*[tiab]).*

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados y guías de práctica clínica. El Comité de Redacción incluyó médicos intensivistas, farmacéuticos y kinesiólogos que abordaron un protocolo para el manejo de la ASD en adultos con SDRA por COVID-19. Consideraremos las distintas etapas por las que atraviesa el paciente crítico, desde el abordaje inicial de la vía aérea, el periodo de ventilación mecánica abordado por fases y hasta el proceso de su

salida. Inicialmente para cada etapa, se analizaron las mencionadas fuentes de información bibliográfica y se establecieron recomendaciones.

Un grupo de expertos independientes conformó el Comité de Revisión. Este analizó el documento y las correcciones, que fueron discutidas nuevamente hasta alcanzar un consenso final.

RESULTADOS

Secuencia rápida de intubación orotraqueal en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19

Recomendamos la intubación orotraqueal (IOT) solo en adultos con COVID-19 y deterioro respiratorio moderado a grave, que presentan aumento de trabajo respiratorio con frecuencia respiratoria mayor de 30rpm y cociente presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) menor de 200 con FiO_2 superior al 50%. Se propone un algoritmo adaptado por miembros de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva para la intubación orotraqueal.

Varios centros de salud a nivel mundial han reportado que la mayoría de los pacientes con SDRA por COVID-19 han requerido intubación dentro de las primeras 24 horas de ser ingresados a la UCI, siendo menor a ocho horas en pacientes con factores de riesgo asociados, requiriendo períodos prolongados de ventilación mecánica de tres a cuatro semanas, y con muy alta mortalidad.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Por lo tanto, la decisión de intubar siempre debe efectuarse teniendo en cuenta estos desenlaces y habiendo evaluado la recuperabilidad potencial del paciente. El riesgo de aerosolización durante cualquier maniobra en la vía aérea es de alto a muy alto y obliga a utilizar siempre Equipo de Protección Personal de máxima protección (barbijo tipo N95, camisolín hidrorrepelente, guantes, protección ocular y máscara facial) siempre acompañado de una adecuada higiene de manos.^(20,21) Se recomienda utilizar fármacos de inicio de acción rápida para reducir la necesidad de ventilar con bolsa-válvula-máscara y el riesgo consecuente de generar aerosolización de las secreciones del paciente. El plan siempre debe incluir, y en el siguiente orden, analgesia, sedación y bloqueantes neuromusculares (BNM). Una alternativa es la utilización de ketamina, que posee efectos analgésicos y sedantes, donde se podría obviar la utilización de opioides. En la figura 2 se resume el protocolo que proponemos para esta maniobra, con un formato útil para utilizar como lista de cotejo al lado de la cama del paciente.⁽²²⁾

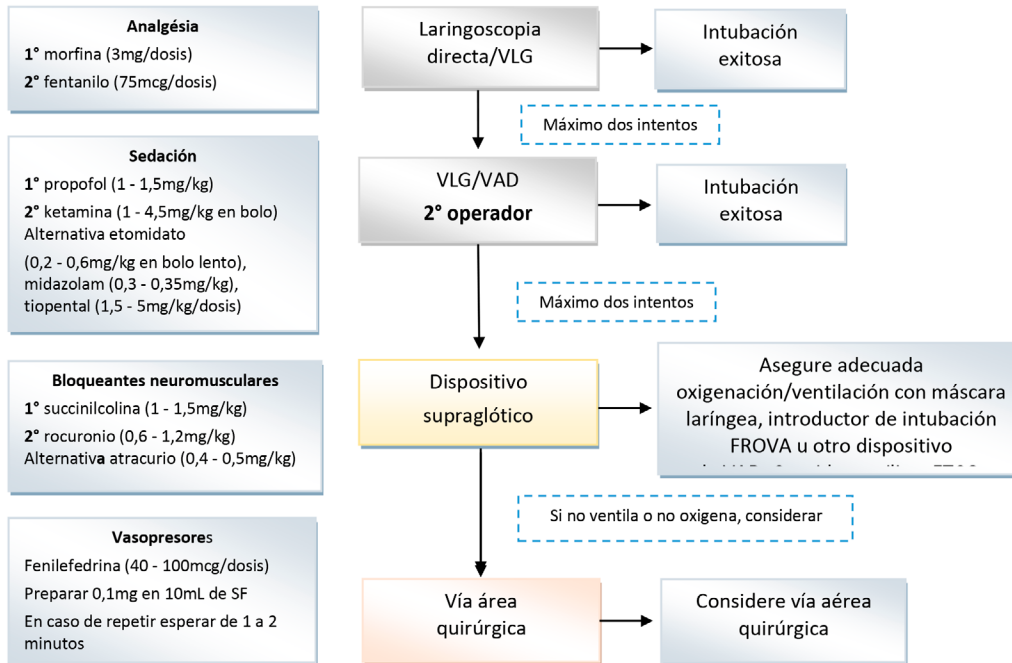


Figura 2 - Secuencia para la secuencia de intubación orotraqueal adaptado.⁽²²⁾
 SF - solución fisiológica 0,9%; VGL - videolaringoscopia; VAD - vía aérea difícil; ETCO₂ - dióxido de carbono espiratorio final.

Herramientas de evaluación y monitoreo

Dolor

Recomendamos utilizar sistemáticamente la escala de dolor conductual (BPS, su sigla del inglés Behavioral Pain Scale) o la herramienta de observación del dolor en cuidados críticos (CPOT - *Critical-Care Pain Observation Tool*) en adultos no comunicativos según la fase evolutiva del SDRA por COVID-19.

Recomendamos, independientemente de la fase evolutiva o profundidad de la sedación, alcanzar y mantener un objetivo de analgesia con valores para la escala de dolor conductual (BPS - *Behavioral Pain Scale*) < 5 o para CPOT < 3 en estos pacientes.

La mejor estrategia para lograr desenlaces clínicos relevantes en los pacientes y, a la vez preservar fármacos de primera línea, es cumplir con el paquete de medidas ABCDEF.⁽¹⁴⁾ La evaluación sistemática y periódica del dolor, agitación y *delirium* en adultos con SDRA por COVID-19 es la medida más eficaz, segura, rápida y barata para preservar fármacos. Es por eso que resaltamos su importancia en este documento de una forma ágil en nuestro idioma para tener al lado de la cama del paciente.

Según la capacidad de comunicación del paciente, se utilizarán escalas que busquen el reporte del dolor como la escala de calificación numérica (NRS - *numeric rating scale*) en pacientes comunicativos o escalas basadas en la observación de comportamientos asociados al dolor

BPS o CPOT en los que no pueden comunicarse.^(14,23) Sin embargo, ninguna puede ser aplicada a pacientes con sedación profunda, definida como una escala de sedación y agitación de Richmond (RASS - *Richmond Agitation Sedation Scale*) de -3 a -5, o bajo BNM. Lo que limita su empleo en adultos con SDRA moderado/grave por COVID-19.⁽¹⁵⁾ También, en estos casos recomendamos iniciar y mantener siempre una analgesia preventiva.

La herramienta BPS evalúa tres dominios de comportamiento: expresión facial, movimiento de miembros superiores y adaptación a la ventilación mecánica, y puede ser utilizada en pacientes con incapacidad para expresarse ante mayor profundidad de sedación (Figura 3).⁽²⁴⁾ Cada dominio de esta escala tiene un rango de puntuación de 1 a 4, con un total posible de 3 a 12.

Dominio	Descripción	Puntaje
Expresión facial	Relajado	1
	Parcialmente tensionado (ceño fruncido)	2
	Totalmente tensionado (cierre de párpados)	3
	Gesticulación	4
Miembros superiores	Sin movimiento	1
	Parcialmente flexionados	2
	Totalmente flexionados con flexión de dedos	3
	Retraídos permanentemente	4
Adaptación a la ventilación mecánica	Tolera movimiento	1
	Tose, pero tolera la ventilación la mayor parte del tiempo	2
	Lucha con el ventilador	3
	Imposible de controlar la ventilación	4

Figura 3 - Escala de dolor conductual.⁽²⁴⁾

El CPOT, en cambio, se basa en la puntuación de cuatro dominios de comportamiento: expresión facial; movimientos; sincronía con el ventilador (vocalización para pacientes con vía aérea expedita) y tensión muscular.⁽²⁵⁾ Cada dominio se puntúan de 0 al 2, con un total posible entre 0 y 8 (Figura 4). Como ventaja provee una puntuación de intensidad de las reacciones conductuales generadas por el paciente y no por la intensidad de dolor en sí mismo, también permite la valoración en pacientes que no pueden expresarse.

En caso de pacientes comunicativos se puede evaluar la presencia de dolor como respuesta a una pregunta simple (¿Tiene dolor? Si/No) o preguntado acerca de la intensidad de dolor otorgando con el número 0 en ausencia de dolor y 10 como máximo dolor imaginable. Ambas, tanto la NRS como la precepción subjetiva pueden utilizarse por igual.⁽²⁶⁾

Agitación o estado de conciencia

Recomendamos la utilización sistemática de la escala RASS en adultos por objetivos según la fase evolutiva del SDRA por COVID-19:

- Fase inicial o SDRA moderado/grave (sedación profunda): Objetivo de sedación RASS -4/-5. Ante la disponibilidad del electroencefalograma

procesado (EEGp), recomendamos siempre su utilización durante esta fase con objetivo de escala de índice bispectral (BIS[®] - *Bispectral Index Scale*) entre 40 y 60.

- Fase intermedia o SDRA leve (sedación superficial): Objetivo de sedación RASS 0 a -3. En estos niveles de sedación podría no ser necesario el uso de EEGp, de utilizarlo recomendamos un objetivo de BIS[®] de entre 60 y 80.
- Fase avanzada o destete (sedación superficial o ausencia de sedación): objetivo de sedación RASS 1 a -1.

Una revisión sistemática Cochrane con meta-análisis publicada en 2018 demostró que la implementación de protocolos de sedación en adultos e infantes en la UCI, no fue superior a la práctica de atención habitual para la mortalidad, duración de la ventilación y la estadía hospitalaria.⁽²⁷⁾ La falta de evidencia de alta calidad en apoyo a un protocolo específico condujo a enfoques basados en opiniones.⁽²⁸⁾ A pesar de ello, el monitoreo frecuente y constante del estado de conciencia con herramientas validadas, es el ideal en la UCI. Sin embargo, debido al alto riesgo de contagio de los trabajadores de salud y la usual necesidad de sedación profunda para los pacientes

Indicador	Descripción	Puntaje	
Expresión facial	No se observa tensión muscular	Relajado y neutral	0
	Presencia de fruncir el ceño, bajar las cejas, tensar la órbita, y contracción del elevador	Tenso	1
	Todos los movimientos faciales anteriores más párpado bien cerrado	Hace muecas	2
Movimiento del cuerpo	No se mueve en absoluto (no necesariamente significa ausencia de dolor)	Ausencia de movimientos	0
	Movimientos lentos y cautelosos, tocar o frotar el sitio del dolor y buscar atención a través movimientos	Protección	1
	Tirando del tubo, intentando sentarse, moviéndose extremidades / golpes, no seguir órdenes, golpear en el personal, y tratando de salir de la cama	Inquieto	2
Tensión muscular	Sin resistencia a los movimientos pasivos	Relajado	0
Evaluación de las extremidades superiores por flexión y extensión pasiva	Resistencia a los movimientos pasivos	Tenso y rígido	1
	Fuerte resistencia a movimientos pasivos e incapacidad para completarlos	Muy tenso o rígido	2
Conformidad con el ventilador (paciente intubado) Excluye el siguiente indicador	Alarmas no activadas, ventilación fácil	Tolerancia al ventilador o el movimiento	0
	Las alarmas se detienen espontáneamente	Tosiendo, pero tolerando	1
	Asincronía: bloqueo de ventilación y alarmas frecuentes activadas	Lucha contra el ventilador	2
Vocalización (paciente extubado) Excluye el anterior indicador	Hablar en tono normal o sin sonido	Habla en tono normal o sin sonido	0
	Suspirando y gimiendo	Suspirando y gimiendo	1
	Llorando y sollozando	Llorando y sollozando	2
Total (rango)			0 - 8

Figura 4 - Herramienta de observación del dolor en cuidados críticos.⁽²⁵⁾

con infección por COVID-19, esta tarea se dificulta. Proponemos utilizar herramientas validadas dependiendo de la fase clínica del paciente, y teniendo en cuenta los objetivos de sedación y el requerimiento de BNM. A través de RASS (Figura 5) se puede hacer una valoración subjetiva con diez posibles valores, correspondiendo los valores positivos a distintos niveles de agitación y los negativos a los de sedación.^(29,30)

Descripción	Valor	
Combativo, violento, peligroso para la persona	+4	
Muy agitado. Se retira tubos o catéteres. Agresivo	+3	
Agitado. Movimientos sin propósito. Asincronía paciente-ventilador	+2	
Inquieto, ansioso (movimiento no agresivo)	+1	
Alerta y calmado	0	
"Sr/a abra los ojos, mireme" en tono de voz suave	Abre los ojos al llamado con contacto visual > 10 segundos	-1
	Abre los ojos al llamado con contacto visual < 10 segundos	-2
	Movimiento o apertura ocular al llamado sin contacto visual	-3
Frotar suavemente el esternón o el hombro	Apertura ocular o movimiento al estímulo físico	-4
	No responde a estímulo verbal ni físico	-5

Figura 5 - Escala de sedación y agitación de Richmond.⁽²⁹⁾

La evaluación objetiva a través de monitores de EEGp se basa en medir la actividad eléctrica cerebral en 2 o 4 derivaciones, estimando así la profundidad anestésica.⁽³¹⁾ Según su disponibilidad, se propone su uso únicamente en pacientes con sedación profunda (RASS -4/-5) donde la evaluación clínica no es posible. Para su utilización se recomienda asegurar que los electrodos estén adecuadamente colocados, dejar pasar al menos 3 - 5 minutos para lograr una señal estable, evaluar la presencia de artefactos, y evaluar la calidad de señal, la actividad del electromiograma, el nivel de sedación (en el monitor BIS[®] y en el CoNoxTM el objetivo será entre 40 y 60, a más bajo sedación más profunda), tasa de supresión (lo más cercana a 0 posible) y la onda de EEG para confirmar que sea congruente con la lectura del valor aislado. Recomendamos revisar las recomendaciones del *International Consortium for EEG Training of Anesthesia Practitioners*. También se destaca la escala de sedación y agitación (SAS - *Sedation-Agitation Scale*) que consta de una valoración subjetiva con siete posibles valores, tres niveles de agitación y tres niveles de sedación, donde el valor 4 corresponde al paciente alerta y calmado. A diferencia del RASS, evalúa la respuesta ante estímulos dolorosos.⁽³²⁾ Finalmente, la evaluación subjetiva también permitiría valorar la respuesta del paciente ante diversos estímulos: auditivos, táctiles o dolorosos, sin embargo, no pueden ser utilizadas cuando el paciente se encuentra bajo los efectos de BNM.

Bloqueo neuromuscular

Recomendamos la utilización de valoración clínica e idealmente complementar, según disponibilidad, con un monitoreo objetivo por estimulación nerviosa transcutánea por tren de cuatro (TOF - *train of four*) en adultos SDRA moderado/grave por COVID-19.

Si bien no se cuenta con una escala para evaluar el nivel de bloqueo neuromuscular, las guías de práctica clínica para el uso sostenido de BNM sugieren guiar la titulación de estos fármacos en base al efecto clínico deseado.⁽³³⁻³⁵⁾ En el caso de los pacientes con SDRA, con sincronía con la ventilación mecánica y ausencia de tos ante la aspiración, de tener disponibilidad, recomendamos el monitoreo objetivo de la profundidad de sedación (EEGp). El TOF consiste en entregar cuatro impulsos eléctricos supramáximos a un nervio periférico y evaluar el reclutamiento del músculo.^(33,35) Los nervios utilizados habitualmente son la rama temporal del nervio facial, observando la respuesta en el orbicular de los párpados o el nervio cubital, observando la respuesta en el aductor del pulgar. El puntaje posible es de 0 a 4, indicando un bloqueo apropiado un valor de 0 a 2.⁽³³⁾ La valoración de esta herramienta se debe complementar siempre con la valoración clínica. Finalmente, se recuerda que si el paciente se encuentra con BNM se pierde la capacidad de valoración de las escalas subjetivas y conductuales de sedación y analgesia.

Delirium

Recomendamos evaluar la presencia de *delirium* con la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU - *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*), en adultos según la fase evolutiva del SDRA por COVID-19.

El CAM-ICU evalúa los cuatro síntomas cardinales del *delirium*: alteración del estado de conciencia de inicio agudo o curso fluctuante que cursa con inatención y desorganización del pensamiento (Figura 6).⁽³⁶⁻³⁸⁾

Alternativamente, también se destaca la lista de verificación de detección de *delirium* de cuidados intensivos (ICDSC - *Intensive Care Delirium Screening Checklist*) que consiste en una lista de ocho dominios basados en la definición de *delirium* del IV manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la *American Psychiatric Association* (DSM-IV).^(36,39) Tiene en cuenta más manifestaciones y permite mejor caracterización del *delirium* subclínico, aunque algunos puntos evaluados no tienen clara definición operativa. Cada dominio consigue una puntuación de 1 si el paciente cumple claramente con los criterios definidos

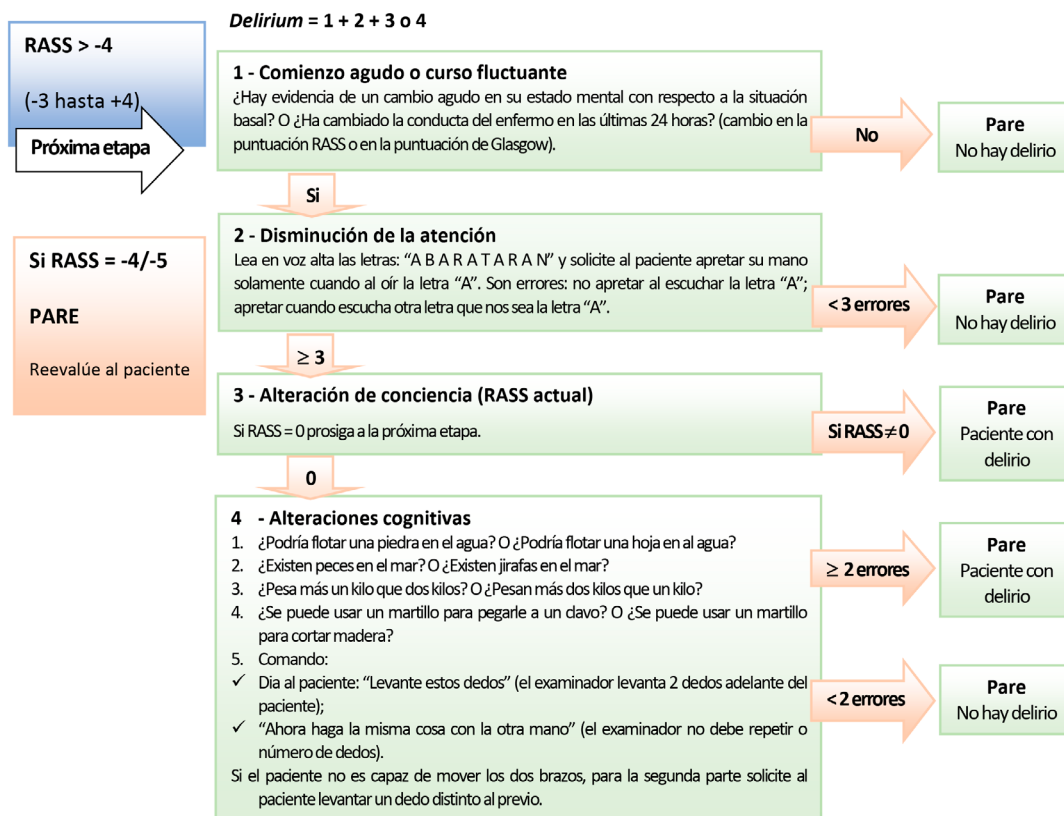


Figura 6 - Evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos.^[38]

en las instrucciones de puntuación, mientras que se da una puntuación de 0 si no hay manifestación o no se puede puntuar. El diagnóstico de *delirium* se realiza con una puntuación total mayor a 4 y la evaluación clínica.^(36,39)

COVID-19 en contexto de desabastecimiento

General

Recomendamos utilizar fármacos en infusión continua, en lugar de su administración intermitente, para disminuir la cantidad de ingresos a la habitación y el riesgo de contagio del personal tratante del adulto con SDRA por COVID-19.

Recomendamos desarrollar y adoptar estrategias para conservar los fármacos de elección cuando sea posible.

Recomendamos revisar y ponderar con el Servicio de Farmacia los potenciales efectos clínicos de las posibles interacciones farmacológicas entre los fármacos para la analgesación y *delirium*, y los experimentales recomendados en la actualidad para el tratamiento de sostén de los pacientes con COVID-19.

El primer paso antes de iniciar la infusión de fármacos para la analgesación, es valorar los factores de riesgos

propios del paciente y externas que pueden alterar la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. Los adultos mayores suelen tener menos tejido muscular, disfunción de órganos que podría llevar a una disminución del metabolismo y excreción de fármacos con riesgo de acumulación de fármacos, mientras que los jóvenes no.^(40,41) Antecedentes de abuso de drogas ilícitas, opioides, antipsicóticos, benzodiazepinas o alcohol, disminuyen la afinidad de los fármacos a sus receptores con la consecuente falta de eficacia a dosis normales. En pacientes con elevado índice de masa corporal, los fármacos lipofílicos en infusión continua como el propofol, traerán un riesgo de acumulación y prolongación de los efectos deseados y no deseados. Existen también, factores propios de la práctica clínica que pueden conllevar cambios en la elección del fármaco y ajustes de dosis, como la interacción entre fármacos administrados, la adaptación al ventilador por parte del paciente que pueden llevar a un aumento de la agitación y la consecuente profundización de la sedación, dependencia a vasopresores debido a la hipotensión causada por los fármacos de sedoanalgesia, etc.^(15,28,42)

Además del aislamiento estricto, el riesgo de transmisión debido a la exposición a secreciones y la aerosolización

exige un enfoque agresivo para la sedación y el manejo del dolor para prevenir la agitación repentina incontrolada y/o la auto-extubación. Una revisión reportó que la tasa de extubación no planificada informada en diferentes ensayos de sedación fue de hasta un 12%, siendo inaceptablemente alta en este contexto.⁽²⁸⁾ Un aspecto a priorizar para el manejo de adulto con SDRA por COVID-19 es la utilización de fármacos en infusión continua, en lugar de su administración intermitente (algo propuesto en fármacos como la morfina, lorazepam, diazepam, etc.), ya que estaremos disminuyendo la cantidad de ingresos a la habitación y el consecuente aumento del riesgo de contagio de los trabajadores de salud. Una limitante para la preparación de las infusiones para infusiones prolongadas es la evidencia relativa a la clase de diluyentes, diluciones máximas, tipo de materiales del envase y condiciones ambientales. La mayoría de las veces estas condiciones alteran la estabilidad química y microbiológica de las diluciones y limita que podamos confeccionar infusiones que duren mucho tiempo, aumentando así el cambio de las infusiones y el contacto con el paciente. Todos estos aspectos fueron tenidos en cuenta en las recomendaciones para la dilución y administración de fármacos de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) para el Ministerio de Salud de la Nación: <https://www.slideshare.net/SociedadArgentinadeT/covid19-dilucion-administracion-analgesicos-sedantes-bloqueantes>

Debido al posible desabastecimiento de fármacos de elección, generalmente de alto costo e importados, durante la pandemia es imperante recordar y adoptar estrategias de ahorro de fármacos teniendo siempre como referencia el paquete de medidas ABCDEF y evitando el acopio innecesario de fármacos en las salas para que el Servicio de Farmacia haga una gestión del recurso basado en un perfil de consumo real.^(14,43) Otro aspecto no menor son las posibles consecuencias clínicas de la interacción entre los fármacos utilizados para la analgesia y *delirium*, y los fármacos experimentales recomendados hoy en día para el tratamiento de sostén para COVID-19.⁽⁴⁴⁾

Analgesia

Recomendamos mantener una estrategia de analgesia primero, evaluando siempre la presencia de dolor y su tratamiento, antes de la administración o aumento de sedantes en el adulto con SDRA por COVID-19.

Recomendamos la utilización de opioides para el tratamiento del dolor en el adulto con SDRA por COVID-19, independientemente de su fase evolutiva. Siempre que se pueda, recomendamos valorar la implementación de estrategias para el ahorro de opioides de elección.

Primea línea: Fentanilo

Segunda línea: Morfina

Alternativa: Remifentanilo (priorizar en la fase de recuperación)

Un pilar del abordaje será mantener una estrategia de analgesia primero, evaluando siempre la presencia de dolor y su tratamiento, antes de la administración o aumento de sedantes.⁽³⁵⁾ Los opioides siguen siendo el grupo farmacológico que ha demostrado mayor efectividad y seguridad para el tratamiento del dolor en pacientes bajo ventilación mecánica, siendo las alternativas intravenosas las de elección.⁽¹⁵⁾ Un aspecto clínico importante a destacar para el fentanilo y morfina, es su muy bien documentada interacción farmacológica a nivel del metabolismo hepático con benzodiazepinas (midazolam y lorazepam), dexmedetomidina y propofol, que puede resultar en depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda (Tabla 1). También existe evidencia clínicamente relevante para la interacción entre remifentanilo y benzodiazepinas, dexmedetomidina y propofol que llevaría a episodios de hipoventilación, obstrucción de las vías respiratorias, desaturación o apnea.⁽⁴⁵⁾ Si bien esto no conduce a contraindicar su utilización conjunta, es sumamente importante ajustar siempre a dosis mínimas efectivas de los sedantes y opioides, a través de una evaluación permanente de los objetivos personalizados propuestos para la analgesia del paciente.

El fentanilo es el fármaco más utilizado en nuestro contexto, como en el resto del mundo, con un perfil farmacocinético, contraindicaciones y eventos adversos conocidos.⁽⁴⁶⁾ Se debe tener un especial cuidado cuando se lo utiliza en infusión continua y prolongada, debido a su acumulación principalmente en insuficiencia hepática severa, es por eso que debemos tratar de evaluar el dolor y ajustar periódicamente la velocidad de infusión para conseguir la menor dosis efectiva en estos.^(15,45)

La morfina suele utilizarse en menor medida en pacientes bajo ventilación mecánica debido a su menor potencia, peor perfil farmacocinético y más eventos adversos frente a fentanilo; sin embargo, es una alternativa económica y conocida cuando el fentanilo no sea adecuado o exista desabastecimiento.⁽⁴³⁾ Uno de sus metabolitos activos, morfina 6-glucurónido, suele acumularse en pacientes con falla renal y hepática, por lo que debemos ajustar la dosis o evaluar suspender la infusión periódicamente en estas poblaciones, también su administración está frecuentemente asociada a episodios de hipotensión y liberación de histamina.^(42,45,46) En la fase intermedia o SDRA leve puede valorarse la administración de morfina intermitente en bolos.

Tabla 1 - Dosis, eventos adversos e interacciones de los fármacos para analgesia propuestos

Fármaco	Diluciones Concentraciones estables/diluyentes compatibles	Dosis inicial y mantenimiento en infusión	Ajuste de dosis	Precauciones/interacciones con tratamiento COVID-19/eventos adversos serios
Fentanilo ampolla 250mcg/5mL	CE: en SF maximo 20mcg/mL (en PVC o PP) En DX5% 5mcg/mL (en PVC o PP) Puro (en envases de PVC o PP) Ejemplo: 10 ampollas (2500mcg) + 100mL de SF (volumen final 150mL)	Dosis inicial: 1mcg/kg Mantenimiento: IC 0,7 - 2,5mcg/kg/hora No superar 10mcg/kg/hora	IH severa: usar alternativa o dosis menor efectiva	Eventos adversos: hipotensión - liberación de histamina - depresión respiratoria Interacciones: LPV/r: potencial interacción, riesgo de acumulación. Usar dosis mínima efectiva
Remifentanilo frasco ampolla 5mg	Reconstituir el FA con 5mL de AD CE: en SF/DX5% 5 - 20 mcg/mL Maximo restricción de volumen: 400mcg/mL ¡Atención! En RL solo es estable por 4 horas Ejemplo: 2 frascos ampollas + 100mL de SF (volumen final 110 mL)	Dosis inicial: no aplica Mantenimiento: IC 0,5 - 15mcg/kg/hora	IR o IH: sin ajustes	Eventos adversos: hiperalgesia en discontinuación. Hipotensión, depresión respiratoria Interacciones: no interacciona
Morfina ampolla 10mg/1mL	CE: en SF 0,14 - 1,5mg/mL Maximo 2,5mg/mL En DX5% 0,1 - 1mg/mL Ejemplo: 10 ampollas (100mg) + 100mL de SF (volumen final 110mL)	Dosis inicial: 0,05 - 0,1mg/ kg Mantenimiento: IC 0,07 a 0,5mg/kg/hora	IR: riesgo de acumulación Ajuste: FG > 50mL/minuto: 0,02 - 0,15mg/kg IV c/4 horas; FG 20 - 50mL/minuto: 75% de la dosis; FG: 10 - 20mL/minuto: 50% de la dosis IH: desaconsejada, riesgo de encefalopatía hepática	Eventos adversos: hipotensión - liberación de histamina Interacciones: LPV/r: interacción moderada, podrían verse disminuidos los niveles de morfina por lo que implica riesgo de síndrome de abstinencia

CE - concentración estable por 24 horas; SF - solución fisiológica 0,9%; DX5% - dextrosa 5%; RL - ringer lactato; IH - insuficiencia hepática; AD - agua destilada; IR - insuficiencia renal; FG - filtrado glomerular; IC - infusión continua; PRIS - síndrome relacionado a la infusión de propofol; FC - frecuencia cardiaca; PP - polipropileno; PE - polietileno; PVC - cloruro de polivinilo; LPV/r - lopinavir/ritonavir; HCO - hidroxicloquina; NA - no aplica.

Sin que existan muchas otras alternativas en nuestro contexto, el remifentanilo tiene la ventaja de tener un inicio de acción rápida, tiene poca acumulación y no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, sin embargo, su alto costo y variable disponibilidad en nuestras UCI, su rápido curso por el organismo debido a su farmacocinética y eventos adversos como hipotensión, depresión respiratoria y la hiperalgesia ante la discontinuación de su administración, lo hacen una estrategia menos atractiva en pacientes con SDRA por COVID-19.^(45,47) Por esto, no es recomendable utilizar el remifentanilo como único agente o en altas dosis.^(45,48) Cuando sea posible, su utilización debe reservarse para las fases de recuperación cuando se recomienda una sedación más superficial o por periodos breves.

Dado el posible desabastecimiento de fármacos de elección durante la pandemia, una estrategia que debemos siempre valorar e intentar implementar en fases de sedación superficial o de recuperación, junto con el paquete de medidas ABCDEF, es la combinación de fármacos no opioides para ir reduciendo las dosis de los opioides de elección. La combinación de fármacos para el dolor con diferentes mecanismos de acción, como en la analgesia multimodal, tiene su importancia en el efecto sinérgico de éstos y en la reducción de los eventos adversos comunes de los opioides.⁽⁴²⁾ Sin embargo, su utilización se reduce al manejo del dolor posoperatorio y del cáncer, no existiendo hasta el momento

evidencia de buena calidad que nos permita utilizarlo de forma rutinaria en las UCI.^(15,42,49) En la tabla 2 encontrará los fármacos no opioides más comúnmente empleados en la UCI en caso que decida implementar esta estrategia.

La combinación de opioides por vía intravenosa y oral habría demostrado menores requerimientos de medicación intravenosa y menores tiempo de destete en pacientes críticos, aunque se necesita mejor evidencia para poder hacer una recomendación a favor.⁽⁵⁰⁾ La principal barrera para el empleo opioides por vía oral en las UCI es la alteración de su biodisponibilidad debido a la disminución de la absorción en pacientes críticos por esta vía.

Sedación

Recomendamos utilizar esquemas de sedación dinámicos y secuenciales ajustándose a la necesidad del adulto con SDRA por COVID-19 tratando de evitar la sobredosificación.

Recomendamos aplicar “vacaciones” o interrupciones diarias de la sedación adulto con SDRA por COVID-19 solo en condiciones clínicas precisas del paciente y donde este asegurado la correcta protección del equipo de salud.

Recomendamos utilizar un esquema de tratamiento farmacológico para la sedación según objetivos y fases evolutivas del adulto con SDRA por COVID-19 que comprenda:

Fase inicial o SDRA moderado/grave (sedación profunda)

Tabla 2 - Dosis, eventos adversos e interacciones de los fármacos para analgesia multimodal

Fármaco	Diluciones Concentraciones estables/diluyentes compatibles	Dosis inicial y mantenimiento en infusión	Ajuste de dosis	Precauciones/interacciones con tratamiento COVID-19/eventos adversos serios
Paracetamol frasco ampolla 10mg/mL	Compatible con SF y DX5% CE: 1mg/mL (utilizar inmediatamente) Se puede administrar directamente sin dilución previa	Mantenimiento: 650mg cada 4 horas - 1000mg cada 6 horas Dosis máxima ≤ 4000mg/día	IH: contraindicado en pacientes con IH severa IR: CrCl ≤ 30mL/minuto Considerar un aumento del intervalo entre dosis y una disminución de la dosis	Eventos adversos: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, insomnio Interacciones: no interacciona
Ketamina frasco ampolla 500mg/10mL	CE: en SF 1mg/mL (diluir 500mg en 500mL)	Dosis inicial: 0.1 - 0.5mg/kg Recomendada: 0,15mg/kg Mantenimiento: IC 0,1 - 0,4mg/kg/hora No superar 2mg/kg/hora	IR o IH: no requiere ajuste	Eventos adversos: síntomas psiquiátricos (alucinaciones); depresión respiratoria; hipotensión. Interacciones: LPV/r: potencial interacción, riesgo de acumulación. Usar dosis mínima efectiva
Dexmedetomidina frasco ampolla 200mcg/2mL	CE: en SF 4mcg/mL Ejemplo: 2 frascos ampollas en 100mL de SF (volumen final 104mL)	Mantenimiento: IC 0,2 - 0,7mcg/kg/hora Recomendación de uso por 24 horas	IH: utilizar 0,2 - 0,7mcg/kg/hora	Eventos adversos: bradicardia e hipotensión Interacción moderada con LPV/r (monitoreo) y con HCQ vigilar el intervalo QT
Ketorolac ampolla 30mg/mL	CE: en SF 0,3 - 0,6mg/mL (en envases de PVC) En RL y DX5% 0,6mg/mL (en envases de PVC).	Dosis inicial: 30mg, luego 15 -30mg cada 6 horas por 5 días Dosis máxima: 120mg/día por 5 días Bolo IV directo, administrar en no menos de 15 segundos	IR: 15mg cada 6 horas Dosis máxima: 60mg/día	Eventos adversos: hipertensión, edema, reacciones adversas dermatológicas Interacciones: No interacciona
Diclofenac ampolla 75mg/3mL	IC: mezclar 100mL - 500mL de SF o DX5% con una solución inyectable de bicarbonato sódico (0,5mL de solución al 8,4% ó 1mL de solución al 4,2%) Infusión intermitente: mezclar una ampolla con 50mL de SF	Mantenimiento: 75mg cada 12 horas Dosis máxima recomendada: 150mg/día	IH y IR severa: no esta recomendado su uso	Eventos adversos: falla renal, edema, paro cardiaco, reacciones dermatológicas Interacciones: poco probable con dexametasona e hidrocortisona
Tramadol ampolla 50mg/mL	CE: en SF y DX5% 0,4 - 0,5mg/mL (PVC) En RL CE de 0,4mg/mL (PVC)	Mantenimiento: 50 - 100mg cada 6 horas	IR: CrCl < 30mL/minuto. Aumentar el intervalo de dosificación a cada 12 horas Dosis máxima: 200mg/día CrCl < 10mL/minuto: 50mg cada 12 horas IH severa: 50mg cada 12 horas	Eventos adversos: reacciones dermatológicas y gastrointestinales Interacciones: potencial con LPV/r y con HCQ vigilar el intervalo QT
Carbamazepina comprimido 200mg	NA	Dosis inicial: 50 - 100mg Mantenimiento: 100 - 200mg cada 4 - 6 horas Dosis máxima: 1200mg/día	IH y IR severa: no esta recomendado su uso	Eventos adversos: reacciones dermatológicas y gastrointestinales, hipotensión, bloqueo auriculo ventricular Interacciones: no administrar con LPV/r y HCQ Probable interacción con dexametasona e hidrocortisona, ivermectina y menos probable con remdesivir
Gabapentina comprimido 100, 300, 600mg	NA	Dosis inicial: 100mg cada 8 horas Mantenimiento: 900 - 3600mg 3 veces al día	IR: CrCl 30 - 59 mL/minuto: 400 - 1400mg/día 2 veces al día CrCl 15 - 29mL/minuto 200 - 700mg/día una vez al día CrCl 15mL/minuto: 100 - 300mg/día CrCl < 15mL/minuto ajustar la dosis en proporción a la dosis para un CrCl de 15mL/minuto	Eventos adversos: reacciones dermatológicas y gastrointestinales, mareos, somnolencia Interacciones: no interacciona
Pregabalina comprimido 25,50,75,150,300mg	NA	Dosis inicial: 75 - 150mg Mantenimiento: 150 a 600mg/día 2 veces al día Dosis habitual: 300 - 600mg/día	IR: CrCl 30 - 60mL/minuto: 75 a 300mg/día en 2 o 3 dosis divididas CrCl 15 - 30mL/minuto 25 -150mg/día una o dos veces al día CrCl menor a 15mL/minuto 25 - 50mg una vez al día	Eventos adversos: puede causar exceso de sedación e hipotensión. Interacciones: No interacciona

CE - concentración estable por 24 horas; SF - solución fisiológica 0,9%; DX5% - dextrosa 5%; RL - ringer lactato; IH - insuficiencia hepática; IR - insuficiencia renal; FG - filtrado glomerular; IC - infusión continua; PRIS - síndrome relacionado a la infusión de propofol; FC - frecuencia cardiaca; PP - polipropileno; PE - polietileno; PVC - cloruro de polivinilo; LPV/r - lopinavir/ritonavir; HCQ - hidrocloroquina; NA - no aplica; CrCl - creatinine clearance.

Primea línea: Midazolam

Segunda línea: Propofol

Alternativa: Benzodicepinas (Lorazepam y Diazepam) y Ketamina.

Fase intermedia o SDRA leve (sedación superficial) y fase avanzada o de destete (sedación superficial o ausencia de sedación)

Primea línea: Propofol

Segunda línea: Dexmedetomidina

Alternativa: benzodicepinas (Midazolam, Lorazepam y Diazepam) y Clonidina

Los cuadros graves de COVID-19 que ingresan a la UCI, cursan en su mayoría con cuadros de hipoxemia severa y/o SDRA con requerimiento de ventilación mecánica, sedación profunda y a veces BNM.^(11,51-53) El desafío es mantener una sedación profunda estrictamente cuando es necesario y, a la vez, identificar el momento más precoz en que pueda iniciarse una sedación superficial. Es importante reconocer los beneficios de evitar la sedación profunda y por tiempo prolongado, junto a los beneficios de una sedación superficial con participación activa del entorno familiar, a pesar de no poder siempre implementarlo durante la pandemia debido al riesgo de la exposición y contagio.^(36,54,55) Por ejemplo, y a pesar de su probado beneficio, en estos pacientes es difícil y potencialmente riesgosa la aplicación de “vacaciones” o interrupciones diarias de la sedación. Debido a esto, hay que tener especial cuidado y priorizar siempre la protección del equipo de salud, aun cuando vaya en detrimento de esta estrategia.⁽⁵⁶⁾ Para realizar la prueba de interrupción de la sedación, y así evaluar la sedación superficial, recomendamos que se cumplan todos los siguientes criterios: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 175\text{mmHg}$, presión de final de espiración positiva (PEEP - *positive end-expiratory pressure*) menor a $10\text{cmH}_2\text{O}$, $\text{FiO}_2 < 50\%$, decúbito supino al menos por 4 horas, estar libre de convulsiones y abstinencia, libre de BNM al menos por 2 horas, y encontrarse sin oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO - *extracorporeal membrane oxygenation*).⁽²²⁾ Ante el potencial desabastecimiento de algunos fármacos para la sedación, y siendo la media de días de ventilación mecánica en pacientes con cuadros graves de COVID-19 de 7 a 12 días, recomendamos utilizar esquemas dinámicos y secuenciales ajustándose a la necesidad del paciente tratando de evitar la sobrededación.^(43,51)

Fase inicial

Si bien las guías actuales de ASD en condiciones habituales priorizan el uso de fármacos sedantes de vida media corta, farmacocinética bicompartimental y no benzodicepínicos.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, en este escenario y por lo antedicho, podemos priorizar fármacos de mayor vida

media (midazolam, lorazepam, etc.) siempre ajustando a dosis mínimas efectivas, con menores costos y amplia disponibilidad en nuestras UCI en los periodos iniciales de la ventilación mecánica (Tabla 3). La infusión continua de ketamina en combinación, dentro de las estrategias de sedación profunda, puede ser de ayuda en pacientes refractarios al tratamiento habitual y a disminuir los requerimientos de fármacos para la analgosedación.^(57,58) Una revisión sistemática con meta-análisis reciente reportó que la utilización de ketamina en adyuvancia, en esquemas de analgosedación para pacientes ventilados, reduciría el requerimiento de propofol; sin embargo, existiría incertidumbre sobre sus beneficios para los resultados clínicos, la tolerancia y el perfil de seguridad.⁽⁵⁹⁾

El diazepam tiene una vida media larga y metabolismo hepático casi exclusivo, que genera metabolitos activos que tienen un riesgo muy alto de acumularse en disfunción renal.⁽⁴⁵⁾ Al igual que el lorazepam, se deben administrar en infusión lenta, son propensas a causar *delirium* y poseen un excipiente (propilenglicol) que se acumula en falla renal pudiendo ser muy tóxico con acidosis metabólica y daño renal. No existe evidencia de buena calidad sobre su infusión continua para pacientes críticos, por lo que su utilización debe quedar exclusivamente supeditada al desabastecimiento de los fármacos habituales y evitando infusiones muy prolongadas.^(45,58) Finalmente, el riesgo de sobrededación es extremo con estos fármacos, por lo que su dosificación y monitorización deberá ser evaluada de forma estricta.

Fase intermedia y avanzada

En las fases de recuperación, con sedación más superficial, sin la necesidad de BNM y de sesiones de prono, podemos priorizar fármacos de farmacocinética más favorable, con menor vida media, menor acumulación (propofol y dexmedetomidina).^(42,60) Si la situación hemodinámica lo permite, la utilización de propofol solo o combinado con benzodicepinas (generalmente midazolam) ha demostrado menos tiempo de estadía en la UCI y menos incidencia de *delirium* que las benzodicepinas solas. Sin embargo, para la infusión continua de propofol es necesario tener un monitoreo constante debido al riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, hipertrigliceridemia y, en periodos prolongados de infusión y dosis máxima, la aparición del Síndrome de Infusión por Propofol (PRIS - *Propofol Infusion Syndrome*).^(45,61)

La combinación de dexmedetomidina con otros fármacos para la analgosedación, ha demostrado reducir la dosis de midazolam, propofol y opioides.⁽⁶²⁾ Su utilización también podría estar asociado a beneficios como menores tiempos de estadía en la UCI e incidencia de *delirium* que el propofol, mientras que en pacientes con ventilación

Tabla 3 - Dosis, eventos adversos e interacciones de los fármacos para sedación propuestos

Fármaco	Diluciones Concentraciones estables/diluyentes compatibles	Dosis inicial y mantenimiento en infusión	Ajuste de dosis	Precauciones/interacciones con tratamiento COVID 19/eventos adversos serios
Midazolam ampolla 5mg/mL	CE: 0,035 - 1mg/mL en envases de PCV y hasta 2mg/mL en envases de PP para SF y DX5% No es compatible con RL. Se puede administrar puro Ejemplo: 8 ampollas (120mg) + 100mL de SF (volumen final 124mL)	Dosis inicial 0,01 - 0,05mg/kg Mantenimiento: IC 0,02 - 0,1mg/kg/hora No superar 0,2mg/kg/hora	IR: empezar con la menor dosis efectiva CrCl < 10mL/minuto reducir 50% la dosis IH: Child-pug B-C no se recomienda utilizar en infusión continua	Eventos adversos: depresión respiratoria-hipotensión. Interacciones: LPV/r: Interacción potencial Monitoreo estrecho. Usar dosis mínima efectiva
Lorazepam ampolla 4mg/mL	Estabilidad de la solución dificultosa Proteger de la luz CE: en DX5% 1 - 2mg/mL (en poliolefinas o PVC) En SF 1mg/mL en PP; 0,04mg/mL en PVC; 0,1 y 0,038mg/mL en PE En RL: 0,1mg/mL en PE Ejemplo: 10 ampollas (40mg) + 30mL DX5% (volumen final 40mL)	Dosis inicial 0,02 - 0,04mg/kg (≤ 2mg) Mantenimiento: IC 0,01 - 0,1mg/kg/hora Velocidad de infusión ≤10mg/hora	IR o IH severas: usar alternativa Riesgo de acumulación del excipiente	Precauciones: riesgo de acumulación de excipiente tóxico (propilenglicol) en falla renal, limitar la infusión Eventos adversos: depresión respiratoria- Hipotensión Interacciones: no interacciona
Diazepam ampolla 10mg/2mL	Estabilidad de la solución dificultosa Proteger de la luz SF 0,01mg/mL, 0,05mg/mL, 0,08mg/mL y 0,2mg/mL; DX5%: 0,04mg/mL y 0,2mg/mL Diluciones compatibles en envases de PE y vidrio Compatible con RL en envases de vidrio CE 0,05mg/mL	Dosis inicial: 5 - 10mg Mantenimiento: 0,03 - 0,1mg/kg cada 0,5 - 6 horas IC: 0,05 - 0,2mg/kg/hora	IR o IH: no requiere un ajuste específico, monitoreo estricto por riesgo de acumulación del excipiente	Precauciones: acumulación del excipiente propilenglicol pudiendo generar toxicidad Monitorización estricta, riesgo de sobredosificación. Eventos adversos: depresión respiratoria Interacciones: Potencial con LPV/r
Propofol ampolla 200mg/20mL (1%)	Colocar las ampollas en una bolsa vacía del PP o PVC Estabilidad 6 horas Ejemplo: 4 ampollas (800mg) en envase vacío (volumen final 80mL)	Dosis inicial 5 µg/kg/minuto Solo si no es probable hipotensión Mantenimiento: IC 0,3 - 3mg/kg/hora No superar 4,5mg/kg/hora	IR o IH: utilizar dosis más bajas 0,3 - 2,4mg/kg/hora	Precauciones: riesgo de acumulación en infusiones prolongadas. Usar dosis mínima efectiva. Eventos adversos: depresión respiratoria, hipotensión, hipertrigliceridemia. Riesgo de PRIS, aumenta con dosis mayores a 3mg/kg/h. Monitoreo estrecho. Interacciones: potencial con LPV/r y con HCQ vigilar el intervalo QT
Propofol frasco ampolla 1000mg/50mL (2%)	Utilizar directamente el frasco ampolla sin trasvasar/diluir. Una vez abierto, estabilidad de 12 horas			
Dexmedetomidina frasco ampolla 200mcg/2mL	CE: en SF 4mcg/mL Ejemplo: 2 frascos ampollas + 100mL de SF (volumen final 104mL)	Dosis inicial: (desaconsejada) 0,5mcg/kg en 15 minutos - estricto monitoreo de FC Mantenimiento: IC 0,2 - 1,4mcg/kg/hora	IH: monitoreo, utilizar dosis menores 0,2 - 0,7mg/kg/hora	Eventos adversos: bradicardia e hipotensión Interacciones: potencial con LPV/r y con HCQ vigilar el intervalo QT
Clonidina ampolla 150mcg/mL	Proteger de la luz CE: 9mcg/mL en SF Ejemplo: 6 ampollas + 100mL de SF (volumen final 106mL)	Bolo: 0,5 mcg/kg (solo en pacientes hemodinamicamente estables) Mantenimiento: IC 0,5 -2mcg/kg/hora Hasta 3mcg/kg/hora	IR o IH: no ajusta	Eventos adversos: hipotensión, bradicardia, bloqueo auriculo ventricular Interacciones: no interacciona

CE - concentración estable por 24 horas; SF - solución fisiológica 0,9%; DX5% - dextrosa 5%; RL - ringer lactato; IH - insuficiencia hepática; IR - insuficiencia renal; FG - filtrado glomerular; IC - infusión continua; PRIS - síndrome relacionado a la infusión de Propofol; FC - frecuencia cardíaca; PP - polipropileno; PE - polietileno; PVC - cloruro de polivinilo; LPV/r - lopinavir/ritonavir; HCQ - hidroxiquinona; NA - no aplica; CrCl - creatine clearance.

mecánica prolongada podría reducir los días ventilación mecánica y mantener al paciente comunicativo.⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ Una alternativa para el reemplazo de la dexmedetomidina es la clonidina, sin embargo, la evidencia que respalda su empleo en el escenario de pacientes críticos es escasa y de baja calidad, por lo que solo debe valorarse en caso de desabastecimiento de las terapias habituales.⁽⁶⁵⁾ Su efecto alfa-2 (al igual que

la dexmedetomidina), su bajo costo y su adecuado perfil de seguridad en pacientes estables hemodinamicamente, la convierten en una alternativa a considerar ante la ausencia de dexmedetomidina. A su vez en pacientes recibiendo dexmedetomidina, en fase de destete, puede ser útil para una transición paulatina evitando eventos de abstinencia y ansiedad ante la suspensión de la primera.⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

Si bien el uso de ketamina no está muy difundida en nuestras UCI, su empleo puede ser útil como alternativa en sedación ligera y, debido a sus propiedades analgésicas, como una estrategia ahorradora de opioides o benzodicepinas cuando se lo combina con éstos.^(69,70) La administración de ketamina está asociada con eventos adversos neurológicos frecuentes y serios, como la depresión respiratoria e hipotensión, que limitan la recuperación de los pacientes con SDRA por COVID-19. No es recomendable en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria inestable, hipertensión arterial no controlada o hipertensión endocraneana. Es importante resaltar que la evaluación de profundidad anestésica con BIS® pierde validez y correlación en pacientes que reciben ketamina.

Cuando el paciente mantenga 48hs de mejoría del cuadro respiratorio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$, $\text{FiO}_2 < 60\%$ y $\text{PEEP} < 15\text{cmH}_2\text{O}$), sin BNM y sin requerimiento de decúbito prono, se puede pasar a fármacos de menor vida media, con estrategias ahorradoras de opioides. En esta tercera etapa tiene como objetivo alcanzar un RASS de 1 a -1 con especial atención al adecuado manejo farmacológico y no farmacológico del dolor, la ansiedad y monitoreo diario de la presencia de *delirium*. En caso de utilizar la dexmedetomidina en pacientes previamente sedados, no debe realizarse la inducción teniendo en consideración que tardará 6 horas en llegar al efecto deseado. De utilizar inducción se recomienda 0,5mcg/kg en 15 minutos con monitoreo de frecuencia cardiaca, ya que puede producirse hipertensión transitoria.

Bloqueo neuromuscular

Recomendamos utilizar el bloqueo neuromuscular, iniciando con una infusión intermitente, solo en condiciones clínicas precisas del paciente, según objetivos y la fase evolutiva del adulto con SDRA por COVID-19 que comprenda:

Fase inicial o SDRA moderado/grave (sedación profunda)

Primea línea: Atracurio

Segunda línea: Vecuronio o rocuronio.

Alternativa: Pancuronio

Los pacientes con SDRA por COVID-19 tienen la necesidad de una ventilación mecánica prolongada y el uso de sedación profunda, generalmente asociado el uso continuo de BNM, dando como resultado un alto riesgo de secuelas durante y después de la estadía en la UCI.⁽⁷¹⁾ La utilización de BNM se recomienda en pacientes con SDRA grave, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ a pesar de estrategia ventilatoria óptima y en los que no se logra adecuada sincronía a pesar de haber alcanzado RASS -4/-5, ya que no es recomendable aumentar los niveles de sedación.^(35,72,73)

En cuanto al beneficio clínico de esta estrategia en fases tempranas del SDRA, vale la pena mencionar que hay evidencia contradictoria respecto a la mejora de resultados clínicos en esta población, aunque ayudaría a limitar el desarrollo de injuria pulmonar por ventilación espontánea con alto drive respiratorio (P-SILI - *patient self-inflicted lung injury*), la injuria pulmonar asociada a asincronías como doble gatillado y trigger reverso, y evitaría aerosolizaciones.^(22,74-76) En los pacientes en que se decida realizar BNM (por ejemplo, SDRA grave con ventilación en prono), recomendamos comenzar el uso de bloqueantes no despolarizantes con bolos en infusión intermitente, para facilitar una ventilación protectora pulmonar y la posición prono, y solo pasar a infusión continua si existe una asincronía persistente o un compromiso severo de la oxigenación, con reevaluación cada 24 horas.^(22,77)

Las guías de práctica clínica y consensos de especialistas a nivel mundial recomiendan como primera elección el cisatracurio en SDRA, siendo también el más estudiado en esta población.^(15,43,76) Al no estar disponible en Argentina nuestra recomendación de primera elección es el atracurio. El atracurio, al igual que el cisatracurio, tienen estructura de bencilisoquinolina, son BNM de acción intermedia, se metabolizan por esterases plasmáticas y eliminación de Hofmann, lo que favorece su uso en pacientes con falla renal o hepática (Tabla 4).^(76,78) Sin embargo, por su efecto histaminérgico puede producir un aumento en las secreciones respiratorias y ante un uso prolongado la acumulación de laudanosido, metabolito potencialmente neurotóxico.^(45,73)

Para segunda línea podemos considerar el vecuronio o rocuronio que también se pueden utilizar en infusión continua y de acción intermedia. Estos presentan metabolismo hepático y pueden acumularse en insuficiencia renal y hepática, pero tienen la ventaja sobre el pancuronio que existe un antídoto (sugammadex) que revierte rápidamente el bloqueo neuromuscular. El pancuronio, siendo de acción larga, es una alternativa con farmacocinética más desfavorable que puede considerarse para la administración continua o intermitente.⁽³⁵⁾

Algoritmo para la analgosedación en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 en contexto de desabastecimiento

En la figura 7 se puede apreciar un algoritmo propuesto, siguiendo las recomendaciones habituales, con el objetivo de preservar los fármacos de elección, reducir la aparición de agitación y/o *delirium* y facilitar la liberación de la ventilación mecánica con el máximo bienestar físico y cognitivo posible. Es probable que ante la pandemia por COVID-19 sea necesario utilizar esquemas modificados

Tabla 4 - Dosis, eventos adversos e interacciones de los fármacos para bloqueo neuromuscular propuestos

Fármaco	Diluciones Concentraciones estables/diluyentes compatibles	Dosis inicial y mantenimiento en infusión continua	Ajuste de dosis	Precauciones/Interacciones con tratamiento COVID 19/Eventos adversos serios
Atracurio ampolla 50mg/5mL	CE: en SF/DX5%. 0,2 - 1mg/mL Max 5mg/mL. Incompatible con RL Ejemplo: 10 ampollas (500mg) + 100mL de SF (volumen final 150mL)	Dosis inicial: 0,4 - 0,5mg/kg Mantenimiento: 5 - 20mcg/kg/minuto	IR o IH: no requiere ajuste	Eventos adversos: riesgo de liberación de histamina (mínimo) Taquifilaxia (si la infusión continua se prolonga en el tiempo) Interacciones: no interacciona
Vecuronio frasco ampolla 10mg	Reconstituir cada frasco ampolla con 10mL de agua destilada Compatible con SF, DX5%, RL Ejemplo: 5 ampollas (50mg) + 100mL de SF (volumen final 150mL)	Dosis inicial: 0,08 - 0,1mg/kg Mantenimiento: 0,8 - 1,7mcg/kg/minuto	IR o IR aguda de emergencia: usar dosis mínima efectiva por riesgo de acumulación	Eventos adversos: bloqueo vagal con altas dosis Interacciones: no interacciona
Rocuronio ampolla 50mg/5mL	Compatible con SF, DX5% y RL CE: SF, RL y DX5% 0,5 y 2mg/mL Ejemplo: 4 ampollas (200mg) + 100mL de SF (volumen final 120mL)	Dosis inicial: 0,06 - 1mg/kg Mantenimiento: 8 - 12mcg/kg/minuto	IR o IH: no se requiere ajuste, evaluar dosis- respuesta	Eventos adversos: bradicardia, bloqueo vagal con altas dosis Interacciones: potencial con LPV/r o con HCQ, vigilar el intervalo QT
Pancuronio ampolla 4mg/2mL	Compatible con SF, DX5%, RL Ejemplo: 10 ampollas (40mg) + 100mL de SF (volumen final 120mL)	Dosis inicial: 0,04 - 0,1mg/kg Mantenimiento: 1 - 2mcg/kg/minuto	IR: usar dosis mínima efectiva, por riesgo de acumulación Evitar su uso en pacientes con IR severa, CrCl <10mg/mL	Eventos adversos: depresión respiratoria, hipertensión, bloqueo vagal con altas dosis Interacciones: no interacciona

CE - concentración estable por 24 hs; SF - solución fisiológica 0,9%; DX5% - dextrosa 5%; RL - ringer lactato; IH - insuficiencia hepática; IR - insuficiencia renal; FG - filtrado glomerular; IC - infusión continua; PRIS - síndrome relacionado a la infusión de propofol; FC - frecuencia cardíaca; PP - polipropileno; PE - polietileno; PVC - cloruro de polivinilo; LPV/r - lopinavir/ritonavir; HCQ - hidroxiquina; NA - no aplica.

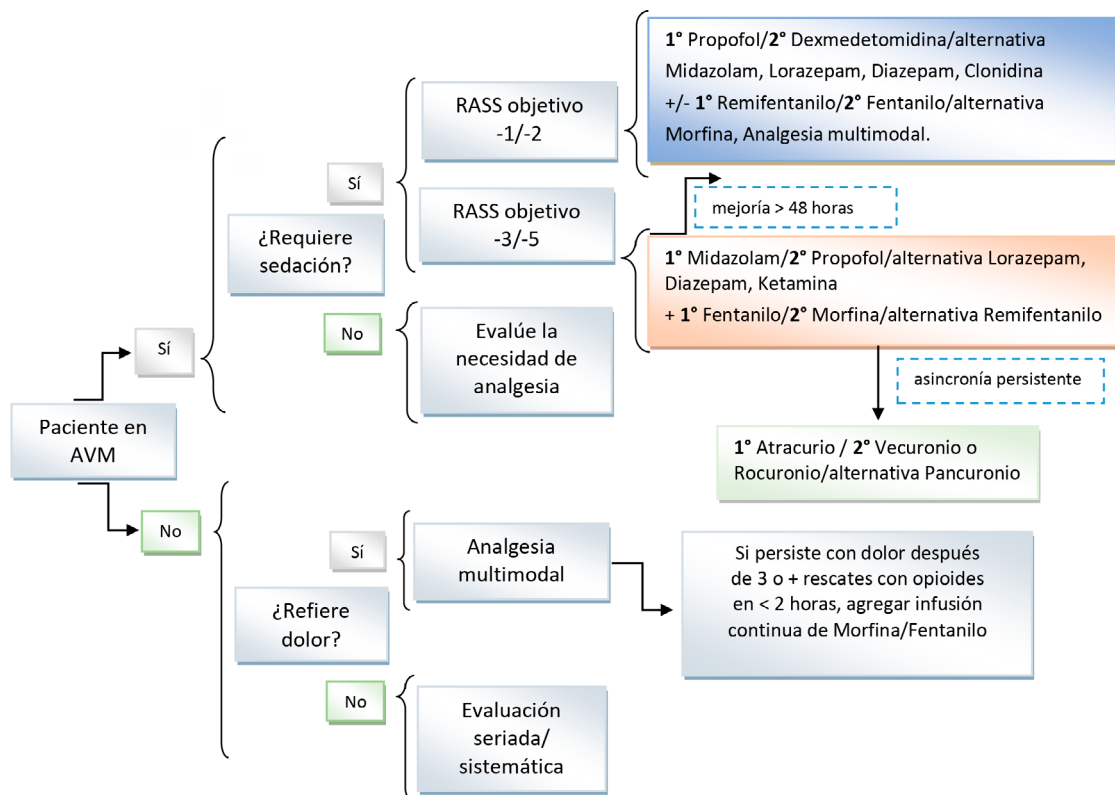


Figura 7 - Propuesta de algoritmo para analgesia-sedación adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 en contexto de desabastecimiento.
AVM - asistencia ventilatoria mecánica; RASS - Richmond Agitation Sedation Scale.

debido al desabastecimiento de fármacos de elección, de dispositivos médicos, o falta de personal de salud, que pueden conllevar tiempos prolongados de ventilación mecánica protectora por cuadros de SDRA grave y procesos más lentos de recuperación.⁽²²⁾ El presente documento contemplará las posibles desviaciones del algoritmo propuesto y expondrá alternativas para resolver las mismas.

Abordaje terapéutico integral del paciente con delirium en unidad de cuidados intensivos

Recomendamos no emplear un tratamiento farmacológico de rutina para la prevención o tratamiento de *delirium* en adultos SDRA por COVID-19.

Recomendamos, si es posible, adoptar medidas no farmacológicas como el concepto de comodidad temprana mediante analgesia, sedantes mínimos y atención humana máxima (*eCASH - early comfort using analgesia, minimal sedatives and maximal human care*) para prevenir y disminuir el *delirium* en adultos SDRA por COVID-19.

El *delirium* es una falla orgánica aguda, que se caracteriza por ser un trastorno agudo, de curso fluctuante, con alteración de la consciencia y la atención. Su importancia radica en que su aparición en pacientes internados en las UCI está asociada a una mayor tasa de mortalidad.⁽⁷⁹⁾ Hay que tener en cuenta que no existe un tratamiento farmacológico que haya demostrado ser eficaz para el tratamiento del *delirium*, por lo que la prevención de su aparición es fundamental.⁽¹⁵⁾ Se ha visto una mayor incidencia de *delirium* en la población de pacientes con COVID-19 y en ventilación mecánica, llegando incluso al 75%, y donde la confusión fue la quinta característica más frecuente en Reino Unido.⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Teniendo en cuenta que para el *delirium* hay factores predisponentes (fragilidad, deterioro cognitivo, etc.) y precipitantes (que se pueden clasificar en tres dominios: gravedad de la enfermedad, exposición a medicamentos y factores ambientales) es probable que este aumento en la prevalencia de *delirium* no sea producto de un tropismo cerebral específico del virus sino más bien de una gran carga de factores precipitantes (sobre sedación, inmovilización, aislamiento, etc.).^(81,83) El concepto de Comodidad temprana mediante analgesia, sedantes mínimos y atención humana máxima (*eCASH - early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Human care*) propuesto por Vincent et al. es un buen punto de partida para comenzar a discutir las medidas de tratamiento no farmacológico.⁽⁵⁴⁾ El confort como primera necesidad, adecuada analgesia, mínima sedación y un cuidado humanizado centrado en el paciente y la familia son los ejes de ese nuevo paradigma para la medicina intensiva. De la mano de ese concepto, el

paquete de medidas ABCDEF puede entenderse como “la forma” de lograr ese ideal.⁽¹⁴⁾

Al igual que la guía práctica clínica PADIS no recomendamos utilizar de forma rutinaria haloperidol, antipsicóticos típicos, atípicos u otros fármacos para prevenir o tratar el *delirium*, por falta de evidencia y beneficio clínico.^(15,84-89) En caso que se decida emplear esta estrategia, sugerimos que se emplee en pacientes agitados (RASS > 1) y a dosis bajas y priorizando fármacos con vida media corta y menos riesgo de acumulación (Tabla 5). La utilización de contención física debe ser excepcional, teniendo en cuenta que no previene efectos adversos, es traumático para el paciente y empeora el cuadro de *delirium*. En el estudio MENDS (Maximización de Eficacia de la Sedación Deseada y Reducción de la Disfunción Neurológica), la utilización de dexmedetomidina resultó en más días libre de *delirium* o coma y más tiempo en objetivo de sedación en comparación con lorazepam en pacientes bajo ventilación mecánica.⁽⁹⁰⁾ Esto también ha sido cierto en la comparación de éste fármaco con propofol o midazolam.⁽⁹¹⁾ En el caso de pacientes agitados en ventilación mecánica, que no pueden ser extubados producto de la agitación, el uso de dexmedetomidina podría ser útil.⁽⁹²⁾ Finalmente, como hemos mencionado previamente, la clave está en la utilización de paquetes ordenados de medidas y no en la utilización de un único fármaco.⁽⁹³⁾

Mobilización precoz e inclusión familiar

Recomendamos, si es posible, mantener al menos una movilización pasiva desde el momento inicial de la ventilación mecánica y adoptar protocolos para permitir la inclusión de todo el equipo de trabajo y la familia de los adultos SDRA por COVID-19.

La exposición del personal de salud y el riesgo de contagio, hacen prioritario el uso adecuado de equipo de protección personal (barbijo tipo N95, camisolín hidrorrepelente, guantes, protección ocular y máscara facial), adecuada higiene de manos y reducir todas las situaciones de riesgo potencial de contagio, como la auto-extubación y la agitación entre otros. Sirva como ejemplo la primer ola de contagios en la Lombardía italiana donde aproximadamente el 9% de las infecciones por SARS-CoV2 fueron en trabajadores del equipo de salud.⁽⁹⁴⁾ Surge así el conflicto entre lo propuesto por el paquete de medidas ABCDEF y el concepto *eCASH* (paciente despierto y calmo acompañado por su familia), y la coyuntura que plantea la pandemia con pacientes que requieren ventilación mecánica protectora, sedación profunda en muchos casos, y aislamiento estricto tanto para la familia como para el equipo tratante.^(20,54) A raíz del aumentado riesgo de contagio en las UCI, y a fin de preservar la salud del equipo de trabajo y de los pacientes,

Tabla 5 - Dosis, eventos adversos e interacciones de los fármacos para delirium propuestos

Fármaco	Diluciones Concentraciones estables/ diluyentes compatibles	Dosis inicial y mantenimiento en infusión continua	Ajuste de dosis	Precauciones/Interacciones con tratamiento COVID 19/Eventos adversos serios
Quetiapina comprimidos 25, 50, 100, 200mg	NA	Mantenimiento: 50mg cada 12 horas (dosis máxima de 200mg cada 12 horas)	IH: iniciar a 25mg/día	Eventos adversos: prolongación intervalo QT, hipertensión, taquicardia Interacciones: LPV/r: Interacción potencial. Podría incrementar la concentración de quetiapina
Olanzapina comprimidos 2,5, 5, 10mg	NA	Mantenimiento: 5mg/día	IR: no ajusta IH: no ajusta	Eventos adversos: hipotensión ortostática, edema periférico, hipercolesterolemia Interacciones: poco probable con LPV/r
Risperidona comprimidos 0,5, 1, 2, 3, 4mg	NA	Mantenimiento: 0,5mg cada 12 horas (dosis máxima 4mg/día)	IR severa: utilizar dosis mínimas IH severa: utilizar dosis mínimas	Eventos adversos: prolongación del intervalo QT, discrasias sanguíneas Interacciones: LPV/r: potencial prolongación del intervalo QT. HCO: potencial incremento de la concentración de risperidona
Haloperidol ampollas 5mg/mL	CE: 0,1mg/mL DX5% en envase de vidrio No probado en otras diluciones o envases	Mantenimiento: 2,5mg cada 8 horas (dosis máxima 20mg/día)	En adultos mayores utilizar dosis mínimas	Eventos adversos: prolongación del intervalo QT, hipotensión, Torsades de pointes Interacciones: no administrar con LPV/r o HCO
Haloperidol comprimidos 1, 5, y 10mg	NA	Mantenimiento: 2,5 a 5mg cada 8 horas	En adultos mayores utilizar dosis mínimas	Eventos adversos: prolongación del intervalo QT, hipotensión, Torsades de pointes Interacciones: no administrar con LPV/r o HCO

CE - concentración estable por 24 horas; SF - solución fisiológica 0,9%; DX5% - dextrosa 5%; RL - ringer lactato; IH - insuficiencia hepática; IR - insuficiencia renal; FG - filtrado glomerular; IC - infusión continua; PRIS - síndrome relacionado a la infusión de propofol; FC - frecuencia cardíaca; PP - polipropileno; PE - polietileno; PVC - cloruro de polivinilo; LPV/r - lopinavir/ritonavir; HCO - hidroxcloroquina; NA - no aplica.

muchos centros han reducido precozmente el ingreso del personal de salud como kinesiólogos motores, terapeutas ocupacionales, psicólogos, asistentes sociales, y las familias. A medida que las condiciones epidemiológicas y de las UCI mejoren, creemos que es imprescindible priorizar la reincorporación de todo el equipo de salud tratante mediante protocolos sencillos y claros.

Con respecto a la movilización precoz, es importante mantener al menos movilización pasiva desde el momento inicial de la ventilación mecánica, evaluando la factibilidad de avanzar en ese proceso a medida que la situación clínica del paciente lo permita. La movilización precoz, por un equipo multidisciplinario, de pacientes en ventilación mecánica ha demostrado ser un procedimiento factible, seguro y con un impacto clínico relevante en condiciones pre pandémicas.⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾ En un estudio reciente, la inclusión familiar de forma flexible, propuesta en el paquete de medidas ABCDEF, respecto a un régimen más restrictivo no demostró reducir desenlaces clínicos en el paciente y el personal, aunque si redujo la ansiedad y depresión en sus familiares.⁽⁹⁸⁾ A pesar de esto, la pandemia y el aislamiento, en la práctica diaria y según propia experiencia de los pacientes y familiares creemos que es necesario acercarse a los pacientes con sus familias. Antes de la implementación de estas medidas, para Argentina recomendamos la lectura de la ley de teleasistencia y asesorarse jurídicamente para

siempre resguardar los derechos de los pacientes y cumplir con la responsabilidad profesional del equipo de trabajo.⁽⁹⁹⁾

DISCUSIÓN

El manejo de la ASD en el paciente crítico ha mostrado un cambio profundo en los últimos 20 años, pasando de pacientes en su mayoría en sedación profunda a pacientes con objetivos de sedación más superficial, mejor manejo del dolor, implementación de una movilización precoz y la inclusión familiar como parte del tratamiento. Sin embargo, la pandemia nos obligó a ponernos en situaciones que nos retrotrae a paciente poco o no colaborativo, polimedcado y aislado de la contención de la familia y del personal de salud. Este consenso toma las directrices para la analgesia/sedación en pacientes críticos con SDRA por COVID-19 realizadas por expertos con la mejor evidencia disponible en países de altos ingresos, pero bajo la experiencia y visión de la situación de las UCI en nuestro país y Latinoamérica.^(22,43,58,71,77,83,100)

Una limitante que resulta de esta adaptación de las guías internacionales a nuestro contexto es la priorización en ciertas fases de fármacos ya relegados en los protocolos de tratamiento. Esta medida se pensó principalmente como una estrategia de ahorro de fármacos de elección, que en nuestro país suelen ser de alto costo y, usualmente, de importación. Sin embargo, los fármacos priorizados en

este consenso están presentes en guías de práctica clínica internacionales relevantes y, con una adecuada utilización como la que tratamos de reflejar en este documento, pueden ser grandes aliados para resguardar fármacos de elección con beneficios clínicos en los pacientes.^(15,101)

Ante el nuevo orden generado en las UCI por la progresión de la pandemia de COVID-19 no debemos abandonar las “buenas prácticas” habituales, sino adecuarlas. Esta crisis debe ser aprovechada como una oportunidad para implementar un abordaje sistemático y acorde a la mejor evidencia disponible, priorizando estrategias por objetivos con adecuado control del dolor, una reducción progresiva de la sedación, y sus efectos adversos a corto como a mediano plazo. Asimismo, nos permitirá adaptar los sistemas en caso de escasez de recursos sanitarios producto de la pandemia. La actuación del equipo multidisciplinario dentro y fuera de las UCI

para identificar, evaluar y adaptar protocolos a la mejor evidencia disponible, incluso antes que las autoridades a nivel regional o nacional pudieran incorporar cambios en los protocolos generales, son muestras de la versatilidad y compromiso de que el cambio es posible.

Nuestro consenso tiene el objetivo final resolver estos problemas que comúnmente nos plantea la pandemia en nuestra región, por lo que, consideramos oportuno dividir la evolución de la enfermedad en distintas etapas, para planificar en cada una, las posibilidades del manejo de la ASD en el paciente en ventilación mecánica. Independientemente de los fármacos utilizados, creemos que lo primordial es que cada UCI tenga diseñado sus propios esquemas de manejo de sedación, analgesia, *delirium*, movilización e inclusión familiar para lograr un enfoque homogéneo en el manejo de sus pacientes y mejorar así los resultados clínicos.⁽¹⁰²⁾

ABSTRACT

Objective: To propose agile strategies for a comprehensive approach to analgesia, sedation, *delirium*, early mobility and family engagement for patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome, considering the high risk of infection among health workers, the humanitarian treatment that we must provide to patients and the inclusion of patients' families, in a context lacking specific therapeutic strategies against the virus globally available to date and a potential lack of health resources.

Methods: A nonsystematic review of the scientific evidence in the main bibliographic databases was carried out, together with national and international clinical experience and judgment. Finally, a consensus of recommendations was made among the members of the

Committee for Analgesia, Sedation and *Delirium of the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva*.

Results: Recommendations were agreed upon, and tools were developed to ensure a comprehensive approach to analgesia, sedation, *delirium*, early mobility and family engagement for adult patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

Discussion: Given the new order generated in intensive therapies due to the advancing COVID-19 pandemic, we propose to not leave aside the usual good practices but to adapt them to the particular context generated. Our consensus is supported by scientific evidence and national and international experience and will be an attractive consultation tool in intensive therapies.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Pain; Analgesia; Deep sedation; Delirium; Respiration, artificial

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Published 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Published 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Informe diario. Julio de 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario/julio2020>
- Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LC, Bagattini AM, Brito GV, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):166-96.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Published 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7.
- Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ*. 2020;368:m1201.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
- Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025-31.

10. Young BE, Ong SW, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJ, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488-94.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
12. Argentina. Ministerio de Salud. Nación invirtió 42 mil millones de pesos en la expansión del sistema de salud para responder a la pandemia de COVID-19. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/nacion-invirtio-42-mil-millones-de-pesos-en-la-expansion-del-sistema-de-salud-para>
13. Ministerio de Salud de la Nación. Análisis de situación de salud: Republica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2018. [cited 2020 Nov 11]. Available from: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2019-12/0000001392cnt-analisis_de_situacin_de_salud_-_republca_argentina_-_asis_2018_compressed.pdf
14. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):225-43.
15. 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*. 2018;46(9):e825-73.
16. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2049-55.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
18. Wunsch H. Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):1-4.
19. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, Blum JM, Jabaley CS, Caridi-Scheible M, Martin GS, Murphy DJ, Auld SC; Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Timing of intubation and mortality among critically ill coronavirus disease 2019 patients: a single-center cohort study. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e1045-53.
20. Argentina. Ministerio de Salud. Recomendaciones para el uso de los EPP 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: https://www.sati.org.ar/images/MSN_19-03_EPP_Recomendaciones_uso_.pdf
21. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Tratamiento de sostén. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/tratamiento-sosten>
22. Carini F, Cassabella C, Garcia Sarubio M. Analgosedación en el paciente crítico en ventilación mecánica: el bundle ABCDEF en la pandemia de COVID-19. *Rev Argentina Ter Intensiva*. 2020;Supl 1:47-53.
23. Georgiou E, Paikousis L, Lambrinou E, Merkouris A, Papathanassoglou ED. The effectiveness of systematic pain assessment on critically ill patient outcomes: a randomised controlled trial. *Aust Crit Care*. 2020;33(5):412-9.
24. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258-63.
25. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006;15(4):420-7.
26. Markman JD, Gewandter JS, Frazer ME. Comparison of a pain tolerability question with the numeric rating scale for assessment of self-reported chronic pain. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e203155.
27. Aitken LM, Bucknall T, Kent B, Mitchell M, Burmeister E, Keogh SJ. Cochrane Emergency and Critical Care Group. Protocol-directed sedation versus non-protocol-directed sedation in mechanically ventilated intensive care adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11):CD009771.
28. Shehabi Y, Al-Bassam W, Pakavakis A, Murfin B, Howe B. Optimal sedation and pain management: a patient- and symptom-oriented paradigm. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 sept 21.
29. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
30. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983-91.
31. International Consortium for EEG Training of Anesthesia Practitioners (ICE-TAP). 2020. [cited 2020 Jul 10]. Available from: <https://icetap.org/>
32. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1325-9.
33. Bouju P, Tadié JM, Barbarot N, Letheulle J, Uhel F, Fillatre P, et al. Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):10.
34. Baumann MH, McAlpin BW, Brown K, Patel P, Ahmad I, Stewart R, et al. A prospective randomized comparison of train-of-four monitoring and clinical assessment during continuous ICU cisatracurium paralysis. *Chest*. 2004;126(4):1267-73.
35. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Mascia MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA Jr, Murray MJ, Peruzzi WT, Lumb PD; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-41.
36. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDS. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2171-9.
37. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
38. Critical Illness, Brain Dysfunction, and Survivorship (CIBS) Center. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.icudelirium.org/medical-professionals/downloads/resources-by-category>
39. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64.
40. Hutchison LC, O'Brien CE. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *J Pharm Pract*. 2007;20(1):4-12.
41. Montmeat D, Gard C, Raux M, Constantin JM, Tilleul P. Shortage of sedatives and neuromuscular blockers during COVID-19 pandemic: the result of an overstocking procedure in French hospitals? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):585-6.
42. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R; American College of Critical Care Medicine. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
43. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, analgesia, and paralysis in COVID-19 patients in the setting of drug shortages. *J Intensive Care Med*. 2021;36(2):157-74.
44. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions. 2020. [cited 2020 Jul 10]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
45. IBM Micromedex. [cited 2020 Nov 11]. Available from: www.micromedexsolutions.com
46. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin*. 2009;25(3):431-49, vii.

47. Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJT. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care*. 2004;8(1):R1-11.
48. Yu EHY, Tran DH, Lam SW, Irwin MG. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia*. 2016;71(11):1347-62.
49. Wheeler KE, Grilli R, Centofanti JE, Martin J, Gelinas C, Szumita PM, et al. Adjuvant analgesic use in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor*. 2020;2(7):e0157.
50. Wanzuita R, Poli-de-Figueiredo LF, Pfuetzenreiter F, Cavalcanti AB, Westphal GA. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2012;16(2):R49.
51. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - Case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-22.
52. Gandhi RT. Large COVID-19 case series from the New York City Area. *NEJM J Watch*. April 29, 2020. doi:10.1056/NEJM-JW.NA51460
53. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
54. Vincent JL, 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*. 2016;42(6):962-71.
55. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S, Alias A, Ismail WN, Tan MA, Khoo TM, Ali SB, Saman MA, Shaltut A, Tan CC, Yong CY, Bailey M; Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Group investigators. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):910-8.
56. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7.
57. Garber PM, Droege CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous infusion ketamine for adjunctive analgesedation in mechanically ventilated, critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2019;39(3):288-96.
58. Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y Delirium de Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Protocolos de analgesedación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en caso de desabastecimiento. 2020. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/PROTOCOLO-ANALGOSED-COVID-SEMICYUC.pdf>
59. Manasco AT, Stephens RJ, Yaeger LH, Roberts BW, Fuller BM. Ketamine sedation in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2020;56:80-8.
60. Zhou Y, Jin X, Kang Y, Liang G, Liu T, Deng N. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. *Crit Care*. 2014;18(3):R122.
61. Wang H, Wang C, Wang Y, Tong H, Feng Y, Li M, et al. Sedative drugs used for mechanically ventilated patients in intensive care units: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(3):435-46.
62. Le Guen M, Liu N, Tounou F, Augé M, Tuil O, Chazot T, et al. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanyl requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2014;118(5):946-55.
63. Xia ZQ, Chen SQ, Yao X, Xie CB, Wen SH, Liu KX. Clinical benefits of dexmedetomidine versus propofol in adult intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Surg Res*. 2013;185(2):833-43.
64. Conti G, Ranieri VM, Costa R, Garratt C, Wighton A, Spinazzola G, et al. Effects of dexmedetomidine and propofol on patient-ventilator interaction in difficult-to-wean, mechanically ventilated patients: a prospective, open-label, randomised, multicentre study. *Crit Care*. 2016;20(1):206.
65. Cruickshank M, Henderson L, MacLennan G, Fraser C, Campbell M, Blackwood B, et al. Alpha-2 agonists for sedation of mechanically ventilated adults in intensive care units: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2016;20(25):v-xx.
66. Terry K, Blum R, Szumita P. Evaluating the transition from dexmedetomidine to clonidine for agitation management in the intensive care unit. *SAGE Open Med*. 2015;3:2050312115621767.
67. Gagnon DJ, Riker RR, Glisic EK, Kelner A, Perrey HM, Fraser GL. Transition from dexmedetomidine to enteral clonidine for ICU sedation: an observational pilot study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(3):251-9.
68. Wang JG, Belley-Coté E, Burry L, Duffett M, Karachi T, Perri D, et al. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):75.
69. Mion G. Ketamine infusions for sedation in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(4):397-8.
70. Groetzing LM, Rivosecchi RM, Bain W, Bahr M, Chin K, McVerry BJ, et al. Ketamine infusion for adjunct sedation in mechanically ventilated adults. *Pharmacotherapy*. 2018;38(2):181-8.
71. Devlin JW, O'Neal HR Jr, Thomas C, Barnes Daly MA, Stollings JL, Janz DR, et al. Strategies to Optimize ICU Liberation (A to F) Bundle Performance in Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0139.
72. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019;46(12):1053-101.
73. Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: where are we now? *Crit Care Med*. 2013;41(5):1332-44.
74. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
75. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.
76. deBacker J, Hart N, Fan E. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill Patient. *Chest*. 2017;151(3):697-706.
77. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-87.
78. Moore L, Kramer CJ, Delcoix-Lopes S, Modrykamien AM. Comparison of cisatracurium versus atracurium in early ARDS. *Respir Care*. 2017;62(7):947-52.
79. Aung Thein MZ, Pereira J V, Nitchingham A, Caplan GA. A call to action for delirium research: meta-analysis and regression of delirium associated mortality. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):325.
80. Garcez FB, Aliberti MJ, Poco PC, Hiratsuka M, Takahashi SF, Coelho VA, et al. Delirium and adverse outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2440-6.
81. Khan SH, Lindroth H, Perkins AJ, Yasser J, Wang S, Roberts S, et al. Delirium Incidence, Duration and Severity in Critically Ill Patients with COVID-19. *Crit Care Explor*. 2020;2(12):e0290.
82. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
83. Koffis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020;24(1):176.
84. Santos E, Cardoso D, Neves H, Cunha M, Rodrigues M, Apóstolo J. Effectiveness of haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk of delirium: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2017;15(5):1440-72.

85. Schrijver EJ, de Graaf K, de Vries OJ, Maier AB, Nanayakkara PW. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: a systematic review of current evidence. *Eur J Intern Med.* 2016;27:14-23.
86. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, Khan B, Pisani MA, Hyzy RC, Schmidt GA, Schweickert WD, Hite RD, Bowton DL, Masica AL, Thompson JL, Chandrasekhar R, Pun BT, Strength C, Boehm LM, Jackson JC, Pandharipande PP, Brummel NE, Hughes CG, Patel MB, Stollings JL, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW; MIND-USA Investigators. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2506-16.
87. Choi M, Barra ME, Newman K, Sin JH. Safety and effectiveness of intravenous chlorpromazine for agitation in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2018;35(10):1118-22.
88. Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Moller AM, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD009783.
89. Burry L, Hutton B, Williamson DR, Mehta S, Adhikari NK, Cheng W, et al. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD011749.
90. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Herr DL, Maze M, Ely EW; MENDS investigators. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(2):R38.
91. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Saraphoja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J; Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012;307(11):1151-60.
92. Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R. Dexmedetomidine vs. haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomised open-label trial. *Crit Care.* 2009;13(3):R75.
93. 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.* 2019;47(1):3-14.
94. HealthManagement.org. COVID-19 Pandemic: Lessons from Italy. Published 2020. [cited 2020 Jul 10]. Available from: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/covid-19-pandemic-lessons-from-italy>
95. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care Med.* 2014;18(6):658.
96. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874-82.
97. Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45(2):321-30.
98. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MMS, Kochhann R, de Moura RM, Eugênio CS, Haack TDSR, Barbosa MG, Robinson CC, Schneider D, de Oliveira DM, Jeffman RW, Cavalcanti AB, Machado FR, Azevedo LCP, Salluh JF, Pellegrini JAS, Moraes RB, Foernges RB, Torelly AP, Ayres LO, Duarte PAD, Lovato WJ, Sampaio PHS, de Oliveira Júnior LC, Paranhos JLDR, Dantas ADS, de Brito PIPGG, Paulo EAP, Gallindo MAC, Pilau J, Valentim HM, Meira Teles JM, Nobre V, Birriel DC, Corrêa E Castro L, Specht AM, Medeiros GS, Tonietto TF, Mesquita EC, da Silva NB, Korte JE, Hammes LS, Giannini A, Bozza FA, Teixeira C; ICU Visits Study Group Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Effect of flexible family visitation on delirium among patients in the intensive care unit: the ICU visits randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(3):216-28.
99. Argentina. Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina. Ley 27.553. Boletín Oficial de la República Argentina. ed. 11/08/2020 N° 31753/20. [cited 2020 Nov 11]. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/233439/20200811>
100. Ballesteros Sanz MA, Hernández-Tejedor A, Estella A, Jiménez Rivera JJ, González de Molina Ortiz FJ, Sandiumenge Camps A, et al. Recomendaciones de "hacer" y "no hacer" en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2020;44(6):371-88.
101. 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;37(8):519-74.
102. Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Smith JM, Hopkins RO. Implementation of the Pain, Agitation, and Delirium Clinical Practice Guidelines and promoting patient mobility to prevent post-intensive care syndrome. *Crit Care Med.* 2013;41(9 Suppl 1):S136-45.