

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Rotación de fármacos sedoanalgésicos en niños críticamente  
enfermos con sedación prolongada: evaluación de la  
implantación y eficacia de un protocolo para disminuir el  
síndrome de abstinencia**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Eva Sanavia Morán**

**Directores**

**Santiago Mencía Bartolomé**  
**Jesús López-Herce Cid**

**Madrid**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Eva Sanavia Morán

**ROTACIÓN DE FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS EN NIÑOS  
CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON SEDACIÓN PROLONGADA.  
EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN Y EFICACIA DE UN  
PROTOCOLO PARA DISMINUIR EL SÍNDROME DE  
ABSTINENCIA**

Directores:

Prof Dr Santiago Mencía Bartolomé

Prof Dr Jesús López-Herce Cid

Madrid 2019



EVA SANAVIA MORÁN

**ROTACIÓN DE FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS EN NIÑOS  
CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON SEDACIÓN PROLONGADA.  
EVALUACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN Y EFICACIA DE UN  
PROTOCOLO PARA DISMINUIR EL SÍNDROME DE  
ABSTINENCIA**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID ESPAÑA

FACULTAD DE MEDICINA

Directores: **Profesor Dr. Santiago Mencía Bartolomé**

Profesor Asociado de la Unidad de Pediatría del

Departamento de Salud Pública y Maternoinfantil

**Profesor Dr. Jesús López-Herce Cid**

Profesor Titular de la Unidad de Pediatría del

Departamento de Salud Pública y Maternoinfantil

Tutor: Profesor Dr. Santiago Mencía Bartolomé



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar debo agradecer la confianza depositada en mí para el desarrollo de este proyecto a Santiago Mencía Bartolomé. Gracias por no desesperar y por insistirme durante años para acabar este trabajo y darle forma, así como, por ser mucho más que un director de tesis, ser un amigo.

A Jesús López-Herce por confiar en mí y aceptar dirigir mi tesis. Gracias por estar siempre ahí resolviendo cualquier duda y corrigiendo hasta el último detalle sin importar la hora o el día.

Igualmente quisiera agradecerles a todos los compañeros del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos por su ayuda y su paciencia con este proyecto.

A José María Bellón por su ayuda con la estadística. Por sus consejos para analizar los datos, sus explicaciones repetidas cada vez que me perdía en un análisis y por estar siempre al otro lado del mail resolviendo mis dudas.

A todos los niños y padres participantes en el estudio.

Finalmente, quisiera agradecer a las personas más importantes de mi vida por su apoyo constante. A mi padre por estar siempre, a Jaime por alentarme cada vez que desesperaba, aguantarme en los malos momentos y enseñarme a disfrutar de la investigación y especialmente, a mi madre porque siempre me apoyó en este proyecto, me animó a terminarlo y espero que esté donde esté se sienta orgullosa.



**A Rubén**



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>1.1. CONCEPTOS</b> .....	<b>23</b>
<b>1.2. FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS HABITUALES EN EL NIÑO GRAVE</b> .....	<b>24</b>
1.2.1. Fármacos analgésicos.....	25
1.2.2. Fármacos sedantes.....	32
1.2.3. Fármacos anestésicos y sedantes .....	35
<b>1.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS SEDANTES Y ANALGÉSICOS</b> .....	<b>39</b>
1.3.1. Tolerancia.....	39
1.3.2. Hiperalgnesia.....	41
1.3.3. Dependencia y síndrome de abstinencia.....	42
1.3.4. Delirium.....	46
1.3.5 Alteraciones del neurodesarrollo.....	47
<b>1.4. MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN, ANALGESIA, DELIRIUM Y ABSTINENCIA</b> .....	<b>50</b>
1.4.1. Escalas de sedación .....	51
1.4.2. Escalas de analgesia .....	58
1.4.3. Escalas de delirium. ....	62
1.4.4. Escalas de abstinencia.....	65
<b>1.5. SEDACIÓN DIFÍCIL. ESTRATEGIAS PARA SU MANEJO</b> .....	<b>69</b>
1.5.1. Reducción gradual de las dosis de fármacos sedantes y analgésicos.....	70

1.5.2. Protocolos basados en la monitorización de la sedoanalgesia.....	70
1.5.3. Utilización de fármacos alternativos .....	71
1.5.4. Interrupción diaria de las perfusiones continuas de fármacos analgésicos y sedantes.....	74
1.5.5. Sedación secuencial .....	75
1.5.6. Sedación dinámica .....	76
1.5.7. Analgosedación .....	76
<b>1.6. PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE FÁRMACOS .....</b>	<b>79</b>
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>81</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>85</b>
<b>3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES .....</b>	<b>87</b>
<b>3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>87</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>89</b>
<b>4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>91</b>
<b>4.2. SUJETOS DE ESTUDIO .....</b>	<b>91</b>
<b>4.3. VARIABLES ANALIZADAS.....</b>	<b>92</b>
<b>4.4. PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE SEDOANALGESIA.....</b>	<b>93</b>
<b>4.5 PROTOCOLO DE PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA.....</b>	<b>96</b>
<b>4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>97</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>99</b>
<b>5.1 DESCRIPTIVO .....</b>	<b>101</b>
<b>5.2 EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO.....</b>	<b>103</b>

<b>5.3 INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA .....</b>	<b>105</b>
<b>5.4 CONTROL DE SEDACIÓN Y ANALGESIA.....</b>	<b>107</b>
<b>5.5 DURACIÓN DE LAS PERFUSIONES DE FÁRMACOS Y DOSIS MÁXIMAS.</b>	<b>110</b>
<b>5.6 BOLOS DE SEDACIÓN Y ANALGESIA EXTRAS .....</b>	<b>113</b>
<b>5.7 SEDANTES ORALES .....</b>	<b>116</b>
<b>5.8 MORTALIDAD Y DURACIÓN DEL INGRESO.....</b>	<b>117</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>119</b>
<b>6.1 PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS .....</b>	<b>121</b>
<b>6.2 SÍNDROME DE ABSTINENCIA.....</b>	<b>125</b>
<b>6.3 SEDACIÓN Y ANALGESIA .....</b>	<b>129</b>
<b>6.4 DURACIÓN Y DOSIS DE LOS FÁRMACOS SEDANTES Y ANALGÉSICOS</b>	<b>133</b>
<b>6.5 DÍAS DE INGRESO Y MORTALIDAD .....</b>	<b>134</b>
<b>6.6 OTRAS ESTRATEGIAS .....</b>	<b>135</b>
6.6.1 Reducción gradual de fármacos sedoanalgésicos.....	135
6.6.2 Protocolos basados en la monitorización de la sedoanalgesia.....	136
6.6.3. Utilización de fármacos alternativos .....	137
6.6.4. Analgosedación .....	142
<b>6.7 EFECTOS SECUNDARIOS DEL INGRESO EN UCIP.....</b>	<b>142</b>
<b>6.8 PROPUESTAS DE FUTURO .....</b>	<b>143</b>
<b>6.9 COSTES .....</b>	<b>146</b>
<b>6.10 RELEVANCIA CIENTÍFICA .....</b>	<b>146</b>
<b>7. LIMITACIONES .....</b>	<b>149</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>153</b>

<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>157</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>189</b>
<b>10.1 HOJA DE MONITORIZACIÓN DE LA SEDOANALGESIA .....</b>	<b>191</b>
<b>10.2 HOJA DE MONITORIZACIÓN DE SEDOANALGESIA ACTUAL (INCLUIDO     DELIRIUM) .....</b>	<b>192</b>
<b>10.3 HOJA DE ESCALAS DE SEDACIÓN Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA.....</b>	<b>193</b>
<b>10.4 HOJA DE ESCALAS DE SEDACIÓN, SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y     DELIRIUM.....</b>	<b>194</b>
<b>10.5 HOJA DE ESCALAS DE ANALGESIA.....</b>	<b>195</b>
<b>10.6 PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS .....</b>	<b>196</b>
<b>10.7 COSTE DIARIO DE FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS PARA UN     PACIENTE DE 10 KILOGRAMOS.....</b>	<b>197</b>
<b>10.8 TRABAJOS PUBLICADOS .....</b>	<b>198</b>

## RESUMEN

**Objetivos:** el primer objetivo de este estudio ha sido evaluar la factibilidad y dificultad de implementar un protocolo de rotación de medicamentos analgésicos y sedantes en una unidad de cuidados intensivos pediátricos y su cumplimiento. El segundo objetivo ha sido analizar si la utilización de dicho protocolo logra un buen control de la sedoanalgesia de los pacientes pediátricos en estado crítico. El último objetivo ha sido estudiar la incidencia del síndrome de abstinencia, las dosis de fármacos y el tiempo de infusión de sedantes o analgésicos en niños después de la implementación del nuevo protocolo.

**Pacientes y métodos:** estudio prospectivo observacional tras intervención llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de un hospital de atención terciaria entre junio de 2012 y junio de 2016. Los 4 años del estudio se dividieron en dos periodos de dos años cada uno: junio 2012-junio 2014 y julio 2014-junio 2016. Se incluyeron en el estudio los niños entre 1 mes y 16 años de edad ingresados en la UCIP que recibieron una infusión intravenosa continua de medicamentos sedantes o analgésicos durante más de 4 días. Se diseñó un protocolo de rotación de fármacos sedantes y analgésicos. Se monitorizó el nivel de sedación, analgesia y síndrome de abstinencia con escalas validadas. Se estudió la relación entre el cumplimiento del protocolo y la incidencia de síndrome de abstinencia, así como, con otras variables: dosis y duración de los fármacos sedoanalgésicos, días de ingreso y mortalidad.

**Resultados principales:** se incluyeron 100 pacientes. El 80% presentaban un diagnóstico previo de cardiopatía congénita, siendo en un 56% el postoperatorio de una cirugía cardíaca el principal motivo de ingreso en UCIP. El protocolo se cumplió adecuadamente en el 35% de los niños. La prolongación de un fármaco más de 5 días fue la principal causa de rotación incorrecta. En el primer periodo de estudio el cumplimiento del protocolo fue menor que en el segundo (23,1% frente a 48,9%,

p=0.007). El 67% de la cohorte global presentó síndrome de abstinencia. Hubo una menor incidencia de síndrome de abstinencia (34,3% frente a 84,6%, p <0,001), una estancia más corta en la UCIP (16 frente a 25 días, p = 0,003) y menos tiempo de infusión de opioides (mediana de 5 días frente a 7 días para fentanilo, p = 0,004), benzodiacepinas (mediana de 5 días frente a 9 días, p = 0,001) y propofol (mediana de 4 días frente a 8 días, p = 0,001) en los niños en los que el protocolo se siguió correctamente. Además, el inicio del síndrome de abstinencia tardó más tiempo en aparecer (27 días frente a 11 días, p = 0,002) en los pacientes con cumplimiento adecuado del protocolo.

Conclusiones: la implantación de un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos en una UCIP es una tarea ardua que requiere mucho tiempo y esfuerzo por parte del personal que trabaje en la unidad. El cumplimiento del protocolo de rotación de medicamentos sedoanalgésicos en niños críticamente enfermos que requieren sedación prolongada puede reducir la aparición del síndrome de abstinencia manteniendo un buen nivel de sedación y analgesia. Además, puede reducir el tiempo de administración de las infusiones intravenosas de los medicamentos analgésicos y sedantes y la duración de la estancia en UCIP.

**ABSTRACT**

**Objectives:** The first aim of this study was to assess the feasibility and difficulty of implementing a sedative and analgesic drug rotation protocol in a pediatric intensive care unit and its compliance. The second aim was to analyze whether the use of this protocol allows an appropriate control of the sedation and analgesic in pediatric intensive patients. The last aim was to study the incidence of withdrawal syndrome, drug doses and time of sedative or analgesic drug infusion in children after the implementation of the new protocol.

**Patients and methods:** Prospective observational study after intervention. It was carried out in a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of a tertiary care hospital between June 2012 and June 2016. The 4 years of the study were divided in two periods of two years each: June 2012-June 2014 and July 2014-June 2016. All patients between 1 month and 16 years of age admitted to the PICU who received continuous intravenous infusion of sedative or analgesic drugs for more than 4 days were included in the study. A sedative and analgesic drug rotation protocol was designed. The level of sedation, analgesia and withdrawal syndrome were monitored with standardized scales. The relation of compliance with the protocol to the incidence of withdrawal syndrome was studied, as well as to other variables: dose and duration of sedative and analgesic drugs, days of admission and mortality.

**Main results:** One hundred pediatric patients were included in the study. 80% had a previous diagnosis of congenital heart disease. The postoperative period of cardiac surgery was the main reason for admission to PICU in 56% of them. The protocol was followed properly in 35% of patients. The prolongation of a drug more than 5 days was the main cause of incorrect rotation. During the first study period, compliance with the protocol was lower than during the second one (23.1% versus 48.9%,  $p = 0.007$ ). 67% of the overall cohort showed withdrawal syndrome. In the cohort of children in which

the protocol was followed correctly there was a lower incidence of withdrawal syndrome (34.3% versus 84.6%,  $p < 0.001$ ), shorter PICU length of stay (median 16 vs. 25 days,  $p = 0.003$ ) and less time of opioid infusion (median 5 vs. 7 days for fentanyl,  $p=0.004$ ), benzodiazepines (median 5 vs. 9 days,  $p=0.001$ ) and propofol (median 4 vs. 8 days,  $p=0.001$ ). In addition, time to withdrawal syndrome onset was longer (27 versus 11 days,  $p = 0,002$ ) in those cases in where the protocol was followed strictly.

Conclusions: The implementation of a sedative and analgesic drug rotation protocol in a PICU is an arduous task that requires a lot of time and effort from the PICU's staff. Our results show that compliance with the drug rotation protocol in critically ill children requiring prolonged sedation may reduce the appearance of withdrawal syndrome maintaining an adequate level of sedation and analgesia. Furthermore, it may reduce the time of continuous intravenous infusions for most sedative and analgesic drugs and the length of stay in PICU

# 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

La sedación y analgesia son aspectos fundamentales en el manejo del paciente pediátrico en estado crítico. Los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presentan dolor derivado de su patología o de las intervenciones terapéuticas, como la canalización vascular, ventilación mecánica, colocación de drenajes, etc. También es frecuente que los pacientes presenten sufrimiento psicológico, no relacionado con el dolor físico, sino con el entorno y la situación en la que se encuentran. En los pacientes pediátricos este problema es más importante porque no entienden su patología ni su situación, pudiendo estar especialmente ansiosos y asustados.

### 1.1. CONCEPTOS

#### ***Dolor***

Experiencia emocional y sensorial desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial que ocasiona cambios en la conducta.

En los pacientes en estado crítico el dolor puede tener múltiples causas: la propia enfermedad que origina el ingreso, los procedimientos invasivos que se realizan para su tratamiento (cirugía, colocación de drenajes...), las técnicas y el cuidado de la enfermería (tubo endotraqueal, catéteres, sondas, movilizaciones, aspiraciones, curas, etc.) y la propia inmovilidad del paciente.

#### ***Analgesia***

Abolición de la percepción del dolor ante estímulos que normalmente lo producen sin intención de producir sedación, si aparece, es un efecto secundario de la medicación administrada.

## **Sedación**

Se define como una disminución del nivel de conciencia del entorno. Los fármacos sedantes son aquellos que disminuyen la actividad, moderan la excitación y tranquilizan al paciente. Muchos de estos fármacos, dependiendo de la dosis, tienen también propiedades hipnóticas, es decir, la capacidad de inducir somnolencia y mantener un estado de sueño parecido al habitual. La sedación se puede clasificar en:

- Sedación consciente o superficial: disminución leve de la conciencia de tal forma que el paciente está reactivo a estímulos físicos o verbales pero tranquilo, manteniendo los reflejos protectores de la vía aérea.
- Sedación profunda o hipnosis: disminución importante del nivel de conciencia de forma que el paciente no se despierta con facilidad ante estímulos físicos o verbales y puede perder los reflejos protectores de la vía aérea.

### **1.2. FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS HABITUALES EN EL NIÑO GRAVE (1–3)**

El principal objetivo de la sedoanalgesia en el niño críticamente enfermo es intentar evitar el sufrimiento físico y psicológico, descartando el falso mito de que los niños perciben menos el dolor que los adultos. Los analgésicos tratan el dolor secundario a las intervenciones quirúrgicas o procedimientos, así como el secundario a la propia enfermedad. Los sedantes mantienen tranquilo al paciente y gracias a sus efectos hipnóticos, depresores de la respiración y del reflejo tusígeno, favorecen la adaptación a la ventilación mecánica. La combinación de ambos permite una mejor adaptación del paciente crítico a su situación.

Ningún fármaco puede proporcionar por sí sólo analgesia, sedación y bloqueo neuromuscular, y por este motivo es necesaria la combinación de diferentes fármacos para conseguir los efectos deseados. Así mismo, es preciso conocer el mecanismo de acción y el perfil farmacológico de cada uno de estos fármacos para valorar las ventajas o inconvenientes en cada paciente y no alterar su situación clínica. Dependiendo de la situación puede ser necesario aumentar o disminuir la cantidad

administrada para conseguir el mismo efecto. Para ello es fundamental monitorizar de forma estrecha el nivel de sedación y analgesia de los pacientes.

### **1.2.1. Fármacos analgésicos**

Los opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos son los analgésicos más usados en el paciente en estado grave, siendo los opiáceos los fármacos más utilizados en el paciente intubado.

#### ***Opiáceos***

Los opiáceos inhiben la transmisión de los impulsos nerviosos a través del sistema nervioso central. Son agonistas de los receptores opioides  $\mu$ . La unión al subtipo  $\mu_1$  produce analgesia, mientras que la unión al subtipo  $\mu_2$  produce tanto analgesia como depresión respiratoria. Los más empleados en la UCIP son:

##### *1- Morfina (3–6):*

Es un fármaco con baja liposolubilidad por lo que tarda en pasar a SNC y alcanzar su efecto máximo. Es metabolizada en el hígado en un 90% y eliminada por vía renal. Aunque su absorción oral es adecuada, su biodisponibilidad por esta vía es baja y muy variable debido a la gran metabolización hepática. Por vía intramuscular o subcutánea las concentraciones máximas se alcanzan en unos 30-60 minutos y la duración es de unas 4-6 horas. Por vía intravenosa (iv) el efecto analgésico se inicia a los 5-15 minutos, pero su efecto es corto, en torno a las 3 horas. En los menores de un año, especialmente en los primeros meses, la semivida de eliminación es mucho mayor que en el adulto, entre 7-14 horas, debido a la inmadurez renal y metabólica y a una unión a proteínas de sólo el 10%.

La morfina produce liberación de histamina, lo que favorece la vasodilatación venosa y la hipotensión. Por esta razón, debe usarse con cautela en pacientes hemodinámicamente inestables.

## 2- *Fentanilo* (3–5,7):

Es un opioide sintético con efecto analgésico 100 veces más potente que la morfina. Posee gran liposolubilidad por lo que pasa rápidamente al SNC produciendo su efecto en menos de un minuto, aunque también éste desaparece muy rápido (30 minutos). Sin embargo, debido a su gran volumen de redistribución, en perfusiones prolongadas tiende a acumularse aumentando su semivida. Se metaboliza en hígado y se elimina por vía renal. Se une fuertemente a proteínas plasmáticas.

Existen preparados orales, aunque la biodisponibilidad por esta vía es baja, y transdérmicos con los cuales se alcanza un buen nivel de analgesia pero de forma muy lenta (12-24 horas). Cuando se administra de forma prolongada se acumula en el tejido adiposo aumentando su vida media.

Al contrario que la morfina no produce liberación significativa de histamina, por lo que tiene menor riesgo de producir hipotensión en pacientes hemodinámicamente inestables.

## 3- *Remifentanilo* (5,7):

Es un opioide sintético agonista puro del receptor  $\mu$ , derivado del fentanilo y unas 15 veces más potente que éste. Se metaboliza rápidamente por esterasas plasmáticas en un metabolito inactivo que se elimina por vía renal. Esto explica su acción inmediata, su semivida extremadamente corta y la rápida desaparición de sus efectos incluso tras perfusiones prolongadas. No precisa ajustes en relación a la función renal ni hepática. Sin embargo, su uso

prolongado se asocia a desarrollo de tolerancia. Su perfil cardiaco es similar al del fentanilo aunque tiene mayor riesgo de hipotensión.

4- *Metadona (3,8):*

Es un agonista de los receptores opioides  $\mu$  de acción prolongada. También actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina en las terminaciones nerviosas presinápticas. Es muy liposoluble y tiene una potencia equiparable a la morfina pero con un inicio de acción más tardío y una vida media más larga. Su absorción gastrointestinal es buena, apareciendo niveles en plasma a partir de los 30 minutos de la administración oral. Tiene una alta unión a proteínas, y al igual que la morfina su metabolismo es hepático por lo que hay que tener cuidado en neonatos, lactantes pequeños y en pacientes con alteración de la función hepática. Se excreta por la orina y la bilis. La eliminación urinaria se afecta por el pH urinario, de tal forma que si el pH es muy ácido se elimina más rápidamente. Se prefiere la administración por vía enteral, inicialmente cada 6 horas, alargando posteriormente los intervalos, por el riesgo de toxicidad cardiovascular de la vía intravenosa (puede producir bradicardia e hipotensión).

5- *Otros opiáceos:*

El sulfentanilo es un agonista opioide con una potencia 10 veces mayor que el fentanilo y 1000 veces más potente que la morfina. Es poco liposoluble, con alta unión a proteínas, metabolismo hepático y excreción biliar y renal. Sus principales ventajas con respecto al fentanilo son su mayor potencia, menor duración de acción y menor acumulación. Puede emplearse por vía intravenosa intratecal o epidural. Su principal uso es como analgésico intraoperatorio. No está comercializado en España (5,9).

El alfentanilo tiene una potencia de acción 10 veces menor que el fentanilo. Su inicio de acción es rápido y la duración de su efecto. Es poco liposoluble y se une hasta en un 92% a proteínas. Se metaboliza rápidamente en el hígado, no alterándose su eliminación en la insuficiencia renal. Por sus características suele emplearse como analgésico en cirugías ambulatorias donde el estímulo es muy doloroso pero de corta duración, desapareciendo el efecto al terminar la cirugía (5,7).

Tabla 1. Fármacos analgésicos opioides utilizados en Pediatría

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efecto máximo/ duración iv</b>	<b>A tener en cuenta</b>
Morfina	IV: 0,1-0,2 mcg/kg/4 h PC: 10-60 mcg/kg/h	20 min/2-4 h	Menor dosis IR e IH. Hipotensión. Náuseas y vómitos.
Fentanilo	IV: 2-4 mcg/kg PC: 1-10 mcg/kg/h	1-2 min/10-15 m	Rápida tolerancia. Estabilidad hemodinámica. Rigidez torácica en <6 meses con administración rápida
Remifentanilo	IV: 1 mcg/kg PC:2-12 mcg/kg/h (0,5-2 mcg/kg/min)	1-2min/3-5min	Eliminación inmediata No afectación en IR o IH Estabilidad hemodinámica Rigidez torácica en < 6 meses con administración rápida
Metadona	VO:0,1-0,7 mg/kg/4-6 h	45-60 m/>24h	Menor dosis IR e IH Hipotensión Náuseas y vómitos
Alfentanilo	IV: 20 mcg/kg en 60 min PC:0,4-2 mcg/kg/min	1-2 m/10-15 m	Caro Cirugía de corta duración. No en IH

\*PC: perfusión continua; IV: bolo intravenoso IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática

## **Otros analgésicos**

### **1- Acetaminofen (3,10):**

Más conocido como paracetamol, tiene un índice terapéutico muy alto con pocas contraindicaciones. Puede administrarse en todas las edades, incluidos prematuros. Presenta efecto sinérgico con otros analgésicos. Tiene efecto analgésico y antipirético. Se une a proteínas en un 25%, se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal. Presenta una vida media corta, 2-4 horas, de tal forma que en 8 horas es indetectable en plasma. Aunque sus efectos adversos a dosis habituales son poco frecuentes se ha relacionado con patologías graves como la agranulocitosis o la anemia hemolítica (pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato). La intoxicación puede producir fallo hepático agudo.

### **2- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (2,3):**

Los AINE más utilizados en el dolor postoperatorio o crónico son el ketorolaco, desketoprofeno y diclofenaco. En los últimos años se ha comenzado a usar el ibuprofeno intravenoso como adyuvante a la analgesia en pacientes postoperatorios y críticos, incluyendo pacientes pediátricos, con buenos resultados (11). Tienen efecto sinérgico con los opioides, lo que permite disminuir las dosis de ambos. Además tienen efecto antiinflamatorio. En los pacientes críticos su uso está limitado por sus efectos gastroerosivos, sobre la función renal y las plaquetas.

### **3- Metamizol (12):**

Es uno de los fármacos no opiáceos más utilizados en Europa y Sudamérica para el control del dolor moderado-severo. El metamizol inhibe la actividad de la prostaglandina sintetasa, reduciendo la síntesis de

prostaglandinas (PG) proinflamatorias, activa la vía óxido nítrico-GMP cíclico sobre los canales de potasio y activa fibras inhibitorias descendentes a nivel del SNC produciendo una disminución del dolor. También tiene efecto antipirético por su inhibición de la síntesis de PG y antiespasmódico por su acción sobre los canales de potasio en el músculo liso. A diferencia de los AINE no tiene efecto gastroerosivo. Puede asociarse a opiáceos para potenciar su acción analgésica y disminuir la tolerancia. Como la mayoría de los fármacos tiene metabolismo hepático y eliminación renal. Su principal efecto adverso es la hipotensión secundaria a vasodilatación, que es más frecuente en administraciones rápidas. Puede producir shock anafiláctico, agranulocitosis y aplasia medular, efectos secundarios poco frecuentes pero muy graves.

*Tabla 2. Fármacos analgésicos no opioides utilizados en Pediatría*

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>
Paracetamol	IV <10 kg: 7,5 mg/kg/6 h >10 kg: 15 mg/kg/6 h VO 15 mg/kg/4-6 h
Metamizol	IV/VO 20-40 mg/kg/6 h
Ibuprofeno	VO 5-10 mg/kg/6 h
Dexketoprofeno	VO 0,5-1 mg/kg/8-12 h
Diclofenaco	IV/VO 2-3 mg/kg/8-12 h
Ketorolaco	IV 0,2-1 mg/kg/6 h (máximo 90 mg/día) VO 0,2 mg/kg/6-8 h (máximo 40 mg/día)

## 1.2.2. Fármacos sedantes

### ***Benzodiazepinas*** (3)

Son los fármacos sedantes más utilizados tanto en adultos como en niños. No poseen ninguna propiedad analgésica intrínseca. Ejercen su acción sobre el receptor GABA.

#### 1- *Midazolam*:

El midazolam es el agente más utilizado en las unidades de cuidados intensivos debido a su rápido inicio de acción y su corta duración (13). Se une en gran medida a proteínas y se elimina hasta en un 80% por vía renal (1,5). En infusiones prolongadas puede acumularse, sobre todo en pacientes obesos, con hipoalbuminemia o insuficiencia renal, produciéndose una prolongación de su acción (16).

Aunque tiene un buen perfil de seguridad y es muy bien tolerado en perfusión continua, si se administra de forma rápida puede producir hipotensión secundaria a la disminución de las resistencias sistémicas y del flujo simpático central. Su administración prolongada favorece la aparición de tolerancia y abstinencia tras su retirada. Esto último se ve favorecido por el uso concomitante con opioides (17). La administración prolongada de midazolam y otras benzodiazepinas se ha relacionado en los últimos años con la aparición de delirium (18,19).

#### 2- *Loracepam* (2,3):

Tiene efectos similares a los del midazolam aunque una vida media mayor, en torno 10 horas. Menos experiencia en niños en estado crítico que con el midazolam. Puede administrarse por vía enteral o intravenosa, aunque esta última no está comercializada en España. Se une a proteínas en más del

90%. Tiene un metabolismo hepático por glucuronización, por lo que en los neonatos en los que este sistema enzimático es inmaduro, la semivida puede ser hasta 3 veces mayor que en los adultos. No produce metabolitos activos no alterándose en la insuficiencia hepática ni en la renal.

### 3- *Cloracepato dipotásico:*

Es un ansiolítico benzodiazepínico de acción prolongada. Posee actividad anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica al igual que otros fármacos de este grupo. Gracias al pH ácido del estómago, cuando se administra de forma oral se convierte en su principal metabolito activo que es rápidamente absorbido, con una biodisponibilidad oral del 50%. Este metabolito presenta una fuerte unión a proteínas, metabolismo hepático y eliminación mayoritariamente renal. Su semivida de eliminación es muy larga, unas 40-60 horas.

### ***Propofol*** (3,16)

Es un agente hipnótico-sedante de efecto ultrarrápido sin capacidad analgésica. Su mecanismo de acción no es bien conocido pero se cree que actúa a través de la interacción con el receptor GABA facilitando la apertura de canales de cloro. Se une fuertemente a proteínas y su eliminación es renal en forma de glucurónico en un 53%. Aunque el metabolismo es principalmente hepático existe un aclaramiento del fármaco mayor que el flujo hepático, por lo que tiene que tener un metabolismo extrahepático cuyo mecanismo no está claro. Existe una diferencia interindividual en la actividad de las enzimas encargadas de su metabolización de hasta 100 veces, así como, una gran variabilidad en el aclaramiento durante el periodo neonatal (20,21).

El principal efecto hemodinámico del propofol es la disminución de las resistencias vasculares sistémicas pudiendo dar lugar a hipotensión, más frecuente en pacientes hipovolémicos. Además, tiene efecto cronotopo negativo y puede alterar la contractilidad cardiaca. La emulsión se vehiculiza en un fosfolípido. Su administración prolongada puede llevar a elevación de las cifras de triglicéridos y por tanto, requiere control del metabolismo lipídico del paciente.

Las dosis elevadas de propofol administradas de forma prolongada se han asociado con el desarrollo de síndrome por infusión de propofol (22,23). Esta patología, aunque muy infrecuente, es potencialmente mortal. Consiste en un cuadro de shock cardiogénico con disminución de la contractilidad cardiaca y trastornos de la conducción, junto con alteraciones metabólicas, principalmente acidosis láctica e hipertrigliceridemia. Se considera factor de riesgo la dosis superior a 4 mg/kg/h más de 48 horas. Sin embargo, varios estudios han encontrado que la administración prolongada de propofol a dosis no superiores a 4 mg/kg/h en pacientes críticamente enfermos es efectiva y segura (24–26).

### ***Barbitúricos. Tiopental (2,3)***

Actúa a nivel de los receptores GABA del SNC. Es muy liposoluble por lo que genera sedación profunda en pocos segundos. A nivel hemodinámico produce vasodilatación, hipotensión y disminución de la contractilidad cardiaca. Además puede dar lugar a íleo paralítico y favorecer las infecciones por su efecto inmunosupresor. Por estos motivos actualmente se utiliza poco en el paciente crítico. Sus principales indicaciones son en el estatus epiléptico refractario y el traumatismo craneoencefálico severo con hipertensión intracraneal grave.

Tabla 3. Fármacos sedantes

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efecto máximo (minutos)</b>	<b>A tener en cuenta</b>
Midazolam	IV: 0,1-0,2 mg/kg PC: 1-10 mcg/kg/min	2-3	Hipotensión si administración rápida
Loracepam	PC: 0,02-0,1 mg/kg/h	5-20	No comercializado por vía IV en España Experiencia limitada en niños
Cloracepato dipotásico	IV:0,2-0,5 mg/kg/8 h VO:0,3-0,5 mg/kg/día	5-20	Se puede administrar en una sólo dosis o en varias No comercializado por vía IV en España
Propofol	IV: 1-2 mg/kg PC: 1-4 mg/kg/h	1-2	Hipotensión Síndrome de infusión por propofol
Tiopental	IV: 2-5 mg/kg PC: 1-5 mg/kg/h	Inmediato	Vasodilatación Inotropismo negativo

\*PC: perfusión continua; IV: bolo intravenoso; IR insuficiencia renal; IH insuficiencia hepática

### 1.2.3. Fármacos anestésicos y sedantes

#### **Ketamina** (3)

Es un agente anestésico que actúa bloqueando el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (27) y las vías de dolor descendentes (28).

Es muy liposoluble y se une débilmente a proteínas (29). Con la administración intravenosa el efecto se logra en 1-3 minutos, alcanzando el pico máximo en 30 minutos. Su metabolismo es principalmente hepático aunque también intervienen los riñones, pulmones e intestino. La eliminación es lenta pudiendo durar más de 5 horas. La vía intramuscular tiene una alta biodisponibilidad y su pico plasmático se alcanza

en 5 minutos. Sin embargo, la vía oral tiene una biodisponibilidad muy limitada debido al efecto del primer paso hepático (29).

Produce anestesia y sedación disociativa pero manteniendo los reflejos de las vías respiratorias y la estabilidad cardiovascular. Esto se debe a la activación del sistema simpático, de tal forma que produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares favoreciendo el mantenimiento de la presión arterial. Presenta también un efecto inotrópico negativo que normalmente se ve contrarrestado por su actividad simpática. Sin embargo, los pacientes con disminución de la contractilidad miocárdica pueden experimentar hipotensión debido a que en ellos predomina el efecto inotrópico negativo por el agotamiento de sus reservas de catecolaminas (3,6,30–32). A nivel pulmonar reduce las resistencias de las vías respiratorias y aumenta la complianza pulmonar. No tiene efectos gastroerosivos ni produce daño renal ni íleo paralítico (33).

### **Agonistas de los receptores $\alpha_2$ adrenérgicos (3)**

#### *1- Clonidina:*

Es un agonista de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  con actividad predominante  $\alpha_2$ . Reduce la liberación periférica de norepinefrina por estimulación de los adrenorreceptores  $\alpha_2$  inhibidores (34). Los efectos sedantes y analgésicos son dosis-dependiente e influenciados por la vía de administración (34). Ejerce efectos analgésicos y sedantes mediante la coestimulación de receptores opiáceos en el tronco cerebral pero no causa depresión respiratoria (14,35,36). Se puede administrar vía iv o enteral. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan en 60-90 minutos. Tiene una gran biodisponibilidad (75-95%) y una baja unión a proteínas (20-40%). Se metaboliza en el hígado y se excreta a través de la orina. Produce hipotensión y bradicardia, por lo que hay que administrarla con cuidado en pacientes hemodinámicamente inestables. Se

debe suprimir de forma gradual para evitar la hipertensión arterial y la aparición de arritmias ventriculares.

## 2- *Dexmedetomidina:*

Es un potente agonista  $\alpha$  2-adrenérgico con 8 veces mayor afinidad que la clonidina (37–39) y muy baja afinidad por el receptor  $\alpha$ 1. Tras su administración intravenosa, el inicio de acción se produce a los 15-30 minutos y las concentraciones pico se alcanzan en 1 hora. Es altamente lipofílica y se distribuye rápidamente a los tejidos, presentando una vida media de distribución de minutos y una vida media de eliminación de unas 2-3 horas. Se liga intensamente a proteínas y tiene un metabolismo principalmente hepático. Los metabolitos son inactivos y se eliminan por vía renal y por las heces. La insuficiencia renal no afecta su farmacocinética (40). Induce sedación que difiere de la producida por otros sedantes como las benzodiazepinas o el propofol que actúan sobre el receptor GABA. Durante la sedación con dexmedetomidina el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar con algunos procedimientos pero al cesar el estímulo, el paciente vuelve a dormir retornando al nivel de sedación previo. A nivel hemodinámico, debido a su efecto  $\alpha$ 2 agonista, puede disminuir la frecuencia cardiaca y la presión arterial, aunque estos efectos no suelen ser importantes (41,42). Sobre la función respiratoria o el aparato gastrointestinal sus efectos son mínimos (41–44). Se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal transitoria (45).

## **Sevoflurano (46)**

Es un gas anestésico con un inicio y final de acción rápido. Tiene un efecto hipnótico, sedante, broncodilatador y escasamente analgésico. Produce mínima inestabilidad hemodinámica. Su dosificación se controla con la concentración alveolar

mínima (CAM). La CAM es la medida de la profundidad anestésica que hace que un paciente no se mueva ante un estímulo doloroso. La CAM del sevoflurano en niños es: 1-6 meses: 3,1%, 7-12 meses: 2,7% y 1-12 años: 2,5%. El principal problema de la administración de anestésicos inhalados en la UCIP es la necesidad de un sistema de evacuación de gases y de respiradores especiales de anestesia o bien respiradores conectados a un vaporizador. En los últimos años se ha desarrollado un dispositivo denominado AnaConDa® que permite administrar gases anestésicos (sevoflurano, isoflurano) con cualquier tipo de respirador, pudiendo conectar la salida de gases del respirador a una toma de vacío o a un cartucho de absorción. Esto ha facilitado su administración en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Tabla 4. Fármacos anestésicos y sedantes

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>Efecto máximo / duración (minutos)</b>	<b>A tener en cuenta</b>
Ketamina	IV: 1-2 mg/kg PC:0,5-2 mg/kg/h	1/10-30 min	Aumento de TA y FC Broncodilatación No en HIC
Dexmedetomidina	PC:0,2-1,4 mcg/kg/h	2-5	No depresión respiratoria
Clonidina	VO: 1-5 mcg/kg/8h PC:0,2-2 mcg/kg/h	VO:30-60 IV: 5-20	No depresión respiratoria Hipertensión y arritmias ventriculares si retirada brusca

\*PC: perfusión continua; IV: bolo intravenoso HIC: hipertensión intracraneal

### **1.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS SEDANTES Y ANALGÉSICOS**

La administración prolongada de algunos fármacos, especialmente de los opiáceos y las benzodiacepinas, conlleva el riesgo de desarrollo de síndrome de abstinencia, tolerancia, hiperalgesia o delirium. Estos efectos producen un aumento de la morbilidad y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (47–50) y como consecuencia, un incremento del coste económico sanitario (51).

#### **1.3.1. Tolerancia**

La tolerancia se define como la pérdida de potencia analgésica durante el uso prolongado de un fármaco. Esto conduce a un incremento progresivo de la dosis del fármaco para conseguir el mismo efecto farmacológico. Además, la presencia de tolerancia aumenta el riesgo de presentar síndrome de abstinencia posterior.

No existe un criterio universal o una escala para la detección de la abstinencia. En un estudio realizado por Anand et al. en 2013 en pacientes con infusiones de opioides o midazolam  $\geq 7$  días encontraron que el 16% requirió el doble de dosis a los 7 días que la precisada en las primeras 24 horas y a los 14 días hasta un 20% tuvieron que doblar la dosis inicial (52). En un estudio previo realizado por el mismo grupo en 2010 describieron esta duplicación de la dosis en un 20% de todos los pacientes ventilados que recibieron opioides durante 24 horas, 35% de los que recibieron opioides 96 horas y 43% de los que los recibieron 14 días o más (49). Neunhoeffter et al. publicaron en 2017 un estudio sobre la rotación de ketamina con opioides para disminuir los efectos adversos de estos últimos. En este trabajo, a falta de una herramienta para detectar tolerancia, consideraron que ésta existió cuando fue preciso duplicar la dosis de opioide tras 4 días de infusión para mantener la misma puntuación de analgesia (53). Así mismo, Da Silva et al. consideraron tolerancia cuando fue preciso duplicar la dosis del fármaco a partir del 2º día de administración para conseguir los mismos efectos farmacológicos que al inicio de la terapia (54).

## **Neurobiología de la tolerancia**

Existen dos tipos de tolerancia de acuerdo a los mecanismos de producción a nivel celular y molecular:

a) *Tolerancia farmacocinética o metabólica*: está producida por un aumento del metabolismo del fármaco secundario a una inducción enzimática. Los fármacos que desarrollan este tipo de tolerancia tienen la propiedad de estimular el sistema microsomal hepático encargado de su biotransformación, tras dosis repetidas a lo largo de un tiempo prolongado. De esta manera, al incrementar su tasa metabólica, pierden antes su efecto y son eliminados del organismo de forma mucho más rápida, precisando dosis cada vez más elevadas para mantener el mismo efecto.

b) *Tolerancia farmacodinámica o funcional*: es la consecuencia de cambios adaptativos a nivel celular de los sistemas afectados por la acción del fármaco. En este caso las células desarrollan mecanismos moleculares, enzimáticos o de regularización o internalización de receptores, de tal forma que se adaptan a la acción del fármaco y no responden con la misma intensidad. A diferencia de la tolerancia farmacocinética, donde las concentraciones plasmáticas del fármaco disminuyen progresivamente, en este tipo de tolerancia la concentración es proporcional a la dosis administrada.

Así mismo, la tolerancia también se puede dividir en simple, que es aquella en que el mecanismo se desarrolla exclusivamente para un fármaco y cruzada, cuando la tolerancia a un fármaco condiciona la existencia del mismo fenómeno para otros fármacos.

## **Clínica de la tolerancia**

Actualmente no hay marcadores clínicos, fisiológicos o bioquímicos para identificar a los pacientes que desarrollarán tolerancia. Parece que una baja dosificación inicial conduce a un mal control del dolor e hiperalgesia, pudiendo requerir

una dosis mayor de analgésicos, facilitando la tolerancia. De esta forma, los pacientes con una analgesia inadecuada son más propensos a desarrollar tolerancia y posteriormente abstinencia (55).

### **1.3.2. Hiperalgnesia**

La hiperalgnesia es una percepción intensificada del dolor relacionada con el uso de un analgésico, normalmente un opioide, en ausencia de tolerancia y abstinencia. Esta respuesta paradójica se manifiesta como una pérdida de la eficacia analgésica, sin la presencia de un nuevo daño tisular o empeoramiento de la enfermedad de base, en pacientes con un tratamiento prolongado con estos fármacos. A diferencia de la tolerancia, la hiperalgnesia empeora con el aumento de la dosis de fármaco. Es, por tanto, una reducción del umbral del dolor respecto a la situación de base tras una exposición prolongada a un fármaco, aunque en ocasiones puede aparecer tras periodos de tratamiento cortos (56,57).

### **Neurobiología de la hiperalgnesia**

La hiperalgnesia no está desencadenada por único factor, sino que son muchos los implicados incluyendo factores genéticos. Entre los mecanismos conocidos relacionados con la hiperalgnesia destacan (56):

- a) Receptores NMDA: se induce una sensibilización de las neuronas espinales mediada por el sistema central glutamatérgico, vía receptor NMDA. Tras la exposición a opioides se produce un incremento duradero de liberación de glutamato desde las neuronas aferentes primarias nociceptivas.
- b) Aumento del número de nociceptores: el MAPK es un receptor involucrado en la transmisión y modulación del dolor cuya expresión se ha visto aumentada en médula espinal, nervio ciático y raíz del ganglio dorsal de ratas con administración crónica de morfina. Así mismo, muchas neuronas nociceptivas expresan receptores funcionales como el CXCR4 con la

administración de opioides, cambiando el balance entre analgesia e hiperalgesia.

- c) Aumento y liberación de neurotransmisores excitadores. El tratamiento crónico con morfina libera un exceso de citocinas (IL-1 $\beta$ , G-CSF y CK) que aumenta la sensibilización nociceptiva y una regulación al alza en la producción y liberación de neurotransmisores en las fibras nerviosas aferentes.
- d) Potenciación sináptica a largo plazo. Los agonistas de los receptores opioides podrían activar las vías descendentes que modulan la nocicepción espinal.
- e) Otros: influencia genética, activación vía calcio/calmodulina proteína quinasa II (CaMKII $\alpha$ ), bioactivación de metabolitos glucurónidos excitatorios procedentes de los opioides consumidos, implicación de receptores centrales de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, etc.

Los opioides de acción rápida, sobre todo el remifentanilo se han asociado con mayor frecuencia con tolerancia aguda y/o hiperalgesia inducida por opioides (58,59).

### **1.3.3. Dependencia y síndrome de abstinencia**

La dependencia se caracteriza por la aparición de un síndrome de abstinencia cuando el medicamento se reduce muy rápidamente o se interrumpe bruscamente.

El síndrome de abstinencia se define como un conjunto de signos y síntomas orgánicos y psíquicos que aparecen después de interrumpir el consumo de una sustancia psicoactiva de la cual una persona es dependiente.

#### **Neurobiología de la dependencia y la abstinencia**

Los mecanismos de dependencia y síndrome de abstinencia a nivel neurobiológico más estudiados son los producidos por los opioides. Éstos activan los circuitos cerebrales del sistema de recompensa mesolímbico. Dicho sistema genera señales en una parte del cerebro llamada Área Tegmental Ventral, produciendo

liberación de dopamina en el núcleo Accumbens. La liberación de dopamina causa sentimientos de placer dando lugar al refuerzo positivo opioide. Ésta es la base neuronal de la dependencia psicológica.

Por otro lado, las neuronas del Locus Ceruleus producen noradrenalina, que se distribuye a otras partes del cerebro estimulando la vigilia, la respiración, el aumento de la presión sanguínea y el estado de alerta entre otras funciones. Cuando las moléculas opioides se unen a los receptores  $\mu$  de las células cerebrales del Locus Ceruleus suprimen la liberación de noradrenalina lo que resulta en somnolencia, bradipnea o hipotensión.

Sin embargo, con la exposición repetida a opioides, las neuronas del Locus Ceruleus se ajustan incrementando su nivel de actividad dando lugar a más noradrenalina. Mientras exista presencia de opioides, el impacto supresivo de éstos contrarresta la actividad aumentada de las neuronas, lo que resulta en liberación de una cantidad cercana a la normalidad de noradrenalina, por lo que el paciente se siente relativamente normal. Cuando los opioides desaparecen, ya no suprimen la actividad del Locus Ceruleus, cuya actividad previamente ha sido mejorada, de tal forma que estas células comienzan a liberar noradrenalina en cantidades excesivas provocando los síntomas típicos de la abstinencia (60).

### **Incidencia del síndrome de abstinencia**

Los fármacos sedantes y analgésicos más utilizados en los pacientes pediátricos son el midazolam, fentanilo, morfina, ketamina y propofol (14,26,52,61). Habitualmente se combina un sedante y un analgésico para conseguir un efecto sinérgico, lo que permite disminuir las dosis de ambos y los efectos secundarios. La combinación más utilizada en niños es la asociación de midazolam con un opiáceo como la morfina o el fentanilo (62).

La administración prolongada de opioides y/o benzodiazepinas en lactantes y niños puede inducir abstinencia y tolerancia, especialmente si la perfusión se mantiene más de 3 días (48–50,63–65).

En algunas series se estima que entre un 10 a 34% de los pacientes ingresados en la UCIP tienen riesgo de sufrir síndrome de abstinencia (66–68), un 35 a 57% de los tratados con benzodiazepinas u opioides durante 5 días o más lo presentarán (64,67,69) y el riesgo aumenta hasta el 77% si reciben ambos fármacos (47,63,70). En algunos estudios estas cifras superan el 80% (71).

### **Factores de riesgo de síndrome de abstinencia**

Múltiples factores han sido relacionados con la aparición de abstinencia a fármacos, especialmente a opioides, en pacientes críticamente enfermos. Los más importantes son las dosis acumuladas de opioides y/o benzodiazepinas y la infusión mayor de 5 días (64,67,72,73), aunque existen algunos trabajos que encuentran un aumento del riesgo con sólo 3 días de infusión (54,63). Hallazgos similares han sido descritos en pacientes pediátricos y neonatales (67,72,74–76). La disminución rápida de la dosis o la interrupción brusca de la administración del fármaco también han demostrado una importante asociación con la presencia de síndrome de abstinencia (30). Otros factores que pueden ser predisponentes son el tratamiento con ECMO (77,78) o la mayor carga de trabajo del personal de enfermería (72).

Algunos estudios han encontrado asociación entre el riesgo de aparición de abstinencia con edad menor de 6 meses o presencia de alteraciones cognitivas. En el primer caso la inmadurez enzimática favorecería un aumento de la biodisponibilidad de los fármacos ampliando el tiempo de ocupación del receptor (72,79). En el segundo, las alteraciones en la función de los neurotransmisores y los diferentes niveles de opioides endógenos que presentan estos pacientes serían los responsables del incremento del riesgo (72,79,80). Sin embargo, esta última hipótesis es difícil de

demostrar dada la frecuente exclusión de estos niños en los estudios de síndrome de abstinencia (69).

Por último es importante señalar que no todos los fármacos, ni dentro de la misma familia, tienen el mismo riesgo. Los opioides de origen sintético o con un inicio de acción más rápido, como el fentanilo o el remifentanilo, tienen una mayor afinidad por los receptores opioides, y pueden dar lugar a una aparición más rápida de tolerancia y posteriormente de abstinencia (49,54,59,73).

### **Síntomas de abstinencia**

En los niños los síntomas de abstinencia a opioides se clasifican en (74,81,82):

- Síntomas relacionados con irritabilidad del sistema nervioso central: temblores, convulsiones, irritabilidad y alteraciones del sueño.
- Síntomas gastrointestinales: vómitos, diarrea, dolor abdominal o rechazo de ingesta.
- Síntomas de disfunción del sistema autonómico: sudoración, taquicardia, taquipnea, hipertensión, fiebre, piloerección, bostezos y estornudos frecuentes.

No existe una clasificación sistemática de los síntomas de abstinencia a otros fármacos como las benzodiazepinas. La mayoría de trabajos publicados son casos aislados o pequeñas series de casos. Sury et al. describieron por primera vez síntomas típicos de la sobreestimulación del sistema nervioso central como irritabilidad, agitación o convulsiones tras la administración prolongada de midazolam en niños (83). Posteriormente se describieron otro grupo de síntomas relacionado con la desregulación del sistema autonómico como taquicardia, fiebre o sudoración (67,74,84). Sin embargo, no se han observado alteraciones gastrointestinales ni en adultos ni en niños en relación con la abstinencia a benzodiazepinas (81,85).

Por tanto, los síntomas de abstinencia a opioides o benzodiazepinas relacionados con el sistema nervioso central o el autonómico son en su mayoría superponibles, sin

embargo, los síntomas gastrointestinales parecen propios de la abstinencia a opioides. Por otro lado, algunos síntomas relacionados con la irritabilidad del SNC, como los trastornos del movimiento, la aparición de muecas o gestos de dolor, el llanto inconsolable o las alucinaciones solamente se han observado en la abstinencia a benzodiacepinas (86).

Es importante tener en cuenta que en ocasiones pueden confundirse los síntomas de abstinencia con respuestas secundarias a la estancia en la UCIP (insomnio, irritabilidad y ansiedad) o a la patología del paciente (fiebre, taquicardia o taquipnea). En otras ocasiones se puede confundir con el delirium, cuya aparición a veces se asocia con el tratamiento con opiáceos y benzodiacepinas. Esto da lugar a que el diagnóstico de abstinencia siempre deba ser un diagnóstico de exclusión.

La abstinencia suele aparecer entre 1 hora y 3 días después del inicio de la disminución de las perfusiones (64,75,87,88), aunque se ha descrito la aparición de síntomas incluso 6 días después del cese de la administración (74,83).

#### **1.3.4. Delirium**

El delirium o síndrome confusional es un trastorno médico que implica la alteración global del estado mental del paciente de etiología multifactorial.

Se caracteriza por una alteración del nivel de conciencia, de las funciones cognitivas (percepción, orientación, lenguaje y memoria) y de la conducta del individuo. Se manifiesta clínicamente con una variedad de síntomas neuropsiquiátricos, siendo los más importantes la desorientación y la disminución en la atención. Tiene un inicio brusco, un carácter fluctuante y una duración más o menos corta.

Esta patología tiene una elevada incidencia en el enfermo grave adulto. La prevalencia varía, dependiendo de las series, entre el 45 y el 87% de los adultos ingresados en la UCI (89). Así mismo, se considera un factor independiente de mortalidad y de estancia prolongada en la UCI.

En los niños la incidencia es menor, aunque puede estar infradiagnosticado debido a la falta de sospecha o la confusión con otros procesos como irritabilidad, dolor, síndrome de abstinencia, depresión o reacción esquizofrénica aguda. Trabajos recientes describen una prevalencia del 25%, pudiendo aumentar al 38% en los niños con ingresos superiores a 6 días y al 44-50% en niños pequeños menores de 5 años (17,90–94).

En la mayoría de trabajos se consideran factores de riesgo independientes: la edad menor de 2 años, la ventilación mecánica, las restricciones físicas y la administración de algunos fármacos como las benzodiazepinas, opioides, inotrópicos o antiepilépticos (92,95). Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación independiente entre el tratamiento con opioides y la aparición de delirium, aunque sí encuentran relación con las benzodiazepinas (18,94).

### **1.3.5 Alteraciones del neurodesarrollo**

En los últimos 15 años un volumen creciente de estudios experimentales han demostrado la asociación entre la administración de fármacos anestésicos y sedantes, en animales con cerebros en desarrollo, con la aparición de alteraciones neurocognitivas a largo plazo (96–100).

Jevtovic-Todorovic et al. publicaron en 2003 los primeros datos sobre la alteración neurológica que presentaban a largo plazo las ratas recién nacidas tras la exposición a fármacos anestésicos y sedantes (96) y posteriormente, más autores objetivaron resultados similares (97). Otros estudios demostraron neuroapoptosis, degeneración de oligodendrocitos y deterioro de la sinaptogénesis con la administración de sedantes y anestésicos en primates, no humanos (99,100). En todos los estudios los fármacos utilizados se unían a receptores GABA o NMDA.

La preocupación por el potencial efecto neurotóxico de estos fármacos sobre cerebros en desarrollo de animales ha incitado a su estudio en niños pequeños. Sin

embargo, extrapolar estos resultados a humanos es complicado. La mayoría de los trabajos son retrospectivos, con muestras pequeñas y muchos factores limitantes o de confusión asociados.

Bartels et al. compararon gemelos idénticos en los que uno de los dos hermanos había sido sometido a una anestesia antes de los 3 años. No encontraron diferencias significativas en las evaluaciones cognitivas posteriores hasta los 12 años (101). Otros trabajos han analizado a niños pequeños que precisaron anestesia para una cirugía y los compararon con controles ajustados por edad sin encontrar tampoco diferencias en el desarrollo cognitivo posterior (102,103).

Los resultados de estos trabajos parecen confirmar que la exposición a fármacos anestésicos o sedantes en una única ocasión durante la infancia no afecta al desarrollo cognitivo posterior. No se puede afirmar lo mismo cuando las exposiciones son múltiples o durante periodos prolongados, como ocurre en el ámbito de los cuidados intensivos pediátricos y neonatales.

Wilder y su grupo llevaron a cabo el primer estudio retrospectivo a gran escala sobre exposición a fármacos sedoanalgésicos en niños pequeños. No encontraron un aumento del riesgo de alteraciones del desarrollo cognitivo con administraciones únicas (índice de riesgo 1,0 IC 95% 0,7-1,2). Sin embargo, en aquellos con dos o más exposiciones sí objetivaron un incremento del riesgo. En los niños con dos exposiciones el riesgo aumentó 1,6 veces (IC 95% 1,0-2,3) y en aquellos con más de dos exposiciones a 2,6 veces (IC 95% 1,6-4,2) (104). Este mismo grupo analizó en la misma población a los pacientes anestesiados antes de los 2 años obteniendo resultados similares (105).

Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias cognitivas posteriores, a pesar de exposiciones prolongadas a fármacos anestésicos o sedantes en edades muy tempranas (106,107).

En una revisión realizada en 2014 los autores concluyeron que parece que puede existir un aumento del riesgo a mayor número de exposiciones a anestésicos en edades menores de 4 años pero esto es difícil de evaluar de forma correcta con los estudios actuales debido a que existen múltiples factores de confusión: diferentes técnicas quirúrgicas, poblaciones, salud y educación materna, exposiciones previas durante el embarazo y el parto, condiciones médicas preexistentes, características ambientales, etc. que tienen un mayor impacto sobre el desarrollo neurológico que el tratamiento sedoanalgésico utilizado (108). A conclusiones similares llegaron en otra revisión realizada en 2016 por Char et al. (109).

Por tanto, con los estudios publicados hasta la fecha no se puede descartar que el tratamiento de fármacos sedantes o anestésicos de forma repetida o en tiempos prolongados en pacientes con cerebros en desarrollo esté exento de riesgo. Por ello es importante limitar al máximo el uso de estos fármacos, en la medida de lo posible, por las potenciales consecuencias en el desarrollo cognitivo posterior.

La Food and Drug Administration (FDA) publicó en 2016, siendo la última actualización en el 2018, una declaración sobre los riesgos de estos fármacos en mujeres embarazadas o niños menores de 3 años, así como, la lista de los fármacos implicados (por orden alfabético: desflurano, etomidato, halotano, isoflurano, ketamina, lorazepam, metohexital, midazolam, pentobarbital, propofol, sevoflurano) (110). Sin embargo, especifica que las cirugías o procedimientos que precisen el uso de estos fármacos no deben retrasarse ni evitarse. Sólo debe considerarse esa posibilidad cuando sean cirugías o procedimientos electivos y médicamente sea posible retrasarlos. Igualmente, los profesionales sanitarios deben asesorar a los pacientes, lo que incluye analizar y explicar los beneficios y riesgos de las cirugías o procedimientos que requieren anestesia general y medicamentos sedantes.

Por otra parte, la dexmedetomidina que no tiene interacción con los receptores GABA ni NMDA podría tener menor neurotoxicidad. Sanders et al. en 2009 analizaron su efecto sobre la neuroapoptosis en ratas recién nacidas sin encontrar un aumento de la misma. Posteriormente estudiaron su asociación con isoflurano observando una disminución de la neuroapoptosis dosis-dependiente en comparación con la producida por la exposición a isoflurano aislado (111). A partir de este trabajo se ha sugerido que la dexmedetomidina no sólo no produce neurotoxicidad, sino que además podría ejercer un papel neuroprotector asociado a otros fármacos sedoanalgésicos, que posteriormente han confirmado otros trabajos (112,113).

#### **1.4. MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN, ANALGESIA, DELIRIUM Y ABSTINENCIA**

Un inadecuado control del dolor en el niño en estado crítico va a incrementar la agitación y el sufrimiento secundarios a la situación de estrés que sufre el paciente, aumentando la desadaptación y el riesgo de extubación accidental o pérdida de accesos vasculares (114,115). Por todo esto, un tratamiento adecuado del dolor y la sedación es fundamental para hacer más comfortable su estancia en la UCIP y disminuir la morbimortalidad.

El correcto manejo de estos niños se ve dificultado por no tener unas metas definidas de sedación y analgesia, el uso de criterios diferentes y el empleo de evaluaciones subjetivas para valorar el dolor y el estado de sedación, produciéndose un daño iatrogénico evitable o al menos mitigable (52).

La evaluación sistemática de la sedoanalgesia en los pacientes críticos mejora el manejo del dolor y la agitación, permitiendo ajustar la medicación a las necesidades del paciente. Numerosos estudios demuestran que una adecuada monitorización de la sedoanalgesia permite reducir el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en la UCI e incluso la mortalidad (116–119).

Tradicionalmente el control del grado de sedación y analgesia del niño en estado crítico se ha realizado mediante la observación clínica y los parámetros fisiológicos relacionados con el dolor. Estos métodos son subjetivos e influenciados por la experiencia del observador. Por este motivo, aunque el juicio clínico de los profesionales que trabajan en estas unidades es importante, las guías actuales sobre el manejo del dolor y la sedación recomiendan el uso de herramientas validadas para su evaluación rutinaria (6,120).

Aunque la frecuencia de la monitorización debe adaptarse al estado clínico del paciente y a la administración o no de fármacos sedantes y/o analgésicos, se recomienda el uso de escalas estandarizadas y validadas al menos, una vez por turno en todos los pacientes ingresados en la UCI (120).

Las escalas clínicas son los instrumentos más utilizados para la monitorización del grado de sedación y analgesia. Estas herramientas cuantifican una serie de parámetros conductuales y/o fisiológicos relacionados con la sedoanalgesia. Su empleo es uno de los parámetros de calidad en el funcionamiento de una unidad de cuidados intensivos.

#### **1.4.1. Escalas de sedación**

La sedación óptima es aquella en la que el paciente está despierto o somnoliento pero reactivo al entorno, sin perturbaciones ni movimientos excesivos y en el caso de necesitar ventilación mecánica está acoplado con el respirador (120,121). Sin embargo, lograr este nivel de sedación no es fácil. Existe una gran variabilidad clínica en el manejo de la sedación en los pacientes ingresados en la UCI y también en el grado de sedación alcanzado (116,122). Una revisión sistemática reveló que sólo un 58% de los pacientes ingresados en las UCI estaban adecuadamente sedados, un 32% estaban sobredados y un 10% infrasedados (47). La sobredación varía mucho según los estudios, pudiendo alcanzar hasta el 82% en algunos trabajos (47). Estas variaciones se deben a la utilización de diferentes

protocolos y a las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos sedantes en el paciente en estado crítico. Cuando la sedación se realiza a dosis fijas, sin un protocolo basado en la monitorización de los niveles de sedación, es frecuente que se administre un exceso de fármaco y los metabolitos se acumulen. Otros factores como las creencias y actitudes del personal sanitario ante el sufrimiento, el miedo a los efectos colaterales de la infrasedación o una deficiente relación entre el número de enfermeros y el número de pacientes que produce sobrecarga de trabajo también favorecen el exceso de sedación. Como consecuencia de la sobredosificación se prolonga la duración de la ventilación mecánica, aumentando el riesgo de complicaciones como la neumonía asociada a ventilación mecánica, el aumento de la duración de ingreso en la UCI y en el hospital, así como, los costes económicos de la atención médica.

Por otro lado, la infrasedación puede conducir a una mayor angustia, ansiedad, trastornos del sueño y un incremento del riesgo de extubación accidental o desplazamientos de tubos y catéteres vasculares, lo que empeora el pronóstico.

La existencia de un protocolo de sedación, en el que se incluya cualquier escala, es más importante que el uso de una escala en particular (123). En la actualidad existen más de 30 escalas que valoran la profundidad de la sedación según el tipo e intensidad del estímulo físico necesario para suscitar una respuesta en el paciente. La mayoría de estas escalas reúnen unos requisitos mínimos como son la simplicidad para la medición y el registro, la aplicabilidad, la reproducibilidad intraobservador e interobservador y la capacidad para discriminar los diferentes niveles de sedación.

Las escalas más utilizadas en pacientes adultos son:

1- Escala de Ramsay. Tabla 5.

Publicada en 1974 sigue siendo la escala más utilizada y el patrón de referencia para validar nuevas escalas u otros métodos de monitorización objetiva. Esta escala estratifica el grado de sedación en 6 niveles, 3 de ellos corresponden a niveles de sedación ligera y 3 a mayor profundidad (124).

*Tabla 5. Escala de sedación de Ramsay*

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Paciente ansioso y agitado.</li><li>2. Paciente colaborador, orientado y tranquilo.</li><li>3. Paciente dormido, que obedece órdenes.</li><li>4. Paciente dormido, con respuesta a estímulos auditivos intensos.</li><li>5. Paciente dormido, con respuesta mínima a estímulos.</li><li>6. Paciente dormido, sin respuesta a estímulos.</li></ol> |
|--|

2- Sedation-Agitation Scale (SAS). Tabla 6.

Descrita en 1999 por Riker, fue la primera escala validada para pacientes críticos. El grado 4 corresponde al paciente tranquilo y colaborador. Hacia arriba y hacia abajo se extienden 3 niveles graduales de sedación o agitación (125).

*Tabla 6. Escala de sedación "Sedation-Agitation Scale"*

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Excesivamente sedado, sin respuesta a estímulos intensos.</li><li>2. Muy sedado, despierta ante estímulos físicos, no responde a instrucciones verbales.</li><li>3. Sedado, despierta al estímulo auditivo intenso.</li><li>4. Tranquilo y colaborador.</li><li>5. Agitado, se calma con instrucciones verbales.</li><li>6. Muy agitado, muerde el tubo, requiere sujeción mecánica.</li><li>7. Agitación peligrosa, peligro de retirada de catéteres, tubos, etc.</li></ol> |
|---|

### 3- Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Tabla 7

Descrita por Sessler en el 2002 y validada para pacientes adultos ventilados y no ventilados. Es la única escala que se ha estudiado específicamente para evaluar los cambios de sedación a lo largo del tiempo. Es una escala de 10 puntos con valores positivos que indican agitación y negativos que indican sedación. El nivel 0 corresponde al paciente tranquilo y despierto. Es la escala que ofrece más información tanto de la agitación como de la sedación y tiene una buena correlación con la aparición de delirio (126). No está validada para pacientes pediátricos.

*Tabla 7. Escala de sedación RASS*

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

En niños las dos escalas más utilizadas son la escala de Ramsay modificada y la escala COMFORT.

La primera es sencilla y rápida de aplicar, pero no ha sido validada en niños ni es útil en pacientes relajados. Además utiliza estímulos auditivos y dolorosos para valorar la respuesta, lo que aumenta la subjetividad en la valoración.

La escala COMFORT (Tabla 8) es la escala más usada a nivel internacional y la única validada para niños con ventilación mecánica (127–130). Tiene la ventaja de

no precisar ningún estímulo para su aplicación. Sin embargo, es más lenta y complicada de valorar, analiza parámetros objetivos y subjetivos, incluye variables como la frecuencia cardíaca y la tensión arterial que se alteran en el paciente crítico por muchos otros factores y además, no está validada en niños con relajación muscular. Trabajos recientes han encontrado que una escala COMFORT simplificada (COMFORT-B) (Tabla 9) en la que se han eliminado las variables fisiológicas tiene igual validez que la escala original (131,132).

Tabla 8. Escala de COMFORT

	1	2	3	4	5
<b>Nivel de conciencia</b>	Dormido profundamente	Dormido ligeramente	Somnoliento	Despierto	Hiperalerta
<b>Calma agitación</b>	Calma	Ligera ansiedad	Ansiedad	Mucha ansiedad	Pánico
<b>Tensión arterial</b>	Por debajo de la media	En la media	Elevaciones infrecuentes	Elevaciones frecuentes	Por encima de la media
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Por debajo de la media	En la media	Elevaciones infrecuentes	Elevaciones frecuentes	Por encima de la media
<b>Respuesta respiratoria</b>	No respiración espontánea	Mínimo esfuerzo respiratorio	Lucha con el respirador/ tos ocasional	Lucha con el respirador/ tos frecuente	Lucha con el respirador/tos constante
<b>Movimiento físico</b>	No movimiento	Movimientos ocasionales	Movimientos frecuentes	Movimientos vigorosos extremidades	Movimientos vigorosos tronco/cabeza
<b>Tono muscular</b>	Relajado	Tono disminuido	Tono normal	Aumento del tono (flexión dedos pies)	Rigidez muscular
<b>Tensión facial</b>	Musculatura facial relajada	Tono muscular normal	Tensión en algunos músculos	Tensión en todos los músculos	Tensión extrema musculatura

Sedación muy profunda (8-10), sedación profunda (11-17), sedación superficial (18-26) y no sedación (27-40).

Tabla 9. Escala COMFORT-B

<i>Nivel de conciencia</i>	1-5
<i>Calma agitación</i>	1-5
<i>Respuesta respiratoria</i>	1-5
<i>Movimiento físico</i>	1-5
<i>Tono muscular</i>	1-5
<i>Tensión facial</i>	1-5

Sedación excesiva (6-10); óptima (11-22); insuficiente (23-30)

Sin embargo, las escalas tienen sus limitaciones. En parte son subjetivas, su valoración es intermitente, a veces interrumpen el descanso del paciente y en ocasiones, valoran más la respuesta al dolor que el grado de sedación. Además, su utilidad es muy limitada en los grados profundos de sedación y en pacientes relajados. Por esta razón se ha estudiado la utilidad de diferentes sistemas de monitorización objetivos.

#### Métodos objetivos de valoración de la sedación. Índice biespectral

Los métodos derivados de la monitorización de la señal electroencefalográfica (EEG) son los más útiles. El más utilizado y estudiado en los pacientes críticos es el índice biespectral (BIS)(133).

El BIS analiza la señal del EEG. Tras amplificar dicha señal, elimina las interferencias y la compara con una extensa base de datos de registro de pacientes con distintos grados de sedación, convirtiendo los datos analógicos en digitales, a través de un algoritmo dinámico, y obteniendo una cifra que oscila entre 0 (paciente sin registro eléctrico cerebral) y 100 (paciente despierto). Cifras entre 40 y 60 se consideran adecuadas para una sedación profunda. Valores por debajo de 40 podrían

considerarse sobredosificación. Esta medida es continua, permitiendo el ajuste de la dosis de sedantes según el requerimiento del paciente de forma individual y en cada momento.

Numerosos estudios han demostrado la utilidad del BIS para medir el grado de sedación en el paciente crítico (134,135). No obstante, también tiene sus limitaciones, como el potencial artefacto de la actividad electromiográfica craneofacial o el efecto paradójico de la ketamina, pudiendo aumentar en ambos casos falsamente sus valores (136,137).

Diversos trabajos han estudiado la correlación entre el BIS y las escalas clínicas, especialmente con la escala Ramsay en adultos y la escala COMFORT en niños con resultados dispares (135,138–140). Sin embargo, la mayoría parece coincidir en que presentan una correlación aceptable y que los resultados dispares se producen en los extremos de la sedación. En las sedaciones superficiales puede existir una menor sensibilidad del BIS afectado por los artefactos del electromiograma y en las sedaciones profundas las escalas clínicas pueden ser incapaces de distinguir entre sedación profunda y muy profunda (139–143). Lo mismo ocurre en los pacientes con administración de bloqueantes neuromusculares (BNM), en los que las escalas clínicas, basadas en gran parte en los movimientos y expresiones del paciente, no pueden valorar adecuadamente el grado de sedación. Por último, cabe destacar que el BIS se puede alterar por estímulos táctiles o visuales sin cambios reales en el grado de sedación del paciente (143).

Hay que tener en cuenta que el BIS y las escalas clínicas no miden exactamente lo mismo, es decir, el BIS mide el grado de sedación e hipnosis, mientras las escalas clínicas además del grado de sedación pueden medir angustia y en el caso de COMFORT, además dolor. De esta forma se pueden encontrar pacientes despiertos (BIS elevado) pero tranquilos y sin dolor (COMFORT moderado).

Por este motivo, la recomendación de los expertos es utilizar las escalas clínicas siempre que sea posible, reservando el BIS para aquellos pacientes con grados profundos de sedación o tratados con BNM (140,144).

#### **1.4.2. Escalas de analgesia**

El dolor durante el ingreso en el hospital es una de las mayores preocupaciones de los pacientes y sus familiares, siendo su tratamiento uno de los principales problemas de los profesionales sanitarios. A pesar del aumento progresivo de los conocimientos sobre los mecanismos fisiopatológicos que generan el dolor y la disponibilidad de fármacos efectivos, el dolor sigue siendo detectado y tratado de forma inadecuada en muchos pacientes hospitalizados. Un estudio multicéntrico mostró que entre un 50% y un 65% de los pacientes ingresados en la UCI sufrieron dolor y hasta un 15% refirieron dolor intenso en más de la mitad del tiempo de estancia hospitalaria (145). Estos datos han sido corroborados en estudios posteriores (146).

Además del malestar generado en el paciente, el dolor puede tener graves consecuencias sobre su estado clínico, aumentando la morbilidad e incluso la mortalidad. El estado hiperadrenérgico generado como consecuencia del dolor puede producir isquemia miocárdica, disminución del peristaltismo, aumento del catabolismo proteico e inmunodepresión (147).

El primer paso para el tratamiento del dolor es su detección. La principal barrera en la detección del dolor es la discrepancia entre lo que valora el personal que atiende al paciente y lo que valora el propio paciente. El dolor es subjetivo y por consiguiente, las sensaciones referidas por el paciente son la base para tomar decisiones. Por este motivo, siempre que sea posible, el dolor debería ser valorado utilizando una escala validada que permita su cuantificación por parte del propio paciente. No obstante, esto no siempre es posible, por la imposibilidad para la

comunicación (alteraciones neurológicas, sedación, inconsciencia), barreras religiosas o culturales y la privación de sueño.

La escala ideal para la monitorización del dolor debería ser simple, fácil de aplicar, precisa y con escasa variabilidad interpersonal. Actualmente existen múltiples escalas, sin embargo, más importante que el tipo de escala utilizada es el hecho de utilizar una. Las más usadas son las que utilizan un valor numérico, longitudinal o gráfico para la graduación del dolor (escala numérica, visual analógica o gráfica respectivamente) adaptadas a la edad del paciente cuando se trata de pacientes pediátricos. En estas escalas el paciente puede señalar la intensidad del dolor que padece (148–150).

Las escalas más usadas para la evaluación del dolor en el paciente que se puede comunicar son:

#### 1- Escala visual analógica (EVA)

Se representa en una línea de 10 cm donde un extremo es el 0 (no dolor) y el otro el 10 (el peor dolor imaginable). La distancia en centímetros desde el punto de “no dolor” hasta el marcado por el paciente representa la intensidad del dolor. EVA < 4 significa dolor leve o leve-moderado, 4-6 dolor moderado-grave y >6 dolor intenso. Figura 1

*Figura 1. Escala EVA*



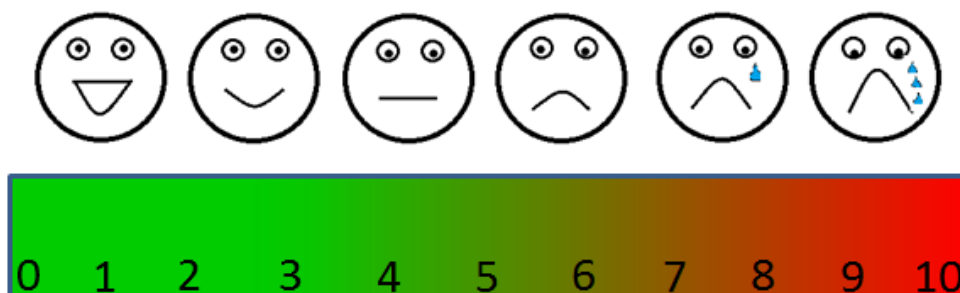
## 2- Escala verbal numérica (EVN)

El paciente expresa su percepción del dolor desde el 0 (no dolor) al 10 (el peor dolor imaginable). En ocasiones la numeración del 0 al 100 puede ser más útil.

## 3- Escalas gráficas

Utilizan representaciones visuales del dolor que el paciente señala según su percepción. Pueden consistir en dibujos de rostros felices que van cambiando hacia tristes según el grado de dolor, columnas o termómetros más o menos rellenos, gamas de colores, etc. Figura 2

*Figura 2. Escala de caras y gama de colores*



Sin embargo, en la mayoría de los casos de los pacientes ingresados en la UCI no es posible utilizar estas escalas ya que muchos de ellos se encuentran sedados sin posibilidad de comunicarse y por tanto, expresar su grado de dolor. Lo mismo ocurre en los menores de 3 años en la etapa preverbal. En estos casos, la identificación del dolor se complica y requiere de herramientas específicas, generalmente basadas en cambios de parámetros fisiológicos, expresión facial o respuesta motora para estimar el grado de dolor.

Existen dos escalas validadas para su uso en niños en estado crítico (120).

1- Escala FLACC (Face, Leg, Activity, Cry, Consolability) (151,152).Tabla 10.

Esta escala está basada en la observación del paciente. Se observa la expresión de su cara, la actitud de las piernas, la actividad espontánea, la presencia o no de llanto y las características de éste y la capacidad de consuelo, otorgando entre 0 y 2 puntos a cada ítem. El valor 0 se considera no dolor y el 9-10 dolor insoportable. Los valores intermedios indican diferentes grados de dolor.

Tabla 10. Escala FLACC

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Cara</b>	Cara relajada. Expresión neutra.	Arruga la nariz.	Mandíbula tensa.
<b>Piernas</b>	Relajadas.	Inquietas.	Golpea con los pies.
<b>Actividad</b>	Acostado y quieto.	Se dobla sobre el abdomen encogiendo las piernas.	Rígido.
<b>Llanto</b>	No llora.	Se queja, gime.	Llanto fuerte.
<b>Capacidad de consuelo</b>	Satisfecho.	Puede distraerse.	Dificultad para el consuelo.

No dolor 0; dolor leve 1-2; dolor moderado 3-5, dolor severo 6-8; insoportable 9-10

2- Escala MAPS (Multidimensional Assessment Pain Scale) (153,154).Tabla 11.

De forma similar a la FLACC esta escala se basa en la observación de los movimientos corporales y la expresión del rostro. Es una escala multidimensional que además incluye parámetros fisiológicos como la observación de la respiración y los cambios en las variables tensión arterial (TA) y frecuencia cardíaca (FC). De forma similar a la escala FLACC clasifica el

dolor de 0 (no dolor) a 9-10 (dolor insoportable) con puntos intermedios para los diferentes grados del dolor.

Tabla 11. Escala MAPS

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Signos vitales</b> (FC y TA)	Sin cambios.	Aumentadas.	Disminuidas.
<b>Patrón respiratorio</b> (FR, trabajo, lucha)	Sin cambios.	Aumento o lucha si tiene tubo endotraqueal.	Dificultad severa u oxigenación comprometida.
<b>Tensión facial</b>	No.	Leve.	Extrema.
<b>Movimientos corporales</b>	Movimientos habituales.	Intranquilo.  Movimientos temblorosos, sacudidas.	Hipertonía, rigidez, puños cerrados, posturas extremas.
<b>Estado de alerta</b>	Calmado o dormido.	Hiperreactivo.  Respuestas exageradas a estímulos no dolorosos (luz, ruido).	Decaído. Nivel de alerta y actividad disminuidas. No se comunica.

No dolor 0; dolor leve 1-2; dolor moderado 3-5, dolor severo 6-8; insoportable 9-10

#### 1.4.3. Escalas de delirium.

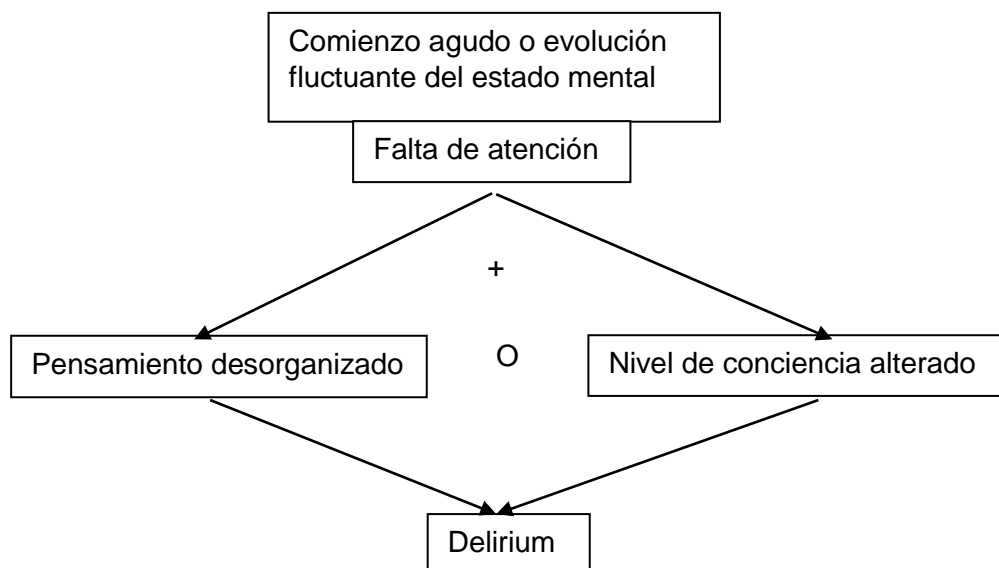
La Sociedad Española de Medicina Intensiva recomienda aplicar un sistema predictivo de delirium denominado PRE-DELIRIC (144). Este modelo ha sido desarrollado y validado para predecir el riesgo de aparición de delirium en pacientes adultos. El sistema otorga una puntuación a diferentes ítems: edad, puntuación APACHE II, presencia o no de coma y tipo, uso de opioides y/o sedantes, tipo de

paciente (quirúrgico, médico o traumatizado), presencia de infección, uremia y/o acidosis metabólica y tipo de admisión urgente o no y las integra en una fórmula matemática que otorga un riesgo de desarrollar delirium. De esta forma, el sistema permite identificar a pacientes con alto riesgo e iniciar precozmente medidas preventivas dirigidas (144,155).

En el caso de sospecha de delirium la escala validada para su diagnóstico y monitorización es la CAM-ICU (Figura 3). Dicha escala presenta una sensibilidad del 95-100% y una especificidad del 93-98% (144,156).

Otra escala que puede utilizarse para la detección del delirium es la *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC). Esta escala tiene una elevada sensibilidad (99%) pero una baja especificidad (64%) por lo que debe usarse con precaución por el riesgo de detectar falsos positivos (144,157).

Figura 3. Delirium CAM-ICU (144,156).



Tanto por la alta prevalencia como por su repercusión, es necesaria la detección rutinaria del delirium también en los pacientes pediátricos. Para ello las escalas validadas específicas para esta población son (158):

1- pCAM-ICU:

Esta escala está validada para niños mayores de 5 años. Se valora el nivel de conciencia con la escala RASS (debe tener una puntuación  $\geq -3$ ) y las características clave del delirio: alteración aguda o fluctuación del estado mental de referencia (característica 1), falta de atención (característica 2), alteración aguda de la conciencia (característica 3) y desregulación de la cognición (característica 4). Es necesario que se cumplan los dos criterios mayores (1 y 2) + un criterio menor (3 y/o 4) (90). En 2016 se publicó la validación de esta herramienta para pacientes entre los 6 meses y los 5 años: psCAM-ICU (94).

2- Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD). Tabla 12.

Esta escala es válida para cualquier edad y grado de desarrollo psicomotor. Se debe aplicar cada 8 horas en pacientes que no estén con sedación profunda. Se considera diagnóstico de delirium si la puntuación es de 9 o superior.

Tabla 12. Delirium. CAPD

	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>A veces</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Siempre</b>
	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<i>¿Estable contacto ocular con el cuidador?</i>					
<i>¿Las acciones tienen un propósito?</i>					
<i>¿Es consciente del entorno?</i>					
<i>¿Comunica sus necesidades y deseos?</i>					
<i>¿Está inquieto?</i>					
<i>¿Está inconsolable?</i>					
<i>¿Está poco activo, pocos movimientos, mientras está despierto?</i>					
<i>¿Tarda mucho tiempo en responder a los estímulos?</i>					

Delirium  $\geq 9$ 

#### 1.4.4. Escalas de abstinencia

En los pacientes críticos tratados con sedantes y analgésicos, especialmente benzodiazepinas y opioides, en perfusión continua, a dosis elevadas y durante periodos largos de más de 3 días, al igual que el dolor y el grado de sedación, es importante evaluar de forma rutinaria el desarrollo de síndrome de abstinencia. Inicialmente la valoración de la abstinencia estaba basada en el reconocimiento de signos y síntomas típicos del síndrome de abstinencia, así como, en el criterio del médico que valoraba al paciente en cada momento (66,159). Este tipo de valoraciones son subjetivas y dificultan la homogeneidad en el diagnóstico. Por ello es importante la valoración mediante escalas (53). En pediatría existen varias escalas destinadas a valorar la presencia o no de síndrome de abstinencia, pero las únicas validadas son la

escala Sophia Observation withdrawal Symptoms scale (SOS) (47,160,161), la escala WAT-1 (71,162) y la escala Finnegan (163).

1- Escala Finnegan (163).Tabla 13.

Esta escala fue diseñada para su aplicación en neonatos y menores de 2 meses, no para niños mayores. Aun así, muchos trabajos, al no existir otros métodos de valoración en pediatría, utilizaron esta herramienta para monitorizar la abstinencia en pacientes pediátricos de cualquier edad (70).

Tabla 13. Escala de Finnegan

<b>Alteraciones del sistema nervioso central</b>	
Llanto agudo	2
Llanto continuo	3
Duerme <1 h después de comer	3
Duerme <2 h	2
Duerme <3 h	1
Reflejo de Moro hiperactivo	2
Reflejo de Moro muy hiperactivo	3
Temblor ligero al ser estimulado	1
Temblor moderado o grave al ser molestado	2
Temblor ligero espontáneo	3
Temblor moderado o grave espontáneo	4
Hipertonía muscular	2
Escoriaciones	1
Mioclonías	3
Convulsiones generalizadas	5
<b>Alteraciones vegetativas y respiratorias</b>	
Sudoración	1
Temperatura entre 37,2°C-38,3°C	1
Temperatura>38,3°C	2
Bostezos frecuentes	1
Erupciones cutáneas fugaces	1
Obstrucción nasal	1
Estornudos frecuentes	1
Aleteo nasal	2
Frecuencia respiratoria >60 rpm	1
Dificultad respiratoria y tiraje	2
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	
Succión con avidez	1
Rechazo del alimento	2
Regurgitaciones	2
Vómitos intensos	3
Diarrea blandas	2
Diarrea líquida	3

Puntuación >8: abstinencia

## 2- Escala Sophia Observation withdrawal Symptoms scale (SOS). Tabla 14.

La escala SOS consta de 15 ítems. Al igual que en la escala Finnegan estos ítems representan síntomas y signos producidos por alteraciones a nivel gastrointestinal, SNC, respiratorio o vegetativo. Cada uno de ellos otorga un punto en el caso de presentarlo. Un resultado  $\geq 4$  indica un diagnóstico de abstinencia.

Tabla 14. Escala SOS

Síntomas y signos	Puntuación
Taquicardia (>15% de la frecuencia cardiaca basal)	1
Taquipnea (>15% de la frecuencia respiratoria basal)	1
Fiebre >38,4°C	1
Sudoración	1
Agitación, irritabilidad, nerviosismo	1
Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión de alerta	1
Temblores, espontáneos o a estímulos ambientales	1
Movimientos anormales de antebrazos y piernas	1
Hipertonía muscular, puños y pies apretados	1
Llanto inconsolable	1
Muecas o gestos de malestar	1
Insomnio (< 1 hora)	1
Alucinaciones	1
Vómitos	1
Diarrea	1

Puntuación de SOS  $\geq 4$ : abstinencia

## 3-Escala WAT-1.Tabla 15.

Esta escala valora los signos o síntomas que presenta el paciente en 4 momentos diferentes: durante las 12 horas previas a la valoración, 2 minutos antes de

la estimulación, durante la estimulación y tras la estimulación del paciente. La presencia de estos signos otorga 1 punto excepto la recuperación prolongada tras la estimulación que otorga 2. Una puntuación >3 indica la presencia de abstinencia.

Tabla 15. Escala WAT-1

<b>Información 12 horas previas:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea (no=0, sí=1)</li> <li>- Vómitos (no=0, sí=1)</li> <li>- T<sup>a</sup>&gt;37,8°C (no=0, sí=1)</li> </ul>
<b>Observación 2 minutos antes de la estimulación:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tranquilo (no=0, sí=1)</li> <li>- Temblores (no=0, sí=1)</li> <li>- Sudoración (no=0, sí=1)</li> <li>- Movimientos anormales o repetidos (no=0, sí=1)</li> <li>- Bostezos o estornudos (no=0, sí=1)</li> </ul>
<b>Estimulación un minuto (llamada por su nombre, tocar suavemente, estímulo doloroso si no responde a lo previo):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobresalto al tocar (no=0, sí=1)</li> <li>- Aumento del tono muscular (no=0, sí=1)</li> </ul>
<b>Recuperación tras el estímulo (tiempo hasta que se calma):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 2 minutos (0)</li> <li>- 2-5 minutos (1)</li> <li>- &gt; 2 minutos (2)</li> </ul>

Puntuación WAT-1 >3: abstinencia

Estas últimas herramientas están validadas y tienen propiedades psicométricas comparables (164). La escala SOS se desarrolló a partir de una estructura empírica sobre opiniones de expertos, en contraste con la WAT-1 que se basa en una puntuación de abstinencia de opioides y benzodiacepinas adaptada a un diagrama de flujo de retirada de opiáceos (74).

Otra diferencia entre ambas escalas es que la escala WAT-1 se validó mediante un estudio multicéntrico, mientras que la escala SOS no.

Franck et al. encontraron un mejor rendimiento de la escala WAT-1 para la detección de síntomas de abstinencia a opiáceos que a benzodiacepinas (71). Las

muecas, el llanto inconsolable o las alucinaciones son síntomas de abstinencia que sólo se han observado con la retirada de benzodiazepinas. Estos síntomas han sido incluidos en la escala SOS pero no en la WAT-1. Esto podría ser un problema para la aplicación de la escala de WAT-1 en la UCIP, dada la alta prevalencia en el uso de benzodiazepinas y por tanto, el alto riesgo de abstinencia a estos fármacos (63).

La escala SOS tiene una alta sensibilidad (83%) y especificidad (95%) para el diagnóstico de abstinencia a opioides y/o benzodiazepinas. Además presenta un alto valor predictivo negativo (0,98), lo que permite descartar con mucha seguridad los pacientes que no presentan síndrome de abstinencia. Sin embargo, su valor predictivo positivo es bajo, probablemente porque los síntomas de abstinencia son muy similares a los producidos por el hecho de estar en una UCIP o por la propia patología del paciente.

### **1.5. SEDACIÓN DIFÍCIL. ESTRATEGIAS PARA SU MANEJO**

Se denomina sedación difícil a toda situación en la que un paciente necesita dosis de sedación mayores de lo habitual para conseguir el grado de sedación deseado. Dentro de este concepto se incluyen los fenómenos de tolerancia y abstinencia.

Se han publicado diferentes estrategias para el manejo de la sedación difícil con el objetivo de disminuir la cantidad y la duración de los fármacos y reducir sus efectos adversos, entre ellos el síndrome de abstinencia.

Algunos de los métodos descritos en la literatura son:

- Reducción gradual de las dosis de fármacos sedantes y analgésicos.
- Protocolos basados en la monitorización de la sedoanalgesia.
- Utilización de fármacos alternativos.
- Interrupción diaria de las perfusiones de fármacos analgésicos y sedantes.
- Sedación secuencial.

- Sedación dinámica.
- Analgosedación.

### **1.5.1. Reducción gradual de las dosis de fármacos sedantes y analgésicos**

La primera regla para disminuir el riesgo de síndrome de abstinencia es no interrumpir de forma brusca las dosis de los fármacos sedoanalgésicos que se han usado durante un tiempo prolongado. La mayoría de autores recomienda una reducción progresiva del 10-20% de la dosis diaria, completando la retirada entre 2 y 40 días según las series. La retirada más utilizada es la que se realiza en 10 días (60,65,79,165,166), aunque algunos autores han logrado retiradas en 5 días sin aumento del síndrome de abstinencia (73,167).

A pesar que las perfusiones de benzodiazepinas de forma prolongada también han demostrado una clara relación con la aparición de abstinencia y tolerancia, es difícil encontrar protocolos de retirada exclusivos para benzodiazepinas. Domínguez et al publicaron un protocolo de descenso gradual de loracepam durante 6 días, que consistía en un descenso del 50% de la dosis del fármaco cada 2 días (166).

Fenn et al. analizaron 15 estudios en los que se aplicaban protocolos de retirada de opioides y benzodiazepinas en niños. En la mayoría de los estudios se utilizaron reducciones diarias del 10% al 20%. Estos autores concluyeron que el uso de protocolos de retirada disminuía el síndrome de abstinencia y la falta de adhesión a los mismos lo aumentaba (167).

### **1.5.2. Protocolos basados en la monitorización de la sedoanalgesia**

Planificar la administración de fármacos y adaptar la dosis según la monitorización de la sedoanalgesia evita la infra y sobredosificación permitiendo la reducción progresiva de las dosis de sedantes y analgésicos según las necesidades individuales del paciente.

Uno de los primeros estudios para valorar la utilidad de un protocolo de monitorización de la sedoanalgesia fue realizado por Brook et al. (168). Los pacientes

fueron divididos en dos grupos. En el grupo experimental los fármacos sedantes fueron administrados por las enfermeras de acuerdo a las puntuaciones de las escalas de sedoanalgesia, mientras que en el grupo control la sedoanalgesia se administraba según el criterio clínico de cada médico. En el grupo experimental disminuyó significativamente la duración de las perfusiones continuas de sedoanalgesia, el tiempo de ventilación mecánica, el número de traqueotomías realizadas y los días de ingreso. Posteriormente otros estudios han mostrado resultados similares mostrando el éxito de estos protocolos (53,118,169).

En 2010 Jackson et al. revisaron 19 trabajos y encontraron que los protocolos de sedación en adultos se asociaron con una menor duración de la sedación y de la dosis de sedantes, así como, con disminución de la duración de la ventilación mecánica y del tiempo de estancia en UCI (170).

De manera similar, en los niños también se observó una menor duración de la sedación, dosis de fármacos, tiempo de ingreso en la UCIP e incidencia de abstinencia, aunque faltan estudios prospectivos multicéntricos con gran número de pacientes o grupo control que apoyen estos resultados (171).

### **1.5.3. Utilización de fármacos alternativos**

#### **1- *Metadona:***

En una revisión publicada en 2017 fue el principal fármaco alternativo usado en la retirada de opioides (167). Se añade a dosis equiparables antes de retirar el opioide y posteriormente se realiza una reducción progresiva.

La estrategia de reducción de metadona más utilizada en niños es la disminución progresiva del 3 al 20% de la dosis diaria durante 10 días después de la interrupción de la infusión de opioides (172). Otros estudios han utilizado reducciones de dosis mayores (25%) cada 2-3 días (161).

## **2- Fármacos agonistas $\alpha$ 2-adrenérgicos:**

Por su acción inhibitoria sobre la liberación de catecolaminas en el Locus Coeruleus estos fármacos se utilizan para disminuir la actividad simpática causante de la sintomatología típica del síndrome de abstinencia. Además, por sus efectos sedantes y analgésicos pueden ser una alternativa a los fármacos sedoanalgésicos.

Los agonistas alfa-2-adrenérgicos más utilizados para el tratamiento del síndrome de abstinencia son:

- *Clonidina*. La absorción de la clonidina oral en voluntarios sanos es muy buena, pero en los pacientes críticamente enfermos con hipoperfusión puede haber atrofia intestinal y disminución de la motilidad intestinal limitando dicha absorción. En estos casos la utilización de parches de clonidina transdérmica puede ser una alternativa aunque su inicio de acción es lento limitando su uso para la prevención del síndrome de abstinencia. La vía intravenosa no está comercializada en España (123). Es importante tener en cuenta que este fármaco presenta efectos adversos importantes como la bradicardia e hipotensión que en pacientes críticamente enfermos con inestabilidad hemodinámica pueden limitar su uso.
- *Dexmedetomidina*. Añadido a sus propiedades anestésicas y sedantes presenta la ventaja de una menor incidencia de delirio en trabajos realizados en adultos comparada con otros sedantes como el midazolam (40). Además, los casos de abstinencia a dexmedetomidina descritos hasta el momento son escasos, aunque esto probablemente se deba al menor tiempo de experiencia en relación con otros fármacos.
- *Lofexidina*. Tiene una acción similar a la clonidina en el tratamiento de las desintoxicaciones a opioides, pero no ha sido probado en pacientes críticamente enfermos (37).

En 2016 se publicó una revisión de 26 estudios en adultos en los que se comparaba la utilidad de los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos, clonidina o lofexidina frente a

placebo, reducción progresiva de metadona o entre los propios  $\alpha$ 2-adrenérgicos para el manejo del síndrome de abstinencia. Los autores concluyeron que los  $\alpha$ 2-adrenérgicos y la metadona presentaban ventajas frente al placebo en el manejo del SA, sin encontrar diferencias entre los dos  $\alpha$ 2-adrenérgicos y las pautas de reducción progresiva de metadona, aunque objetivaron menos episodios de hipotensión con el tratamiento con metadona (173).

Estos fármacos se han usado con éxito, solos o en combinación con otras terapias, en la prevención y el tratamiento del síndrome de abstinencia con pocos efectos adversos. Sin embargo, la evidencia actual para apoyar su uso en pediatría se basa en informes de casos o en pequeños estudios retrospectivos con muchos factores de confusión como diferentes esquemas de dosificación, múltiples medicamentos concurrentes o diferentes herramientas de evaluación. Por este motivo son necesarios más estudios para evaluar el papel de estos fármacos en la prevención y tratamiento del SA y su uso como sedantes de larga evolución.

### **3- Ketamina**

La ketamina es un antagonista del receptor NMDA que podría tener capacidad para prevenir y tratar los efectos indeseables de los opioides como la tolerancia, la abstinencia y la hiperalgesia. Su eficacia en procedimientos cortos está claramente demostrada mostrando un importante perfil de seguridad. Sin embargo, el uso de ketamina sigue siendo controvertido por su potencial toxicidad en el cerebro en desarrollo, especialmente en dosis repetidas.

### **4- Sevoflurano**

Es un gas anestésico que en los últimos años se está utilizando como alternativa en los pacientes con sedación difícil, status asmático refractario y status epiléptico refractario (174,175).

#### **1.5.4. Interrupción diaria de las perfusiones continuas de fármacos analgésicos y sedantes**

La interrupción diaria de la sedoanalgesia es una estrategia que pretende reducir la tolerancia a los fármacos sedantes, retirándolos intermitentemente y reintroduciéndolos a dosis inferiores. Además permite valorar mejor el estado de conciencia del paciente. Esta estrategia no debe realizarse en niños con bloqueantes neuromusculares, hipertensión intracraneal, convulsiones, delirio, abstinencia o inestabilidad hemodinámica.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es asegurar el control del dolor, ya que en la mayor parte de los trabajos se interrumpen simultáneamente las perfusiones de sedantes y analgésicos (176) y vigilar el riesgo de pérdidas de accesos vasculares o extubación al producirse un despertar brusco.

En el 2000 Kress et al. realizaron un estudio aleatorizado en 128 pacientes adultos para valorar el efecto de interrumpir diariamente y de forma programada la sedoanalgesia, a partir de las 48 horas de su inicio, valorándose la extubación o la reanudación de la sedación a la mitad de dosis. La interrupción programada de la sedación logró reducir la dosis de fármacos, el tiempo de ventilación mecánica y los días de ingreso sin aumentar las complicaciones (177). Este trabajo generó inmediatamente bastante controversia de tal forma que algunos autores criticaron esta práctica por la posibilidad de producir efectos secundarios cardiovasculares o secuelas psicológicas como angustia, depresión o estrés postraumático (178–180). El propio grupo de Kress, realizó un estudio posterior para valorar en una pequeña muestra de pacientes las secuelas psicológicas de este método y concluyeron que la interrupción diaria de las perfusiones reducía las secuelas psicológicas de la estancia en UCI (181). Estos mismos autores publicaron otro trabajo en el que indicaron que la interrupción de la sedación aumentaba la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, tensión arterial y los niveles de catecolaminas (182). Otros grupos han realizado estudios similares posteriormente sin obtener diferencias en ambos grupos (183–185).

Gupta et al. llevaron a cabo un ensayo clínico en 102 niños ventilados mecánicamente más de 48 horas, dividiéndolos en dos grupos. En el grupo de intervención se realizó una interrupción diaria de la sedación, mientras en el grupo control se mantuvo la sedación de forma continua. Los resultados fueron similares a los descritos en adultos por Kress: existió una disminución del tiempo de ventilación mecánica, de los días de ingreso y de la dosis total de midazolam en el grupo de interrupción de la sedación (186). Verlaat et al. en un estudio realizado en 30 niños también encontraron que el grupo de interrupción diaria de la sedación tuvo un menor tiempo de ventilación mecánica y estancia en la UCIP, así como, un descenso de las dosis de midazolam y morfina (187). Sin embargo, un estudio multicéntrico posterior no encontró diferencias en la dosis media de midazolam, ni en la duración de la ventilación mecánica ni del tiempo de ingreso en la UCIP entre los niños con interrupción de la sedación y aquellos con sedación continua (188). Estos mismos autores compararon el estrés postraumático y la calidad de vida a las 8 semanas del alta, concluyendo que el grupo en el que se realizó la interrupción diaria presentó mayor porcentaje de infrasedación y peor nivel en los cuestionarios de calidad de vida posterior, no recomendando la utilización de estos protocolos (189).

#### **1.5.5. Sedación secuencial**

Esta estrategia se basa en la sustitución de sedantes con mayor tendencia acumulativa por otros de vida media más corta a lo largo del tratamiento para intentar prevenir la aparición de efectos adversos. Los fármacos más utilizados son el remifentanilo y el propofol por su ausencia de acumulación en las perfusiones continuas. Esta estrategia se utiliza especialmente cuando se prevé una extubación próxima (16). Todos los estudios encontrados son sobre población adulta siendo la agitación el efecto adverso que intentan reducir, no la abstinencia. Saito et al. realizaron un estudio en 26 pacientes, comparando un régimen de sedación con midazolam en monoterapia con otro en que se utilizaba midazolam y propofol,

objetivando una disminución de la incidencia de agitación en el grupo con sedación secuencial (190). Un resultado similar obtuvieron Zhou et al. (191). Otro grupo comparó el tratamiento con midazolam con el midazolam secuenciado con dexmedetomidina encontrando también una disminución de la agitación en este último grupo, así como de la duración de la VM y de la estancia en la UCI (192).

#### **1.5.6. Sedación dinámica**

Consiste en la adaptación de la sedación en función de las circunstancias en las que se encuentre el paciente en cada momento. De esta forma la sedación se adapta a las necesidades del paciente a lo largo del día, siendo más profunda durante los procedimientos, cuidados de enfermería o durante la noche y más superficial durante la exploración médica o la visita familiar. Así se busca una mejor conexión del paciente con el medio tratando de evitar o disminuir los fenómenos de tolerancia y deprivación. Esta estrategia es especialmente útil en pacientes que requieren evaluaciones frecuentes del estado neurológico (16,123).

#### **1.5.7. Analgosedación**

En los últimos años se ha propuesto utilizar en los pacientes en estado crítico una sedación más superficial dando prioridad a la analgesia.

Bajo el acrónimo: e-CAHS (confort temprano usando analgesia, sedantes mínimos y máximo cuidado humano), se busca conseguir la humanización de la asistencia (193). El objetivo es que los pacientes estén cómodos, tranquilos y sean capaces de colaborar con los cuidadores y familiares, así como, iniciar una movilización precoz (194).

El manejo del dolor con analgesia es la prioridad en la implementación del e-CASH. Para ello es precisa la evaluación continua del paciente teniendo en cuenta la necesidad de aumentos puntuales de la analgesia para tratar el dolor asociado con los procedimientos.

Una vez conseguida la analgesia y tratados otros factores que pueden favorecer la incomodidad y la ansiedad del paciente como la hipoxia o las alteraciones metabólicas, si el paciente lo necesita, se añade un sedante o hipnótico. La sedación debe ser la mínima necesaria y tiene que estar titulada con un objetivo monitorizado con escalas para mantener al paciente tranquilo, cómodo y cooperativo. Idealmente, el paciente puede estar despierto para mantener el contacto visual, interactuar con los cuidadores y su familia y participar en la terapia física, pero se le permite quedarse dormido cuando no está estimulado. Como la agitación en el paciente crítico puede ser el resultado de muchos factores se debe buscar y tratar la causa en lugar de aumentar la sedación. En ocasiones mientras se corrige la causa, por ejemplo la fiebre, puede utilizarse una dosis de un sedante de efecto corto.

Park y su grupo compararon la utilización de analgesia exclusiva con remifentanilo frente a la administración de un sedante (midazolam o propofol) más un analgésico, y encontraron que un 37% de los pacientes tratados con remifentanilo exclusivamente no necesitaron ningún sedante para alcanzar un nivel adecuado de sedación. El resto necesitaron dosis inferiores a las empleadas en el grupo control (195).

Ström et al. realizaron un estudio aleatorizado en adultos con ventilación mecánica más de 28 días. Un grupo fue tratado sólo con morfina en bolos según las necesidades, mientras que el grupo control recibió morfina más propofol, que posteriormente se sustituía por midazolam para evitar el síndrome por perfusión de propofol. El grupo tratado sólo con morfina tuvo un menor número de días de ventilación mecánica y de ingreso en la UCI, con diferencias estadísticamente significativas, sin aumento de extubaciones accidentales ni neumonías, pero con mayor incidencia de delirium y necesidad de tratamiento con haloperidol. Además un 18% de los pacientes del grupo que se trató sólo con morfina precisaron pasar al régimen de analgesia más sedación, la mayoría por problemas de oxigenación en el

contexto de dificultad respiratoria grave (196). Sin embargo, estos trabajos no valoraron el estrés y la incomodidad del paciente.

En 2017 Berntzen et al. publicaron los resultados de entrevistas realizadas en el momento del alta y tres meses después a adultos ingresados en una UCI que habían recibido un protocolo de analgosedación. En la entrevista inicial la mayoría de los pacientes refirieron un buen control del dolor físico pero también aludían a otro tipo de molestias como la incomodidad de la ventilación mecánica que les impedía comunicarse e incluso, algunos la describían como agobiante porque no les dejaba respirar. Otros refirieron la angustia generada por no entender bien lo que les estaba pasando y por ver lo que les ocurría a los pacientes de las camas próximas y “no saber si eran ellos los siguientes en morir”. Además, debido a los estados fluctuantes de vigilia, estos pacientes tenían dificultades para la percepción de la realidad. Despertar y no poder dar sentido al entorno lo describían como una sensación muy confusa y estresante. Lo más destacado en la entrevista a los 3 meses fue que la mayoría de los pacientes no quería recordar su estancia en la UCI ni hablar del tema (197).

En una revisión publicada en 2012 por Devabhakthuni et al. describieron que la analgosedación en pacientes adultos disminuía los días de ventilación mecánica y duración del ingreso en la UCI pero tenía una serie de desventajas, como la mayor incidencia de recuerdos desagradables y pesadillas, además de alucinaciones y delirium. Estos autores realizaron una serie de recomendaciones:

- Promover el enfoque analgésico como primera opción, siempre basado en monitorización y, si es posible, autodirigida por el propio paciente y si la comunicación no es posible con escalas validadas.
- Utilizar el remifentanilo y fentanilo para la analgesia y relegar la morfina como segunda opción por el mayor riesgo de acumulación, delirium e inmunosupresión.
- Buscar fármacos analgésicos alternativos ahorradores de opioides, como el paracetamol intravenoso, los AINE o la meperidina.

- Intentar la mínima sedación (sedación ligera), utilizando para el ajuste escalas validadas como la escala Ramsay.
- Utilizar como sedantes de rescate de primera línea propofol y dexmedetomidina. Relegar las benzodiacepinas como segunda opción por el mayor riesgo de delirium y aumento de días de ventilación mecánica y de ingreso en UCI. Aunque estos fármacos aumentan los costes comparados con la benzodiacepinas, el coste total de todo el proceso no aumenta (198).

En la misma línea de trabajo, en los últimos años se ha propuesto la aplicación del denominado paquete ABCDEF. Estas siglas equivalen a: A (Assess) evaluación, prevención y tratamiento del dolor, B (Both) ambas pruebas de despertar y respiración espontánea, C (Choice) elección de sedación y analgesia según lo anterior, D (delirium) monitorización y manejo del delirium, E (Early) movilización temprana y F (Family) compromiso e interacción con la familia. La aplicación de este conjunto de medidas se ha asociado con una disminución de la mortalidad, de la duración de la VM y del tiempo de ingreso en la UCI, del delirium y el coma (199–201).

## **1.6. PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE FÁRMACOS**

La rotación de fármacos sedoanalgésicos se basa en la hipótesis de que la reducción de una ocupación prolongada de estos receptores puede disminuir la tolerancia y los síntomas tras la retirada del fármaco. Además existen otros mecanismos que justifican la mejoría tras el cambio de fármacos, como la tolerancia cruzada entre fármacos, variaciones metabólicas interindividuales o mecanismos de acción diferentes a la unión a receptores opioides (202).

Algunos estudios en pacientes oncológicos han demostrado que la rotación de fármacos opioides disminuye sus efectos secundarios (202–204).

Sin embargo, no existen estudios que hayan analizado la eficacia y seguridad de un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos ni en adultos ni en niños en estado crítico que precisan sedación prolongada.

La utilización de un protocolo de rotación periódica de fármacos sedoanalgésicos puede ser útil para conseguir una adecuada sedoanalgesia sin producir efectos adversos como tolerancia o abstinencia o, al menos, minimizarlos. Además podría disminuir el coste económico al emplearse menores dosis de los fármacos y reducirse el tiempo de estancia en la UCI.

El protocolo de rotación de fármacos debe integrar además algunas de las estrategias mencionadas previamente como la monitorización de la sedoanalgesia, la sedación dinámica y secuencial, la utilización de fármacos alternativos o la reducción gradual de fármacos.

## 2. HIPÓTESIS



## 2. HIPÓTESIS

- Es posible implementar un protocolo de rotación periódica de fármacos sedoanalgésicos en pacientes pediátricos en estado crítico que requieren sedoanalgesia prolongada.
- La utilización de un protocolo de rotación periódica de fármacos sedoanalgésicos en pacientes pediátricos en estado crítico permite un buen control de la sedación y analgesia.
- El cumplimiento de un protocolo de rotación periódica de fármacos sedoanalgésicos disminuye la incidencia de síndrome de abstinencia.



## **3. OBJETIVOS**



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Estudiar la factibilidad y dificultades de implementar un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y su cumplimiento.
2. Analizar si la utilización de un protocolo de rotación periódica de fármacos sedoanalgésicos en pacientes pediátricos en estado crítico logra un buen control de la sedoanalgesia en niños en estado crítico que requieren sedación prolongada.
3. Estudiar si un protocolo de rotación periódica de fármacos sedoanalgésicos en pacientes pediátricos en estado crítico disminuye la incidencia de síndrome de abstinencia.

#### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Valorar el nivel de sedación, analgesia y abstinencia de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
2. Valorar la utilidad de un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos en el niño en estado crítico para disminuir las dosis y la duración de fármacos sedantes y analgésicos.
3. Valorar si el cumplimiento de un protocolo de rotación de fármacos sedantes y analgésicos disminuye la mortalidad y los días de ingreso en la UCIP.



## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**



## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional tras intervención, desde junio 2012 hasta junio 2016, en una UCIP de un hospital terciario. El estudio fue aprobado por el comité de ética local.

La UCIP en la que fue desarrollado el estudio tiene 11 camas y atiende todo tipo de pacientes críticos entre 1 mes y 16 años, siendo aproximadamente un 60% de los pacientes postoperatorios de cirugías cardíacas complejas. Esta unidad está atendida por médicos intensivistas pediátricos las 24 horas y personal de enfermería especializado.

#### **Periodos de estudio**

Los 4 años de estudio se dividieron en dos periodos de dos años, junio de 2012 a junio 2014 y julio 2014 a junio 2016.

### **4.2. SUJETOS DE ESTUDIO**

#### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio los pacientes de edades comprendidas entre un mes y 16 años ingresados en la UCIP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid que precisaron perfusión intravenosa continua de fármacos sedantes y analgésicos durante 5 o más días.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes cuyos padres o responsables legales rechazaron participar en el estudio.

- Pacientes que precisaron perfusión intravenosa continua de fármacos sedantes y analgésicos durante menos de 5 días.

### **Cálculo del tamaño muestral**

En la UCIP ingresan entre 400 y 500 pacientes al año. Entre un 20% y un 30% de los mismos requieren sedación prolongada más de 4 días.

El experto en estadística de la Fundación de Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para conseguir una potencia adecuada en el análisis estadístico, siendo dicho número aproximadamente de 100 pacientes.

### **4.3. VARIABLES ANALIZADAS**

Se registraron datos demográficos de los pacientes (edad y sexo), datos clínicos (diagnóstico previo, diagnóstico de ingreso en la UCIP, motivo de sedoanalgesia, días de ingreso en UCIP, mortalidad) y variables relacionadas con la rotación de fármacos (aplicación o no de protocolo, rotación adecuada o no, causas de rotación inadecuada).

Además, se realizó un registro de las siguientes variables tres veces al día en turnos de mañana, tarde y noche, desde el inicio de la administración de los fármacos hasta la retirada de los mismos:

- Variables fisiológicas: frecuencia cardiaca (FC) y tensión arterial (TA). Para su registro se utilizaron monitores multiparamétricos (Philips Intellivue MP70).
- BIS: índice biespectral (BIS). Se utilizó el monitor BIS XP® 3.4, (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA). Se colocó un sensor frontal con 3 electrodos pediátricos (ZIP Prep) en menores de un año y 4 electrodos (Quatro ZIP Prep) en mayores de un año.
- Nivel de sedación: monitorizado mediante la escala COMFORT (Tabla 9).

- Grado de analgesia: valorado mediante la escala multidimensional del dolor para niños entre 1 m y 3 años (MAPS) mientras el paciente permanecía con sedación (Tabla 12).
- Escala de SOPHIA para valorar el síndrome de abstinencia (Tabla 15). Se consideró presencia de síndrome de abstinencia una puntuación en la escala SOPHIA  $\geq 4$ .
- Fármacos sedoanalgésicos: se recogieron la dosis máxima, los días de administración y los efectos adversos de cada fármaco (Hoja de registro, Anexo 10.1).

#### **4.4. PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE SEDOANALGESIA**

##### **Diseño del protocolo**

El diseño del protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos se basó en la utilización de combinaciones de fármacos analgésicos y sedantes.

Como analgésicos se alternaron opioides (fentanilo, remifentanilo y cloruro mórfico) con analgésicos no opioides (ketamina y metamizol). Como sedantes se utilizó en primera línea una benzodiazepina (midazolam) y se continuó con otros fármacos sedantes (propofol y dexmedetomidina). Se programó una rotación de cada combinación de fármacos cada 4 días completos.

Si el paciente estaba en régimen de descenso progresivo de la perfusión de sedoanalgésicos con intención de retirarla en menos de 48 horas no se realizó una nueva rotación aunque se encontrase en el 4<sup>o</sup> día de rotación.

El protocolo se resume en la tabla 16.

Tabla 16. Protocolo de rotación de sedoanalgesia

Número de rotación	Sedantes y analgésicos	Dosis de rescate
1ª rotación (días 0-4)	- Fentanilo: 2 mcg/kg/h (máximo 4 mcg/kg/h)  - Midazolam 2 mcg/kg/min (máximo 6 mcg/kg/min)	-Clonidina: 1-4 mcg/kg/6 h  oral.
2ª rotación (días 5-8)	-Ketamina: 1 mg/kg/h (máximo 2 mg/kg/h)  -Propofol: 1 mg/kg/h (máximo 4 mg/kg/h)	-Metamizol: 6,6 mg/kg/h iv
3ª rotación (días 9-12)	-Remifentanilo: 12 mcg/kg/h (máximo 30 mcg/kg/h)  -Midazolam: 2 mcg/kg/min (máximo 6 mcg/kg/min)	-Clonidina: 1-4 mcg/kg/6 h  oral.
4ª rotación (días 13-16)	-Dexmedetomidina: 0,75 mcg/kg/h (máximo 1,2 mcg/kg/h).  -Metamizol: 6,6 mg/kg/h iv  -Paracetamol: 15 mg/kg/6 h oral	- Cloruro mórfico: 20 mcg/kg/h (máximo 40 mcg/kg/h).
5ª rotación:	igual a la primera rotación	

### Implantación del protocolo

Se creó un grupo de sedoanalgesia formado por médicos y enfermeras para desarrollar la instauración del protocolo. La implantación del proyecto se realizó en dos fases:

- *Fase formativa* (15 días): se presentó el proyecto al resto del personal sanitario de la UCIP mediante sesiones clínicas que se repitieron en los diferentes turnos de trabajo. Posteriormente se impartieron sesiones de recuerdo para reafirmar la información recibida.

- *Fase de entrenamiento* (3 meses): en este periodo se empezó a aplicar el protocolo y se resolvieron las dudas y problemas de implantación del protocolo.

### **Cumplimiento del protocolo**

El cumplimiento del protocolo se midió comprobando las hojas de registro de la medicación administrada durante el ingreso del paciente.

Se definió como cumplimiento correcto del protocolo si se habían cumplido todos los siguientes requisitos:

- Cada combinación de fármacos se mantuvo entre un mínimo de 3 días y un máximo de 5 antes de cambiar a la siguiente rotación.
- Las rotaciones se realizaron en el orden establecido en el protocolo.
- Se respetaron las combinaciones de fármacos fijadas.
- No se suprimió ninguna combinación de fármacos.
- No se superaron las dosis máximas establecidas.

### **Comparación del cumplimiento del protocolo**

Se compararon los pacientes en los que se realizó una rotación de fármacos adecuada (grupo de intervención o grupo A) con los que no se realizó o se hizo de forma incorrecta (grupo control o grupo B). Para facilitar el análisis estadístico, dado que los pacientes en los que no se aplicó el protocolo eran sólo 7 y sus características y asociación con la variable principal (síndrome de abstinencia) fueron similares a los pacientes con rotación no adecuada se decidió incluir a estos pacientes en el grupo B.

#### 4.5 PROTOCOLO DE PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Para la profilaxis y tratamiento del síndrome de abstinencia durante la retirada de las perfusiones intravenosas se utilizaron sedantes orales siguiendo el protocolo para la prevención y el manejo del síndrome de abstinencia de nuestra UCIP. Tabla 17.

Tabla 17. Protocolo profilaxis y tratamiento síndrome de abstinencia

<i>Duración de la perfusión intravenosa</i>	<i>Reducción de la perfusión intravenosa</i>	<i>Profilaxis durante la perfusión intravenosa</i>	<i>Tratamiento del síndrome de abstinencia</i>
< 5 días	Reducción rápida 50% por día (2 días)	-	Metadona 0,1-0,2 mg/kg/6 h oral (si fentanilo iv) Cloracepato dipotásico 0,5-2 mg/kg/dosis/8 h oral (si midazolam iv)
> 5 días	Reducción gradual 20% por día (3-5 días)	Metadona 0,1-0,2 mg/kg/6 h oral (si fentanilo iv) Cloracepato dipotásico 0,5-2 mg/kg/dosis/8 h oral (si midazolam iv)	Añadir clonidina 1-4 mcg/6-8 h oral +/- Añadir dexmedetomidina 0,2-0,75 mcg/kg/h

\*Iniciar disminución de fentanilo y midazolam cuando el paciente esté ya con metadona.

#### 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico lo realizó el experto en estadística de la Fundación de Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con el programa SPSS Statistics IBM Versión 21.0.

Los datos se expresaron en porcentajes, medianas y rango intercuartílico (RIC) cuando la distribución fue asimétrica y en media y desviación típica cuando la distribución fue normal.

Se comparó la variable principal (rotación adecuada o no) con el resto de variables. Se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para la comparación con otras variables cualitativas (abstinencia, mortalidad, edad mayor o menor de 12 años). Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

Se utilizó la prueba Chi Cuadrado de Pearson para comparar el cumplimiento del protocolo entre los dos periodos.

Para la comparación entre de las puntuaciones de COMFORT, analgesia, bolos extra de sedación y bolos extra de analgesia entre los pacientes con rotación adecuada y no adecuada, así como a lo largo de las diferentes rotaciones, se utilizaron modelos lineales mixtos y la prueba de Wilcoxon.

Para calcular el tiempo libre de síntomas de abstinencia se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier

Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .



## 5. RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

### 5.1 DESCRIPTIVO

Durante el periodo de estudio ingresaron en la UCIP 1047 pacientes, de los cuales los primeros 100 que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de exclusión fueron incluidos en el estudio.

La mediana de edad fue de 8 meses (RIC 4-24), siendo el 60% de ellos menores de 12 meses. El 58% fueron varones.

El 80% presentaban un diagnóstico previo de cardiopatía congénita. La tabla 18 resume todos los diagnósticos.

*Tabla 18. Diagnósticos*

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número de pacientes</i>
Cardiopatía	80
Bronquiolitis	12
Traumatismo craneoencefálico	3
Sepsis	2
Peritonitis	1
Encefalitis	1
<u>Leucemia</u>	<u>1</u>

La causa más frecuente de ingreso en la UCIP fue el postoperatorio de una cirugía cardiaca, seguido de la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia respiratoria (Tabla 19).

Tabla 19. Motivo de ingreso en UCIP

<u>Motivo ingreso en UCIP</u>	<u>Número de pacientes</u>
Postoperatorio cirugía cardíaca	56
Insuficiencia cardíaca	17
Insuficiencia respiratoria	17
Traumatismo craneoencefálico grave	3
Postoperatorio cirugía vía aérea	2
Sepsis grave	2
Politraumatismo	1

La principal indicación de inicio de sedoanalgesia fue el postoperatorio de cirugía cardíaca (56%). El resto de indicaciones están recogidas en la tabla 20.

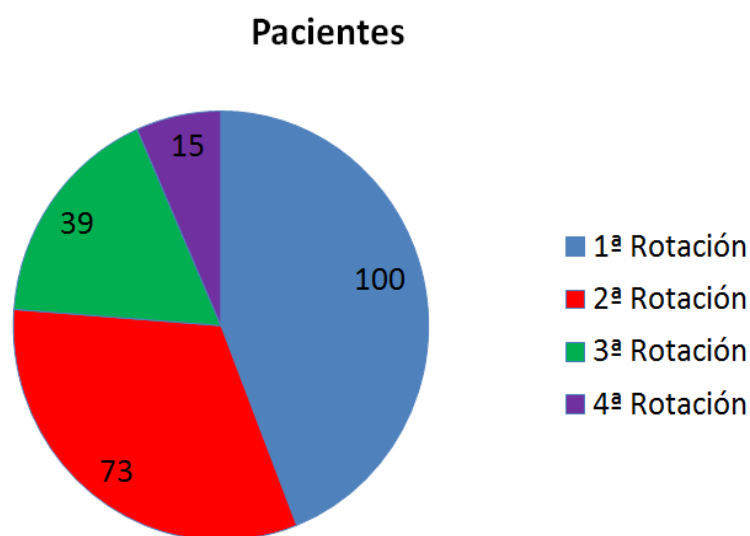
Tabla 20. Indicación de administración de sedoanalgesia

<u>Indicación de sedoanalgesia</u>	<u>Número de pacientes</u>
Postoperatorio cirugía cardíaca	56
Inestabilidad hemodinámica	21
Manejo respiratorio	13
Otros	10

### **Rotación de fármacos**

100 pacientes realizaron la primera rotación de fármacos, 73 llegaron a la segunda, 39 a la tercera y sólo 15 completaron 4 rotaciones. Figura 3

Figura 3. Número de pacientes por rotación

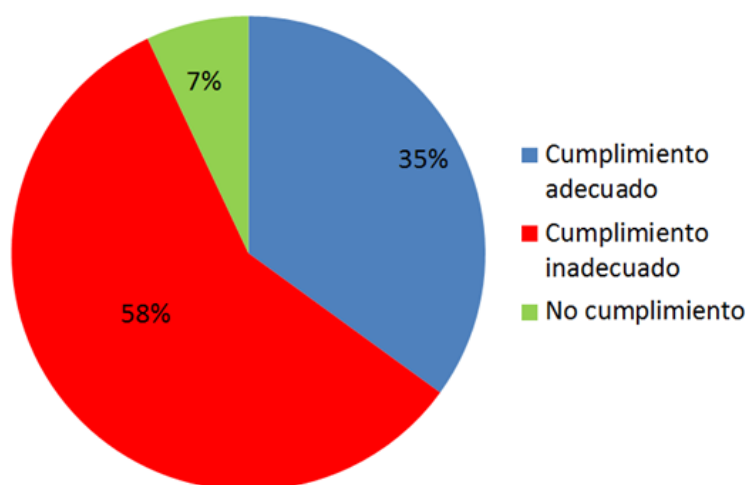


## 5.2 EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO

En 35 pacientes se cumplió correctamente el protocolo, en 58 se aplicó el protocolo pero no se hizo de forma completamente adecuada y en 7 no se aplicó.

Figura 4.

Figura 4. Cumplimiento del protocolo de rotación de fármacos



Las causas de rotación incorrecta se resumen en la tabla 21.

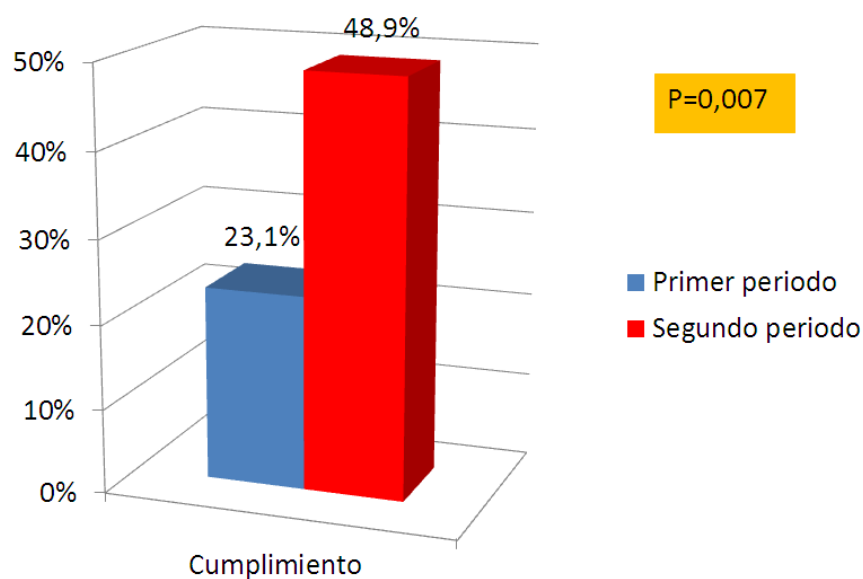
*Tabla 21. Causas de rotación incorrecta*

<u>Causa de rotación incorrecta</u>	<u>Número de pacientes</u>
Prolongación de un fármaco más de 5 días	38
No rotación de opiáceos	22
Combinación de fármacos errónea	10
No se realiza una rotación	7
Cambio de fármacos antes del 3º día	6
<u>Dosis mayores de lo establecido en el protocolo</u>	<u>4</u>

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo A y del grupo B en cuanto a la edad (grupo A: 7 meses (RIC 3-48) y grupo B 8,5 meses (RIC 3-48);  $p=0,786$ ) ni sexo (64,6% de varones en el grupo A frente a 45,7% en el grupo B,  $p=0,07$ ).

En el primer periodo de estudio el cumplimiento del protocolo fue menor que en el segundo (23,1% frente a 48,9%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ) (Figura 5).

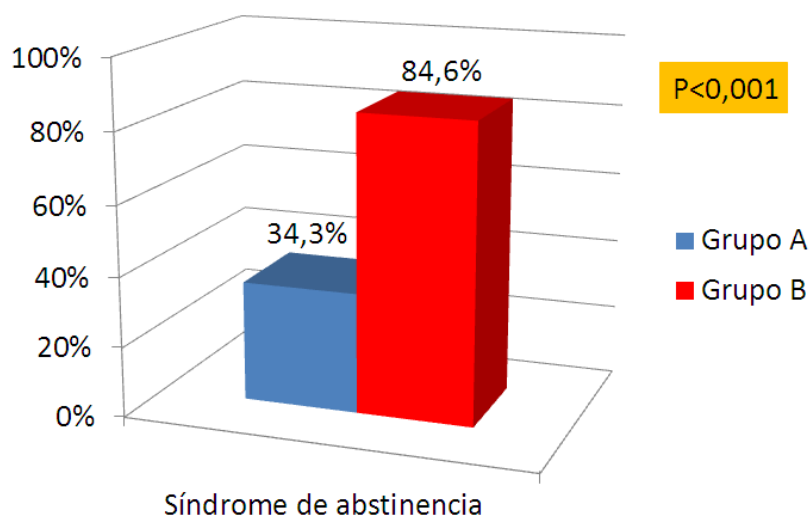
Figura 5. Comparación del cumplimiento del protocolo entre los dos periodos



### 5.3 INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Un 67% del total de pacientes estudiados presentaron síndrome de abstinencia. Los niños con rotación adecuada (grupo A) presentaron un porcentaje menor de síndrome de abstinencia (34,3%) que aquellos con rotación inadecuada (grupo B) (84,6%),  $p < 0,001$  (Figura 6).

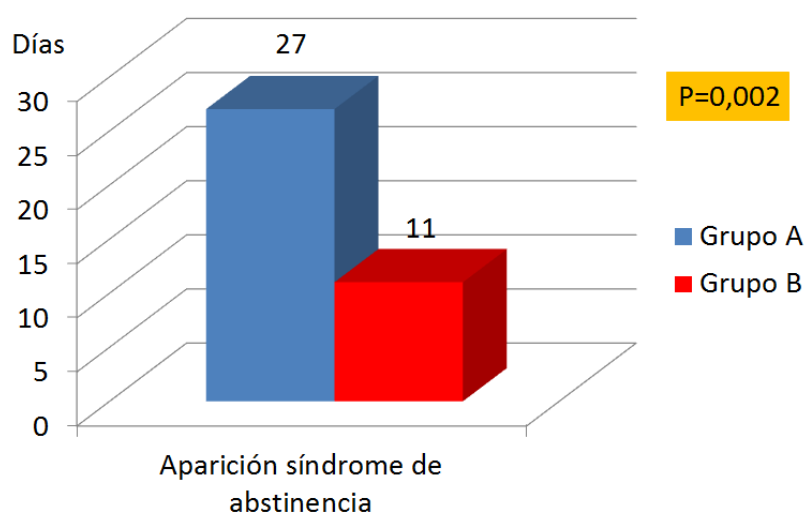
Figura 6. Porcentaje de síndrome de abstinencia en los pacientes con rotación adecuada (grupo A) y no adecuada (grupo B)



La probabilidad de aparición de síndrome de abstinencia fue 10,5 veces mayor (IC 95% 4-28) en los pacientes con rotación inadecuada (grupo B).

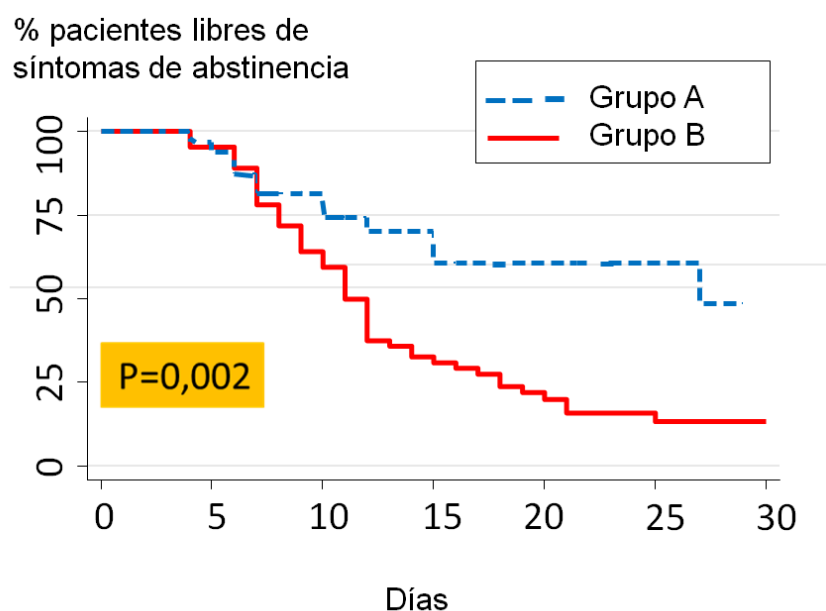
La aparición del síndrome de abstinencia fue más precoz en los niños con rotación inadecuada: 11 días que en aquellos con rotación adecuada: 27 días  $p=0,002$ , (Figura 7).

*Figura 7. Tiempo (días) hasta la aparición del síndrome abstinencia en los pacientes del grupo A y del grupo B*



A los 10 días del inicio de la sedoanalgesia el 74,2% de los pacientes del grupo A permanecían libres de síntomas de abstinencia y sólo un 59,4% de los pacientes del grupo B ( $p=0,002$ ). Estas diferencias se mantuvieron con el paso del tiempo en los niños que permanecieron en el estudio: 60% frente a 31% a los 15 días y 48,6% frente a 13,3% a los 25 días ( $p=0,002$ ) (Figura 8).

Figura 8. Comparación del tiempo sin síndrome de abstinencia entre los pacientes con rotación adecuada y no adecuada



La incidencia de síndrome de abstinencia en el primer periodo de estudio fue mayor que en el segundo, 72,4% frente a 59%, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,16$ ).

#### 5.4 CONTROL DE SEDACIÓN Y ANALGESIA

No existieron diferencias significativas en el nivel de sedación entre ambos grupos. La mediana de la puntuación en la escala de COMFORT en el grupo A fue de 17,1 (RIC 15,7-18,5) y en el grupo B de 16,3 (RIC 14,5-19,2), ( $p=0,81$ ).

En la tabla 22 se muestra la evolución de las puntuaciones del nivel de COMFORT por rotaciones. Se observó un aumento progresivo, estadísticamente significativo, de las puntuaciones de COMFORT.

Tabla 22. Comparación de la puntuación de COMFORT entre rotaciones

Rotaciones comparadas	Mediana y rango intercuartil	p
1 <sup>a</sup> - 2 <sup>a</sup>	13,6 (11,8-16,8) frente a 18,7 (14,7-21,1)	<b>0,000</b>
1 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	13,8 (11-16,4) frente a 18,4 (14,7-19,8)	<b>0,001</b>
1 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	13,8 (11,8-20,4) frente a 20,9 (14,9-22,0)	0,080
2 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	16,1 (12,1-19,7) frente a 18,2 (14,6-19,9)	<b>0,045</b>
2 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	14,5 (11-18,7) frente a 20,4 (14,5-22,3)	<b>0,014</b>
3 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	14,4 (12,4-18,5) frente a 21 (15-22,0)	<b>0,006</b>

\*Marcados en negrita los valores significativos

En la tabla 23 se recoge la comparación de las puntuaciones en la escala de COMFORT entre las diferentes rotaciones según si la rotación fue adecuada o no. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,467$ ). La 4<sup>a</sup> rotación por su escaso número de pacientes no se incluyó en este análisis.

Tabla 23. Comparación de la puntuación de COMFORT entre grupos por rotaciones

Rotación	Nº de pacientes Mediana y RIC Rotación adecuada	Nº de pacientes Mediana y RIC Rotación no adecuada	P
Global			0,467
1 <sup>a</sup>	35 14,1 (12,3-17,1)	65 15,3 (12,1-18,2)	0,578
2 <sup>a</sup>	33 19,3 (16,1-21,4)	40 18,0 (13,9-21)	0,290
3 <sup>a</sup>	12 17,6 (15,4-18,8)	27 18,9 (12,7-20,1)	0,499

RIC: rango intercuartil

La mediana en las puntuaciones de analgesia en el grupo A fue de 1,0 (RIC 0,4-1,5) y en el grupo B de 1,2 (RIC 0,6-1,7). No existieron diferencias en el nivel de analgesia entre ambos grupos ( $p=0,56$ ).

En la tabla 24 se muestra la valoración de la analgesia entre las diferentes rotaciones. Se observó un aumento progresivo estadísticamente significativo de las puntuaciones de dolor.

*Tabla 24. Comparación de las puntuaciones de dolor (analgesia) entre rotaciones*

<i>Rotaciones</i>	<i>Mediana y rango intercuartil</i>	<i>p</i>
$1^a - 2^a$	0,3 (0,0-1,1) frente a 1,3 (0,2-1,9)	<b>0,000</b>
$1^a - 3^a$	0,2 (0,0-1,6) frente a 1,4 (0,7-1,9)	<b>0,001</b>
$1^a - 4^a$	0,1 (0,0-1,9) frente a 1,4 (0,7-2)	0,084
$2^a - 3^a$	0,8 (0,0-1,5) frente a 1,4 (0,7-2)	<b>0,001</b>
$2^a - 4^a$	0,1 (0,0- 1,4) frente a 1,5 (0,5-2)	<b>0,002</b>
$3^a - 4^a$	0,9 (0,2-1,4) frente a 1,4 (0,7-2)	0,112

\*Marcados en negrita los valores significativos. RIC: rango intercuartil

En la tabla 25 se recogen los datos de analgesia entre las rotaciones según si la rotación fue adecuada o no. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,513$ ). La 4ª rotación por el pequeño número de pacientes no se incluyó en el análisis.

Tabla 25. Comparación de las puntuaciones de analgesia entre los pacientes con rotación adecuada e inadecuada

<i>Rotación</i>	<i>Nº de pacientes</i> <i>Mediana y RIC</i> <i>Rotación adecuada</i>	<i>Nº de pacientes</i> <i>Mediana y RIC</i> <i>Rotación no adecuada</i>	<i>P</i>
<i>Global</i>			0,467
<i>1ª</i>	35 0,4 (0,0-1,43)	65 0,67 (0,05-1,6)	0,103
<i>2ª</i>	33 1,3 (0,1-2,0)	39 1,3 (0,4-1,9)	0,995
<i>3ª</i>	12 1,1 (0,6-2,0)	27 1,4 (0,6-1,8)	0,822

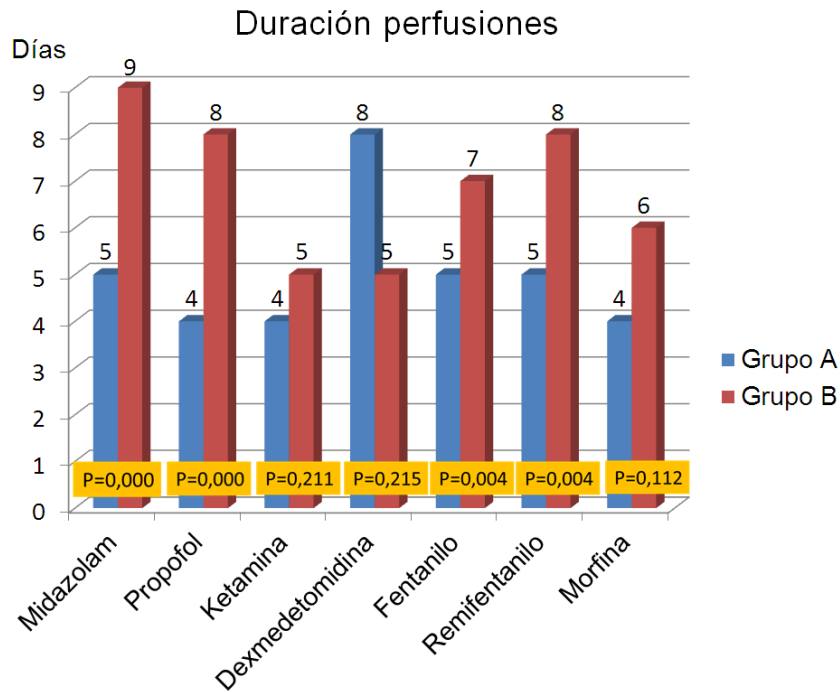
RIC: rango intercuartil

## 5.5 DURACIÓN DE LAS PERFUSIONES DE FÁRMACOS Y DOSIS MÁXIMAS

La duración de las perfusiones de los fármacos sedantes y analgésicos intravenosos se muestra en la figura 9 y la tabla 26.

En los pacientes en los que se aplicó el protocolo correctamente se objetivó una disminución significativa en la duración de las perfusiones de midazolam, propofol, fentanilo y remifentanilo.

Figura 9. Comparación de la duración de las perfusiones de fármacos sedantes y analgésicos entre los grupos con rotación adecuada y no adecuada



Las dosis máximas de los fármacos sedantes y analgésicos se muestran en las figuras 10 y 11 y la tabla 26. No existieron diferencias significativas en la dosis máxima de fármacos sedantes y analgésicos intravenosos entre ambos grupos.

Figura 10. Comparación de las dosis máximas de fármacos sedoanalgésicos en perfusión entre los pacientes con rotación adecuada e inadecuada

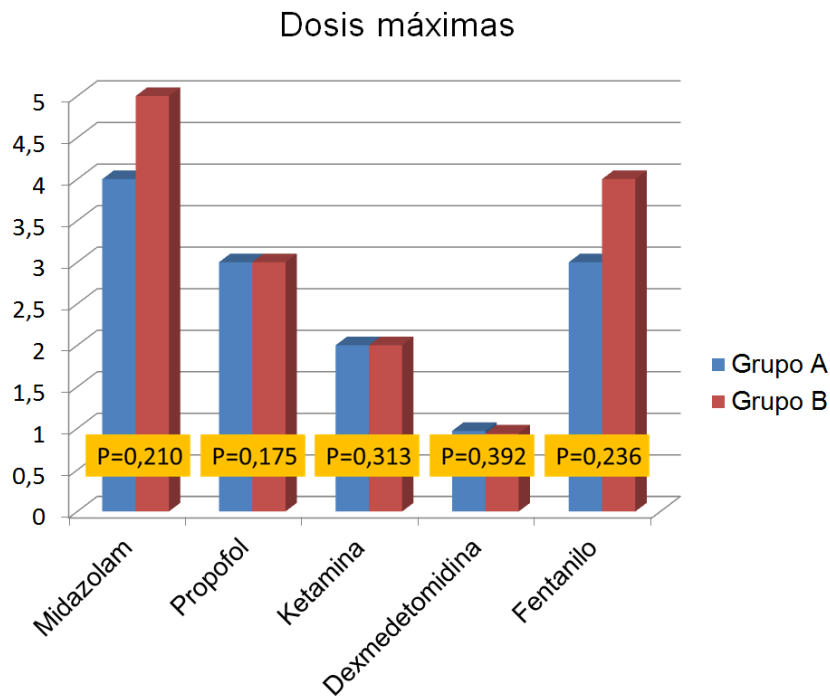


Figura 11. Comparación de las dosis máximas de remifentanilo y morfina en perfusión entre los pacientes con rotación adecuada e inadecuada.

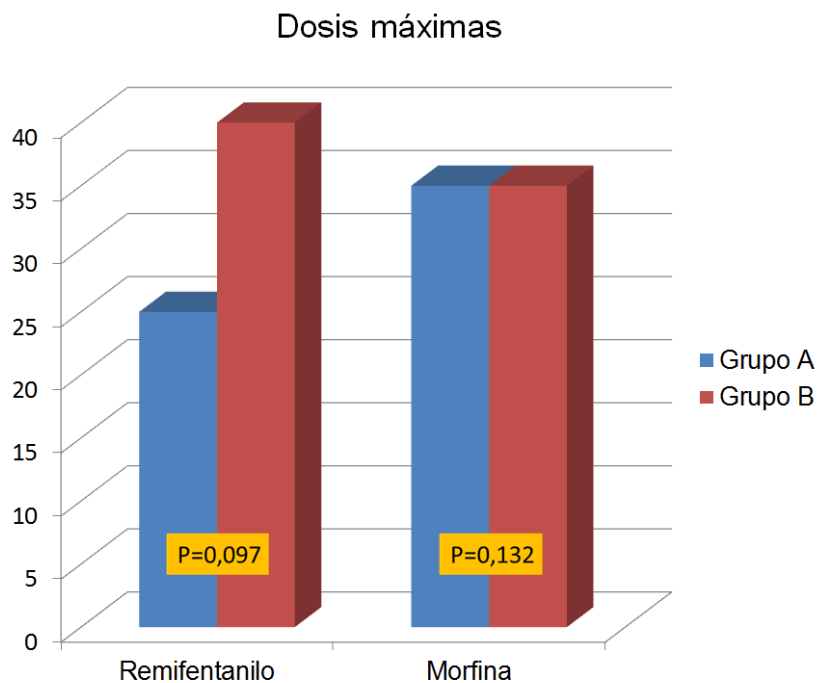


Tabla 26. Comparación de la duración y dosis máxima de fármacos sedoanalgésicos entre los pacientes con rotación adecuada (Grupo A) e inadecuada (Grupo B)

Parámetros	Grupo A (Mediana, RIC)	Grupo B (Mediana, RIC)	p
Midazolam (días)	5 (RIC 5-9)	9 (RIC 6-15)	<b>0,000</b>
Propofol (días)	4 (RIC 3-5)	8 (RIC 5-11)	<b>0,000</b>
Ketamina (días)	4 (RIC 3-5)	5 (RIC 3,7-6)	0,211
Dexmedetomidina (días)	8 (RIC 5-8)	5 (RIC 3,5-8)	0,215
Fentanilo (días)	5 (RIC 5-6)	7 (RIC 5-9)	<b>0,004</b>
Remifentanilo (días)	5 (RIC 3,2-6)	8 (RIC 5-11)	<b>0,004</b>
Morfina (días)	4 (RIC 3-4)	6 (RIC 5-9,5)	0,112
DM midazolam (mcg/kg/min)	4 (RIC 4-6)	5 (RIC 4-7)	0,210
DM propofol (mg/kg/h)	3 (RIC 2-3,5)	3 (RIC 2,6-4)	0,175
DM ketamina (mg/kg/h)	2 (RIC 1-2)	2 (RIC 1,5-2)	0,313
DM fentanilo (mcg/kg/h)	3 (RIC 2-4)	4 (RIC 3-5)	0,236
DM remifentanilo (mg/kg/h)	25 (RIC 20-30)	40 (RIC 30-50)	0,097
DM dexmedetomidina (mcg/kg/h)	0,9 (RIC 0,7-0,9)	0,9 (RIC 0,7-1,2)	0,392
DM morfina (mcg/kg/h)	35 (RIC 0-35)	35 (RIC 20-52)	0,132

\*DM: dosis máxima RIC: rango intercuartil

Marcados en negrita los valores significativos

## 5.6 BOLOS DE SEDACIÓN Y ANALGESIA EXTRAS

En las tablas 27 y 28 se muestra la comparación de administración de bolos extra de sedación y analgesia entre las diferentes rotaciones.

En la segunda rotación existió una mayor administración de bolos extra de sedación que en la primera y tercera rotación. No existieron diferencias en la administración de bolos de sedación en el resto de rotaciones (Tabla 27).

No existieron diferencias en la necesidad de bolos extra de analgesia entre ninguna de las rotaciones (Tabla 28).

Tabla 27. Comparación de necesidad de bolos de sedación extras entre rotaciones

Rotaciones comparadas	Mediana y rango intercuartil	p
1 <sup>a</sup> - 2 <sup>a</sup>	1,1 (0,6-1,7) frente a 1,6 (1,0-2,3)	<b>0,001</b>
1 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	1,04 (0,38-1,7) frente a 1,2 (0,6-1,8)	0,342
1 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	0,9 (0,1-1,4) frente a 1,3 (0,3-2,3)	0,132
2 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	1,8 (1,2-2,2) frente a 1,2 (0,6-1,8)	<b>0,029</b>
2 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	1,9 (0,9-2) frente a 1,4 (0,4-1,4)	0,594
3 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	1,3 (0,6-2,2) frente a 1,3 (0,3-2,3)	0,861

\*Marcados en negrita los valores significativos

Tabla 28. Comparación de necesidad de bolos de analgesia extras entre rotaciones

Rotaciones comparadas	Mediana y rango intercuartil	p
1 <sup>a</sup> - 2 <sup>a</sup>	1, 0 (0,4-1,5) frente a 1,1 (0,3-1,7)	0,376
1 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	0,9 (0,4-1,4) frente a 0,9 (0,4-1,5)	0,592
1 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	0,9 (0,2-1,4) frente a 1,1 (0,2-1,4)	0,865
2 <sup>a</sup> - 3 <sup>a</sup>	1,1 (0,4-1,7) frente a 1,0 (0,5-1,5)	0,454
2 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	1,1 (0,2-1,1) frente a 1,2 (0,3-1,5)	0,802
3 <sup>a</sup> - 4 <sup>a</sup>	1,3 (0,2-1,9) frente a 1,2 (0,3-1,4)	0,972

En las tablas 29 y 30 se recoge la comparación de administración de bolos extra de sedación y analgesia entre las diferentes rotaciones, analizando por separado

si la rotación fue adecuada o no. La 4ª rotación no se incluye por existir un número muy pequeño de pacientes. No existieron diferencias significativas en la necesidad de bolos de sedación o analgesia entre los grupos con rotación adecuada e inadecuada en ninguna de las rotaciones.

*Tabla 29. Comparación de la necesidad de bolos de sedación extras entre rotaciones según si la rotación era adecuada o no*

<i>Rotación</i>	<i>Nº de pacientes</i> <i>Mediana y RIC</i> <i>Rotación adecuada</i>	<i>Nº de pacientes</i> <i>Mediana y RIC</i> <i>Rotación no adecuada</i>	<i>P</i>
<i>Globa</i>			0,335
<i>1ª</i>	35 1,1 (0,4-1,9)	65 1,0 (0,5-1,6)	0,842
<i>2ª</i>	32 1,7 (0,6-2,3)	39 1,4 (1,1-2,1)	0,751
<i>3ª</i>	12 1,0 (0,7-1,3)	26 1,4 (0,4-2,1)	0,269

RIC: rango intercuartil

Tabla 30. Comparación de la necesidad de bolos de analgesia extras entre rotaciones según si la rotación era adecuada o no

Rotación	Nº de pacientes Mediana y RIC Rotación adecuada	Nº de pacientes Mediana y RIC Rotación no adecuada	P
Global			0,651
1ª	35 0,9 (0,4-1,4)	65 0,9 (0,4-1,4)	0,610
2ª	32 0,8 (0,1-1,6)	39 1,2 (0,6-1,7)	0,164
3ª	12 0,8 (0,6-1,4)	26 0,9 (0,2-1,5)	0,769

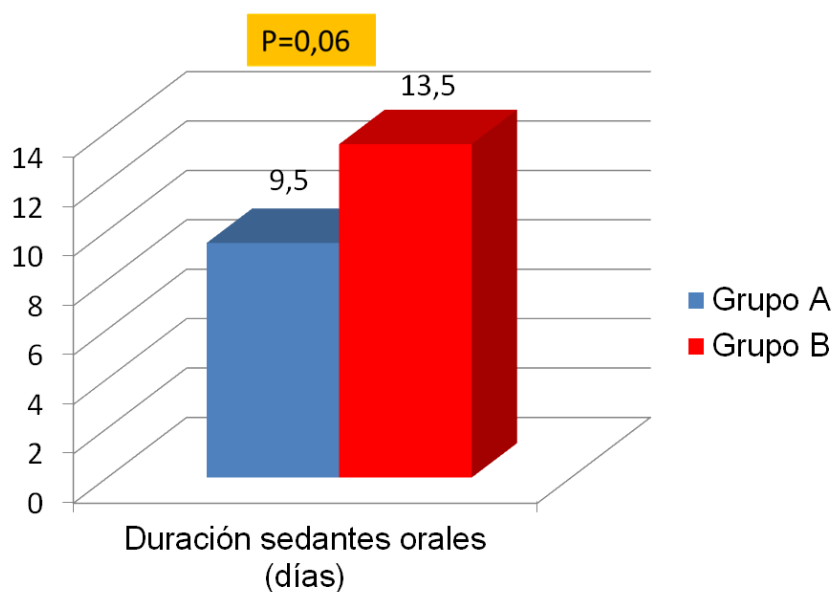
RIC: rango intercuartil

## 5.7 SEDANTES ORALES

Un 90% de los pacientes recibieron sedantes por vía oral (cloracepato dipotásico, metadona y/o clonidina) en monoterapia o combinados. En un 62,2% de los pacientes los sedantes orales se emplearon para prevenir el síndrome de abstinencia durante el descenso de las perfusiones intravenosas. En el resto se utilizaron como tratamiento del síndrome de abstinencia ya diagnosticado.

La duración del tratamiento con sedantes orales fue menor en los pacientes con rotación adecuada, 9,5 días (RIC 4,7-17) que en aquellos con rotación inadecuada 13,5 días (RIC 8,7-24,5), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,06$ ) (Figura 12).

Figura 12. Comparación de la duración del tratamiento con sedantes orales entre los pacientes con rotación adecuada y no adecuada

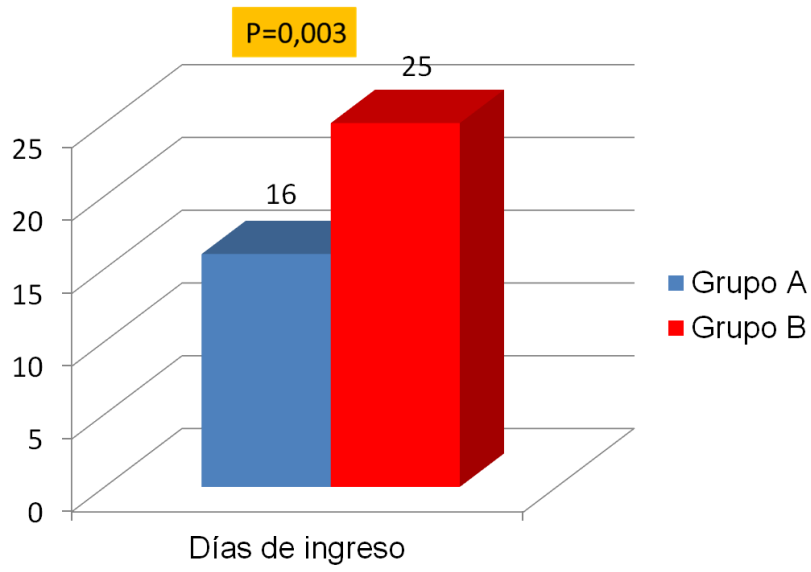


### 5.8 MORTALIDAD Y DURACIÓN DEL INGRESO

La mortalidad global fue del 9%. Hubo 4 fallecidos en el grupo A y 5 en el grupo B. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,533$ ).

La duración del tiempo de ingreso en la UCIP fue significativamente menor en los pacientes con rotación adecuada, 16 días (RIC 12-27,5) que en los pacientes con rotación inadecuada, 25 días (RIC 18,2-39,5);  $p=0,003$  (Figura 13).

Figura 13. Comparación de la duración de ingreso en la UCIP entre los pacientes con rotación adecuada y no adecuada



## 6. DISCUSIÓN



## 6. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es el primer estudio en pediatría que evalúa la aplicación de un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos en niños en estado crítico con sedación prolongada. Nuestros resultados muestran que su correcta aplicación disminuye significativamente el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia en estos pacientes y retrasa su aparición en el caso de que los pacientes lo desarrollen. Además, su aplicación reduce la dosis y la duración de las perfusiones de estos fármacos, manteniendo un buen control del nivel de sedación y analgesia.

### 6.1 PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS

El elevado porcentaje de ingresos con patología cardíaca complicada y gran morbilidad en nuestra UCIP probablemente influye en que la incidencia de síndrome de abstinencia en nuestros pacientes sea muy elevada y por ello, decidimos elaborar una estrategia para intentar disminuirla.

Desde hace tiempo se ha utilizado la rotación de fármacos en pacientes oncológicos para disminuir los efectos secundarios de los mórficos, tanto la tolerancia como la hiperalgesia y la abstinencia (202,203). Algunos trabajos han planteado la posibilidad de rotación de fármacos sedoanalgésicos para disminuir la abstinencia del paciente crítico (2,30).

#### 6.1.1 Diseño del protocolo

El diseño del protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos se basó en la utilización de combinaciones de analgésicos y sedantes, teniendo en cuenta las características farmacológicas y los mecanismos de acción, así como la seguridad, disponibilidad y coste de cada uno de ellos.

El objetivo principal del protocolo fue administrar un sedante y un analgésico en cada rotación, alternando como analgésico un opioide con un fármaco no opioide y una benzodiacepina con otros fármacos sedantes. Además, en la primera y tercera

rotación se propuso un opioide distinto puesto que la alternancia de fármacos opioides también parece disminuir la tolerancia y la abstinencia (203,204). En cuanto a la benzodiacepina utilizada, en ambas rotaciones se utilizó midazolam.

Como analgésicos alternativos a los opiáceos se usaron ketamina y metamizol. Diversos estudios han mostrado la utilidad de la ketamina para la analgesia y sedación de niños en estado crítico (205), así como sus posibilidades como analgésico alternativo a los opioides (53). Su capacidad para mantener los reflejos de las vías respiratorias y la estabilidad cardiovascular la convierte en una buena alternativa analgésica en una unidad como la nuestra donde un elevado porcentaje de los pacientes son cardiopatas (205). Por otro lado, el metamizol es un analgésico con amplia experiencia en pacientes críticos y que ha demostrado su eficacia para disminuir las dosis de opioides (13,25,206–208).

Como sedantes alternativos a las benzodiacepinas se utilizaron el propofol y la dexmedetomidina. El propofol se emplea con frecuencia en niños para cirugía y procedimientos de corta duración (22). Muchos autores no recomiendan utilizarlo en niños para sedaciones prolongadas a dosis elevadas por el riesgo de desarrollo de síndrome de infusión por propofol (22,23). Sin embargo, nuestra experiencia y la de otros autores, muestra que es un fármaco útil y seguro para la sedación prolongada a dosis no superiores a 4 mg/kg/h (26,209,210). Uno de sus efectos secundarios más frecuentes es la hipotensión y este efecto se trató de paliar asociándolo con ketamina en la segunda rotación. En los últimos años, se ha sugerido que la dexmedetomidina puede ser una buena alternativa a otros sedantes clásicos como las benzodiacepinas o el propofol para la sedación prolongada en las UCI (211). Sin embargo, en el momento del diseño del protocolo era un fármaco recién aprobado por la Agencia Europea del Medicamento. Además la experiencia en niños era escasa, en la mayoría de los trabajos solamente se utilizaba en perfusiones de corta duración (44,212,213) y

su coste en nuestro país era muy elevado. Por estos motivos, a pesar de sus resultados prometedores, se decidió relegarla a la cuarta rotación.

Las rotaciones de cada combinación de fármacos se plantearon cada 4 días porque el riesgo de sufrir SA se relaciona significativamente con la administración de fármacos sedoanalgésicos de forma prolongada, más allá de 3-5 días (67,74–76,214).

### **6.1.2 Cumplimiento del protocolo de rotación**

Una de las principales limitaciones de este estudio fue el bajo cumplimiento del protocolo, que se aplicó correctamente sólo en un 35% de los pacientes. En un 7% de los casos no se intentó la rotación de fármacos y los pacientes continuaron con las perfusiones iniciales de midazolam y opioide mientras precisaron sedoanalgesia en perfusión, como era habitual en nuestra UCIP antes de la instauración del protocolo de rotación. En un 58% de los casos se intentó la rotación de fármacos, pero no se pudo considerar correcta debido a que no se cumplieron los criterios del protocolo. La principal causa por la que se consideró que la rotación no había sido adecuada fue el mantenimiento de los mismos fármacos más de 5 días consecutivos, seguida de la administración continua de opioides sin alternar con otros fármacos analgésicos, aunque se rotaran los sedantes. Otras causas de rotación inadecuada mucho menos frecuentes fueron el cambio de rotación antes del 3º día, combinaciones no protocolizadas de fármacos o evitar una rotación. La rotación que más veces fue obviada, en la que hubo cambios en la combinación de fármacos o que se acertó con mayor frecuencia, fue la combinación de ketamina con propofol, quizás por el miedo a los efectos secundarios del propofol o la broncorrea que en ocasiones genera la ketamina o por conseguir una sedación menos profunda. Aunque no se encontraron diferencias significativas en los valores de la escala de COMFORT ni en el grado de analgesia, en esta rotación es en la única en la que hubo un aumento significativo de

los bolos intravenosos de sedación con respecto a otras rotaciones, lo que podría apoyar esta hipótesis.

Aunque el grado de cumplimiento global fue bajo, es importante destacar la diferencia en el cumplimiento entre los dos primeros años de instauración del protocolo, sólo un 23,1%, y el tercer y cuarto año en el que aumentó hasta el 48,9% ( $p=0,007$ ). Esto demuestra que la implantación de una nueva rutina en un servicio clínico es complicada, pero si se trata de una unidad con elevada complejidad y una gran rotación del personal sanitario es aún más difícil. Es necesario invertir mucho tiempo y esfuerzo para conseguirlo. Actualmente, el protocolo de rotación forma parte de la dinámica habitual de nuestra UCIP y su cumplimiento es considerablemente mayor.

Las dificultades para introducir este tipo de protocolos en las UCI han sido referidas en otros estudios. En 2004 Franck et al. intentaron implantar un protocolo de retirada progresiva en pacientes con tratamiento mayor de 5 días con opioides y benzodiacepinas (74). En un 85% de los pacientes no se consiguió seguir el protocolo y la incidencia de SA fue del 86%. Los autores consideraron que las posibles razones de la falta de adherencia al protocolo fueron la creencia del personal sanitario de que la reducción gradual de estos fármacos prolonga el tiempo de ventilación mecánica y la estancia en la UCI y que una reducción rápida o abrupta hace más probable una extubación exitosa (74). Jeffries et al. diseñaron un protocolo de retirada de morfina intravenosa cuando ésta llevaba más de 5 días de administración con metadona oral (215). En el 72% de los pacientes no se siguió el protocolo y en el resto no se completó correctamente (215). Keogh et al. encontraron que la adhesión a las guías de sedación implementadas en su unidad fue sólo del 36% (216). Elliott et al. analizaron la implantación de un protocolo de sedación monitorizado mediante la escala de Ramsay. El cumplimiento de la monitorización durante el periodo preintervención fue del 13% y se incrementó a un 43,9% tras la intervención. (217).

Esta mejoría del cumplimiento con el tiempo también ha sido referida por Neunhoeffler et al. Esta autora y sus colaboradores publicaron dos estudios de diseño similar sobre la implantación de un protocolo de sedoanalgesia llevado a cabo por enfermeras en pacientes ingresados en una UCIP médica y una UCIP postquirúrgica. En ambos trabajos encontraron una mejora significativa en el cumplimiento del protocolo en los últimos meses en relación con los primeros (169,218).

En nuestro estudio el mayor seguimiento del protocolo en el segundo periodo es probablemente la causa del descenso del síndrome de abstinencia en dicho periodo. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística, posiblemente debido a un insuficiente tamaño muestral.

## **6.2 SÍNDROME DE ABSTINENCIA**

La incidencia de síndrome de abstinencia global en nuestro estudio fue del 67%. No obstante, en los pacientes en los que se realizó la rotación de fármacos de forma adecuada la incidencia fue del 34,3%, significativamente menor de la de los niños con rotación inadecuada: 84,6%.

La incidencia de SA en nuestros pacientes no es indicativa de la incidencia de SA global en los niños en estado crítico. Los pacientes que participaron en este estudio fueron los más graves, todos ellos con ventilación mecánica y que precisaron sedoanalgesia en perfusión al menos 5 días, estando la mayoría en el postoperatorio de una cirugía cardíaca compleja con necesidad de analgesia y sedación postoperatoria, con elevada morbilidad y estancia prolongada en la UCIP.

En nuestro estudio consideramos SA una sola puntuación en la escala SOS  $\geq$  4. De este modo, dado el alto valor predictivo negativo de la escala, intentamos asegurar que se incluían al 100% de los pacientes con SA. Sin embargo, el valor predictivo positivo de la puntuación es más bajo, por lo que es posible que alguno de

los pacientes con un único valor de la escala de SOS  $\geq 4$  no tuviera SA y los síntomas que presentara se debieran a su patología o al hecho de estar ingresado en la UCIP.

Hay que ser cauteloso al comparar las cifras de abstinencia con otros trabajos. Los estudios que han evaluado la incidencia de SA en la población pediátrica ingresada en una UCIP varían con respecto al régimen de sedoanalgésicos, tiempos de administración o métodos de valoración de la abstinencia utilizados. Esto hace que sea difícil comparar nuestros resultados con los de otros estudios.

En 2011 Fernández-Carrión et al. analizaron 48 pacientes pediátricos que recibieron una perfusión intravenosa durante 48 horas o más de fentanilo y midazolam (70). La incidencia global de síndrome de abstinencia fue del 50% y subió al 80% en aquellos que recibieron una perfusión de fentanilo y midazolam durante 5 días o más.

Franck et al. encontraron una incidencia de SA del 86% tras la aplicación de un nuevo protocolo de descenso gradual de fármacos sedoanalgésicos probablemente debido en parte a falta de adherencia al protocolo (74).

En 2015 Curley et al. publicaron un ensayo clínico, aleatorizado y multicéntrico en el que participaron 31 UCIP, con el evaluó si la sedación mediante un protocolo con objetivos preestablecidos llevado a cabo por una enfermera disminuía el tiempo de ventilación mecánica en comparación con la sedación gestionada de forma habitual por el facultativo encargado del paciente. Como resultados secundarios analizaron la incidencia de SA mediante la escala WAT-1 en los pacientes que precisaron opioides y/o benzodiacepinas más de 4 días. Las tasas de SA fueron muy similares a las descritas en nuestro trabajo, 68% en ambos grupos (219).

Otros trabajos describen incidencias de SA menores a la nuestra. Sfoggia et al. encontraron una tasa de SA de 34,1% en 124 pacientes Sin embargo, no usaron ninguna herramienta validada para el diagnóstico de síndrome de abstinencia, obteniendo los datos a través de una entrevista con el médico que llevó al paciente o por la utilización de fármacos como la metadona o la clonidina (106). Fonsmark et al.

estudiaron 40 pacientes que recibieron sedantes y morfina intravenosos encontrando unas cifras de abstinencia del 35% pero la valoración de la abstinencia no fue objetiva, si no que se basó en la presencia o no de cuatro síntomas: agitación, ansiedad, espasmos musculares y sudoración (67). Domínguez estudió el SA en 29 pacientes tratados con infusión prolongada de loracepam encontrando una incidencia del 24%, pero la valoración del SA fue realizada por el juicio clínico del médico encargado, no por una herramienta validada. (166). Amigoni et al. realizaron un estudio en el que aplicaron la escala WAT-1, encontrando una incidencia de SA del 37%, pero sólo aplicaron dicha escala una vez al día, de forma que es posible que no detectaran los pacientes con SA más leve (214).

Da Silva et al. publicaron en 2016 un estudio unicéntrico, prospectivo y observacional para valorar un protocolo de retirada gradual de fentanilo y midazolam. Para la monitorización de la abstinencia utilizó la escala SOS que aplicó cada 12 horas disminuyendo el intervalo a cada 4 horas cuando los pacientes llevaban 3 días o más de reducción de estos fármacos. La incidencia de SA fue del 22,6%, muy inferior a la nuestra. Esto puede deberse en parte a que este autor sólo estudió los pacientes con perfusiones de fentanilo y midazolam, excluyendo del estudio aquellos que precisaron asociar más fármacos sedoanalgésicos. Por otra parte, el estudio se realizó en una UCIP con menor complejidad que no atendía postoperatorios de cirugía cardiaca, quemados ni trasplantes de médula ósea ni de órganos sólidos (54).

Sánchez-Pinto et al. realizaron un estudio prospectivo para evaluar si la implantación de un protocolo de retirada de opioides, progresivo y estratificado por riesgo podía disminuir la duración de la administración de opioides sin aumentar el SA medido por WAT-1 y la duración de la estancia en UCIP. Las cifras de SA fueron muy bajas (< 5%) aunque el estudio fue realizado en una UCIP que no atendía postoperatorios de cirugía cardiaca lo que dificulta la comparación con nuestros datos (220).

En nuestro trabajo encontramos un OR 10,5 veces mayor de padecer síndrome de abstinencia en los pacientes con una rotación inadecuada de fármacos sedoanalgésicos. Otros estudios que han comparado las cifras de abstinencia pre y postimplantación de una nueva estrategia para disminuir el SA han encontrado diferentes incidencias de SA entre ambos grupos pero no han calculado la OR, lo que impide comparar los resultados (169,218,219,221).

Por otro lado, nuestros resultados muestran que en los pacientes del grupo de rotación adecuada, ésta apareció más tarde, a los 27 días del inicio de las perfusiones de sedantes y analgésicos frente a los 11 días en los pacientes con rotación inadecuada. Este hecho sugiere que la rotación de fármacos no sólo puede disminuir el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia sino que también, en el caso de que los pacientes lo desarrollen, retrasar su aparición, de forma que los pacientes con sedaciones más cortas puede que no lleguen a padecerlo.

La disminución del síndrome de abstinencia o el retraso en su aparición puede tener consecuencias beneficiosas disminuyendo la duración de la estancia en la UCI, la necesidad de fármacos para el tratamiento del SA, la morbilidad y secundariamente los costes de la atención sanitaria (221,222).

En resumen nuestros resultados muestran que la aplicación de un protocolo de rotación de fármacos puede disminuir la incidencia de SA y retrasar su aparición.

### **6.2.1 Escala de síndrome de abstinencia**

Actualmente existen dos escalas validadas para la monitorización del síndrome de abstinencia en la población pediátrica no neonatal, las escalas WAT-1 y SOS. Ambas escalas tienen propiedades psicométricas similares. Sin embargo, parece que la escala WAT-1 tiene mejor rendimiento para detectar la abstinencia a opioides que a benzodiazepinas, mientras la escala SOS es capaz de detectar síntomas de abstinencia a ambos fármacos. Por este motivo y porque la escala SOS valora más

ítems, es más sencilla de aplicar, no precisa estimular al paciente y tiene un alto valor predictivo negativo, fue la escala utilizada para la valoración del síndrome de abstinencia en este estudio.

En nuestra UCIP la escala SOS se aplica una vez por turno de enfermería, es decir 3 veces al día, como recomiendan los creadores de la escala (86). Se utiliza desde el tercer día de ingreso hasta el alta del paciente, ya que se ha descrito la aparición abstinencia con tan sólo 3 días de administración de opioides o benzodiacepinas y ésta puede aparecer entre 1 hora y 6 días después del inicio de la disminución de las perfusiones (52,115,116). No seguir estas indicaciones puede llevar a errores en la valoración de la abstinencia (214).

### **6.3 SEDACIÓN Y ANALGESIA**

A pesar de la disminución de las dosis y de la duración de las perfusiones de fármacos sedoanalgésicos en los pacientes en los que se aplicó el protocolo correctamente, éstos mantuvieron un nivel de analgesia y sedación adecuado adaptado a los objetivos. Estos objetivos van dirigidos a conseguir que el paciente se mantenga sin dolor utilizando la sedación más baja posible, siempre adaptándose a la gravedad del niño en cada momento.

Nuestros resultados apoyan que la aplicación de este protocolo, basado en la monitorización de la sedación, analgesia y abstinencia con escalas validadas, permite un buen control de la sedoanalgesia en los niños ingresados en la UCIP.

#### **6.3.1 Monitorización**

Los resultados de dos encuestas sobre el manejo de la sedoanalgesia en las UCIP españolas, hicieron patente la ausencia de monitorización objetiva en un elevado porcentaje de las UCIP de nuestro país y la gran variabilidad de fármacos empleados (223).

Nuestra UCIP fue pionera en la monitorización de la sedación, la analgesia y el síndrome de abstinencia por turno de enfermería de forma protocolizada, iniciándose en 2010. Basándose en nuestros protocolos de monitorización y tras los resultados de las encuestas comentados previamente el Grupo de Sedoanalgesia de la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) desarrolló el proyecto MONISEDA (223). Uno de los objetivos principales de este proyecto fue poner en marcha la monitorización completa de la sedoanalgesia por turno mediante escalas clínicas validadas en todos los niños ingresados en las UCIP españolas.

Posteriormente, en el 2016, se decidió ampliar esta monitorización en la unidad, aplicando también una escala para la detección del delirium. Este hecho fue posterior a la recogida de datos para este trabajo y por ese motivo la monitorización del delirium no ha sido incluida en nuestro estudio. En el momento actual la monitorización con escalas validadas para sedación, analgesia, abstinencia y delirium por turno es parte de la rutina diaria en el 100% de los pacientes ingresados en la unidad.

Un gran número de los niños ingresados en nuestra UCIP son menores de 3 años y postoperatorios de cardiopatías congénitas graves, precisando sedación moderada o profunda y por consiguiente no son capaces de comunicar su grado de dolor. En nuestro estudio todos los pacientes incluidos precisaron sedación moderada y/o profunda, no siendo capaces de expresarse verbalmente. Esta es la razón por la que la escala para el control de la analgesia utilizada en el trabajo fue la escala multidimensional del dolor (MAPS). Esta herramienta está validada para los pacientes que se encuentran en una etapa preverbal o que por diferentes circunstancias presentan imposibilidad para comunicarse.

La escala utilizada para monitorizar el grado de sedación fue la escala COMFORT. Se eligió esta herramienta por ser la única escala de sedación validada en

niños con ventilación mecánica y por presentar la ventaja de no necesitar la aplicación de ningún estímulo sobre el paciente para su aplicación.

La frecuencia de la valoración de la sedoanalgesia varía según los diferentes estudios de una vez al día a una evaluación horaria (47). Es lógico pensar que la frecuencia de esta evaluación deba modificarse según la gravedad del paciente, la cantidad de fármacos sedoanalgésicos que precise o los objetivos terapéuticos de cada momento. Las recomendaciones de las últimas guías sobre analgesia y sedación en pacientes pediátricos recomiendan una evaluación regular al menos una vez por turno (120), tal como se realizó en nuestro estudio.

### **6.3.2. Analgesia**

El nivel de analgesia conseguido en nuestros pacientes fue bueno y acorde con los objetivos, es decir, una puntuación entre 0 y 2 en la escala MAPS. Estos resultados fueron similares en ambos grupos. A pesar que en los pacientes con rotación adecuada las perfusiones de fármacos sedoanalgésicos se mantuvieron menos tiempo y se utilizaron dosis menores de dichos fármacos, no se objetivó que estos pacientes tuvieran más dolor.

Valorando la analgesia por separado en las diferentes rotaciones de fármacos se observó que, aunque se mantuvieron siempre en niveles adecuados, es decir, por debajo de 2 en la escala MAPS, la puntuación fue aumentando progresivamente de forma significativa. Creemos que este aumento puede ser debido en parte a la disminución de la sedación, reflejado por un aumento significativo de los valores COMFORT. Al estar el paciente más despierto puede inducir pequeños cambios en alguno de los parámetros monitorizados por la escala MAPS aumentando los valores otorgados por ésta. Sin embargo, no podemos descartar el desarrollo de cierto grado de tolerancia, aunque en ningún caso se cumplieron los criterios de tolerancia utilizados por otros autores como el aumento de la dosis de analgésicos al doble de la

inicial (52–54) o un aumento del dolor al disminuir la dosis de analgésicos. Tampoco se observó un aumento de la necesidad de bolos de analgesia.

### **6.3.3. Sedación**

Se considera que la sedación ideal en un paciente adulto es la que permite al paciente estar despierto pero tranquilo, con un mínimo riesgo de extubación, manteniendo el reflejo de la tos y la respiración y sincronizarse con el respirador. Sin embargo, en los niños, especialmente en los más pequeños, este nivel de sedación es muy complicado de mantener debido a su limitada capacidad para comprender la situación en la que se encuentran y poder permanecer tranquilos. El hecho de estar más despiertos puede desencadenar mayor angustia, agitación o miedo, así como, favorecer las extubaciones accidentales y la pérdida de catéteres o drenajes. Por ello, el grado de sedación en los niños probablemente deba ser mayor que en los pacientes adultos con patologías similares. Este nivel de sedación ideal traducido en puntuaciones COMFORT ha variado con el tiempo y entre los diferentes estudios pediátricos. Algunos autores consideraron la sedación ideal una puntuación entre 17 y 26 (224), mientras que otros proponen valores más bajos, entre 13 y 23 (225). En la actualidad se tiende a utilizar una sedación mínima, suficiente para evitar la ansiedad del paciente y tolerar los procedimientos invasivos, siempre con una buena analgesia de base. De esta forma se favorece la movilización precoz y la participación de los padres (193).

Consideramos que nuestros pacientes tuvieron un grado de sedación adecuado ya que mantuvieron niveles de COMFORT entre 16 y 17, es decir, niveles de sedación moderada, próximos a niveles superficiales. El grado de sedación fue similar en ambos grupos sin existir diferencias significativas.

Al igual que ocurre con el dolor, a pesar de una menor duración de las perfusiones o la utilización de dosis más bajas de los sedantes en el grupo de rotación adecuada, los pacientes no estuvieron peor sedados.

También el grado de sedación fue disminuyendo progresivamente de forma significativa con el tiempo estando los pacientes con sedaciones más superficiales. Al igual que lo comentado con la analgesia, no podemos descartar que este fenómeno se origine por la adquisición de cierto grado de tolerancia, aunque lo más probable es que se deba a la política de ir despertando a los pacientes de manera progresiva a medida que van mejorando su patología y precisando menos intervenciones médicas.

Cuando se analizaron por separado la necesidad de bolos intravenosos añadidos de sedación no encontramos diferencias significativas entre los pacientes con rotación adecuada e inadecuada. Por tanto, el uso correcto o no del protocolo no parece influir en la necesidad de bolos intravenosos extras de sedación.

#### **6.4 DURACIÓN Y DOSIS DE LOS FÁRMACOS SEDANTES Y ANALGÉSICOS**

En los pacientes en los que se aplicó el protocolo correctamente se objetivó una disminución significativa en la duración de las perfusiones de benzodiazepinas (midazolam) y opioides (fentanilo y remifentanilo), todos ellos fármacos con un alto riesgo de producir síndrome de abstinencia cuando se administran más de 3 días seguidos. También existió una disminución de la duración de la perfusión de propofol, cuyo principal efecto secundario, el síndrome por infusión de propofol, está relacionado con la dosis y el tiempo de infusión.

Además de la disminución de la duración de las perfusiones, existió una tendencia hacia la disminución de las dosis máximas de estos fármacos: midazolam, fentanilo y remifentanilo, sin que se observara un aumento de las dosis máximas del resto de fármacos.

La aplicación del protocolo de rotación también parece favorecer una disminución de la duración del tratamiento sustitutivo con sedantes orales. En muchas ocasiones el uso de estos fármacos se prolonga en el tiempo, produciendo efectos secundarios similares a los de las perfusiones intravenosas. Algunos de ellos son benzodiazepinas como el clorazepato dipotásico u opioides como la metadona que pueden llegar a producir, como el resto de fármacos de su familia, SA tras su retirada después de una administración prolongada.

Por tanto, la aplicación de una estrategia de rotación de fármacos sedantes y analgésicos puede disminuir la duración y las dosis máximas de fármacos con importantes efectos adversos como las benzodiazepinas y los opioides, además de contribuir a la disminución de la incidencia de abstinencia.

## **6.5 DÍAS DE INGRESO Y MORTALIDAD**

La aplicación del protocolo de rotación de fármacos no se asoció a un cambio en la mortalidad de nuestros pacientes. Esto es lógico porque la rotación en la administración de sedantes y analgésicos no tiene una influencia directa sobre las causas más importantes de mortalidad en los niños en estado crítico como el fallo multiorgánico o la parada cardiaca.

Sin embargo, sí existió una disminución significativa en el número de días de ingreso en la UCIP en los pacientes en que se aplicó correctamente el protocolo, coincidiendo con lo encontrado por Jin et al. (226). Este hecho puede suponer una importante ventaja sociosanitaria, aunque nuestros datos hay que valorarlos con cautela porque en la duración del ingreso en la UCIP influyen muchos factores (nivel de gravedad, complicaciones médicas y quirúrgicas, capacidad de camas de la UCIP y la planta, existencia de unidades de cuidados intermedios, etc.) que no han sido controlados en este estudio. Otros autores que han utilizado protocolos para el manejo

de la sedación y la analgesia encontraron diferencias en la duración o dosis de los fármacos o en la incidencia de síndrome de abstinencia pero no en la duración de la estancia en UCIP (169,216,227).

## **6.6 OTRAS ESTRATEGIAS**

### **6.6.1 Reducción gradual de fármacos sedoanalgésicos**

La reducción gradual de la dosis de fármacos es una de las estrategias más utilizadas en la práctica para disminuir el síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas.

La mayoría de los trabajos describen protocolos con reducciones en torno al 10-20% diario (15,65,159,165,214,220,228) aunque existen protocolos que apoyan reducciones más rápidas, hasta del 50% cada 2 días. (166).

En nuestra UCIP el protocolo de profilaxis de síndrome de abstinencia está diseñado para aplicar una reducción gradual del fármaco dependiendo del tiempo de perfusión intravenosa previo, indistintamente si se trata de una perfusión de opioides o benzodiazepinas. Cuando la perfusión ha sido menor a 5 días, el riesgo de abstinencia es bajo por lo que la reducción se hace de forma rápida disminuyendo la dosis un 50% cada día y retirándola tras 2 días de reducción. Cuando el paciente ha necesitado una perfusión más de 5 días el riesgo es más elevado y la reducción se hace de forma más gradual con descensos de la dosis del 20% diarios, alcanzándose la retirada completa aproximadamente en 5 días (65,79,166).

Algunos protocolos varían esta reducción, al igual que el nuestro, según los días de perfusión, siendo más lenta la reducción en el caso de perfusiones largas (74,216,222). Franck et al. proponen una disminución diaria del 20% en los niños tratados con opioides y benzodiazepinas más de 5 días y del 10% diario en los tratados más de 14 días (74).

Es complicado hacer comparaciones entre los diferentes trabajos y extraer conclusiones fiables sobre su eficacia para disminuir el síndrome de abstinencia

debido a la gran variabilidad de diseños. Algunos trabajos no utilizan escalas para evaluar la abstinencia sino que lo hacen por el juicio clínico del sanitario que trata al paciente (75,166), otros utilizan herramientas no validadas (74) o que no lo están para pacientes pediátricos (70,73,159,165) o usan escalas validadas como WAT-1 pero no las aplican siguiendo las recomendaciones (214,220). Todo esto, puede alterar las tasas reales de incidencia de síndrome de abstinencia. A pesar de ello, la mayoría de los estudios muestran que la aplicación de protocolos de retirada gradual de la sedoanalgesia disminuye en mayor o menor medida la incidencia de síndrome de abstinencia (159).

La aplicación de estos protocolos en combinación con varias estrategias, como el protocolo de rotación y el de reducción gradual como se utilizó en nuestro estudio pueden ser útiles para disminuir el SA.

#### **6.6.2 Protocolos basados en la monitorización de la sedoanalgesia**

Los pacientes críticos que precisan sedaciones prolongadas a menudo desarrollan SA. A pesar de esto, la mayoría de los estudios publicados sobre la utilidad de protocolos basados en la monitorización de la sedación tienen como objetivo principal analizar su efecto sobre la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCIP y/o la duración o las dosis máximas de los fármacos sedoanalgésicos y la gran mayoría no aporta datos sobre el SA (216,227,229).

Nuestro protocolo de rotación de fármacos se basa en un protocolo de monitorización de la analgesia y la sedación. Todos los pacientes estudiados tenían monitorización de la sedoanalgesia y los fármacos se aumentaban o disminuían dentro del rango de dosis pautadas en el protocolo o se añadían fármacos de rescate según las necesidades del paciente.

Jin et al. en 2007, analizaron la utilidad de un protocolo de sedación basado en la monitorización con la escala de COMFORT en 41 niños ingresados en una UCIP médica, encontrando una disminución del tiempo de ventilación mecánica y estancia

en UCIP y una tendencia no significativa a la disminución de la duración de las perfusiones de sedantes (226). Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio. Otro hallazgo importante de este estudio fue la disminución de la incidencia de SA del 35% al 4,8%, a pesar de que no se utilizó ninguna herramienta validada para monitorizar el SA, lo que sugiere que la utilización de protocolos basados en la monitorización de la analgesia puede resultar útil para disminuir el SA (226).

Otros trabajos han encontrado resultados similares. Neunhoeffler et al. evaluaron en dos trabajos el impacto de la implantación de un protocolo de sedación basado en la monitorización. En ambos estudios se encontró que la aplicación del protocolo permitió reducir las dosis diarias y totales de benzodiazepinas y la incidencia de síndrome de abstinencia (169,218).

Por el contrario, Curley et al. publicaron en 2015 un estudio multicéntrico realizado en 31 UCIP, de las cuales 17 utilizaban un protocolo de sedación basado en la monitorización mientras que las otras 14 no lo utilizaban. En este trabajo no se encontraron diferencias en la incidencia de SA ni en la duración de la ventilación mecánica. (219).

### **6.6.3. Utilización de fármacos alternativos**

#### ***Dexmedetomidina***

Este fármaco está disponible en EEUU y otros países americanos desde 1999 pero en Europa no fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento hasta el 2011.

En adultos la administración de dexmedetomidina se ha asociado una menor tasa de delirium y reducción del tiempo de ventilación mecánica en comparación con el midazolam o propofol (40).

Chrysostomou et al. en 2006 analizaron el efecto de la dexmedetomidina como agente sedante en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños encontrando una

mayor frecuencia de bradicardia e hipotensión pero sin repercusión clínica importante (41). Posteriormente otros estudios han estudiado el efecto de perfusiones prolongadas de dexmedetomidina comparándolo con el del midazolam y la morfina, encontrando mayor frecuencia de bradicardia e hipotensión que fue reversible en la mayoría de las ocasiones con disminución de la velocidad de infusión (42).

Sperotto et al. publicaron en 2018 uno de los primeros trabajos multicéntricos realizados en Europa con administraciones prolongadas de dexmedetomidina en niños. En casi el 60% la dexmedetomidina se administró como adyuvante de otros sedantes y menos frecuentemente como profilaxis del SA. Un 46,8% presentó efectos adversos hemodinámicos (bradicardia, hipotensión o ambos), que precisaron el descenso de la dosis en un tercio de los casos la dosis pero en ninguno la suspensión del fármaco. La incidencia de SA fue del 21,3% (230).

En nuestra UCIP utilizamos la dexmedetomidina desde 2011 pero debido a la dificultad de obtención y por motivos económicos, en este estudio se decidió reservarla para la cuarta rotación, de tal forma que sólo se administró en 15 de los 100 pacientes incluidos en el estudio. En algunos casos fue preciso asociar a la dexmedetomidina otros fármacos sedantes probablemente porque los pacientes que llegaron a precisar una 4ª rotación de fármacos fueron niños complicados con un ingreso prolongado, que requirieron dosis altas de fármacos sedoanalgésicos y que desarrollaron tolerancia a los mismos. Coincidiendo con nuestra experiencia, en un reciente estudio multicéntrico aleatorizado se comparó un grupo de pacientes críticos adultos sedados con dexmedetomidina con otro grupo de pacientes sedados con los fármacos habituales, encontrando que la mortalidad de los dos grupos era similar, pero los pacientes con dexmedetomidina necesitaron medicación coadyuvante para conseguir una sedación efectiva (231).

En resumen la dexmedetomidina parece un fármaco sedante bastante seguro, a pesar de sus efectos hemodinámicos, que puede disminuir la duración de la ventilación mecánica y la incidencia de delirium. Su principal inconveniente

probablemente sea su coste elevado. No obstante, diferentes análisis farmacoeconómicos realizados sobre pacientes que recibieron más de 24 horas de sedación con dexmedetomidina, mostraron un menor coste total que el midazolam, debido a la reducción del tiempo de ventilación mecánica y de ingreso en la UCIP (232). Por todo esto, se plantea adelantar su administración en el protocolo de rotación de fármacos (Tabla 33).

### ***Ketamina***

La ketamina es un analgésico y sedante no opioide con amplia experiencia en procedimientos cortos en adultos y niños.

Diversos estudios han investigado la combinación de opioides con ketamina para disminuir los efectos adversos de los opioides. La administración de ketamina a dosis bajas, asociada a morfina o remifentanilo para el tratamiento del dolor, puede disminuir el grado de dolor y ahorrar opioide (233,234).

A pesar de ello la administración de ketamina en niños sigue siendo discutida por su posible riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo encontrado en estudios en animales (97,98,100).

En nuestro protocolo se decidió colocar en un segundo escalón por su potencial analgésico, que podía competir con los opioides. Sin embargo, la rotación en la que se usó ketamina fue la peor valorada por el personal y la que más veces se acortó o evitó.

Neunhoeffler et al. publicaron en 2017 un protocolo basado en la rotación de ketamina y opioides para disminuir la tolerancia a estos últimos. Esta rotación se aplicó en niños con más de 7 días de perfusiones de fentanilo y midazolam, sin previsión de extubación próxima. La dosis media de ketamina fue 4 mg/kg/h (RIC 1-6 mg/kg/h) y la duración media de 3 días (RIC 2-6 días). Las dosis utilizadas por este autor fueron mucho más elevadas que en nuestro estudio sin encontrar efectos adversos que justificaran retirar la medicación. Tras la administración de ketamina los pacientes precisaron una dosis de opioide significativamente menor y presentaron puntuaciones

más bajas de COMFORT. En ese estudio no se valoró el síndrome de abstinencia ni las posibles alteraciones del neurodesarrollo (53).

### ***Propofol***

Otro fármaco utilizado en nuestro protocolo es el propofol. Este fármaco ha demostrado ser un buen sedante con múltiples ventajas como la rapidez de acción y la desaparición inmediata de su efecto al suspender la perfusión, pero sus efectos secundarios hemodinámicos y sobre todo, el síndrome por infusión por propofol, han reducido su uso. Por esta razón las guías sobre el uso de fármacos sedoanalgésicos en niños no recomiendan su utilización a dosis mayor de 4 mg/kg/h ni más de 48 horas seguidas (6,14). Algunos estudios han publicado sedaciones más largas a dosis que no superan los 4 mg/kg/h en niños, sin aparición de este síndrome (26,209). En 2002 Cornfield et al. publicaron un trabajo en 142 niños en los que se usó propofol a dosis medias de 3 mg/kg/h alcanzando en algunos pacientes los 4 mg/kg/h. En la mayoría de los pacientes no se superaron los 2 días de perfusión, pero en 29 de ellos la administración se prolongó más de 48 horas llegando a alcanzar los 19 días. Se logró una sedación adecuada sin ningún episodio de extubación accidental o pérdida de catéteres. No existió asociación entre la perfusión de propofol con efectos hemodinámicos clínicamente relevantes ni acidosis (209).

En 2012 nuestro grupo analizó la experiencia con la administración prolongada de propofol en 71 niños en los que se utilizó una dosis media de 2,1 mg/kg/h durante una media de 6,7 días sin registrar tampoco ningún efecto secundario clínicamente relevante (26).

El propofol asociado a ketamina se utiliza para procedimientos cortos y dolorosos ya que proporciona un perfil cardiovascular más estable que el propofol aislado. Además, el propofol reduce la frecuencia de vómitos y las alucinaciones y la agitación, efectos no deseados de la ketamina (235).

Sin embargo, no existían estudios previos al nuestro que hubieran analizado la administración combinada de ambos fármacos para sedaciones prolongadas. En nuestra experiencia la administración de propofol es útil como fármaco coadyuvante o alternativa a otros sedantes. Sin embargo, la combinación de ketamina y propofol no parece ser tan eficaz como otras combinaciones de fármacos para la sedación continua en niños en estado crítico.

### **Gases inhalados (Sevoflurano)**

En los últimos años se ha extendido la administración de gases anestésicos, como tratamiento de rescate en pacientes críticos con sedación difícil. En nuestra UCIP este método de sedación se inició después de poner en marcha el protocolo de rotación de fármacos, utilizándose cuando no se lograba una sedación adecuada con máximas dosis de otros fármacos. Sin embargo, el número de pacientes en los que se administró sevoflurano durante el estudio fue muy bajo por lo que no se pudo realizar análisis de su efectividad.

Posteriormente nuestro grupo ha demostrado la utilidad de la administración de sevoflurano asociado a la ventilación mecánica en pacientes con broncoespasmo grave (175) y en pacientes con sedación difícil (174). En estos pacientes la administración de sevoflurano consiguió un buen nivel de sedación y tras 48 horas de administración se pudo disminuir o retirar las perfusiones de otros sedantes. El principal efecto adverso registrado fue hipotensión arterial leve sin repercusión hemodinámica. Sin embargo, un 26% de los pacientes presentaron SA tras la retirada del sevoflurano (174). Por otra parte, la administración de gases anestésicos de forma prolongada podría producir efectos negativos en cerebros en desarrollo (96,99), por lo que es necesario limitar su administración a pacientes refractarios a otras medidas.

#### **6.6.4. Analgosedación**

De forma similar a lo ocurrido con estrategias anteriores, la mayoría de estos trabajos muestran que con esta estrategia se consigue una disminución de la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI o de la infusión de sedantes (195,196). Sin embargo, ninguno ha analizado la incidencia de SA, aunque si consigue reducir la administración de sedantes teóricamente podría reducir este problema.

La mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes adultos. Existen recomendaciones, pero no hay estudios que hayan comparado la sedación convencional con la analgosedación en niños. La idea de tratar primero el dolor y luego, si es preciso, administrar fármacos sedantes, podría ser una estrategia a tener en cuenta en pacientes pediátricos seleccionados, pero hay que considerar que si para un adulto estar despierto en una UCI puede producir problemas de agitación, miedo, y pesadillas (197), en los niños, que en la mayoría de los casos no comprenden su situación, estos problemas podrían acentuarse.

Aplicar esta estrategia es complicado en los pacientes más graves y complicados como los incluidos en nuestro estudio, que frecuentemente necesitan una sedación más profunda. A pesar de esto, los valores medios de la escala COMFORT en nuestro estudio, aunque en el rango de sedación moderada, están próximos a los considerados como sedación superficial. No obstante, intentar disminuir el nivel de sedación de los pacientes más graves y mantener a estos niños más despiertos es una labor complicada que es necesario individualizar.

#### **6.7 EFECTOS SECUNDARIOS DEL INGRESO EN UCIP**

El ingreso en una UCI es un factor estresante que puede causar múltiples problemas como ansiedad, depresión o alteraciones del sueño (189,197). Estos problemas pueden ser mayores en los niños pequeños que no comprenden lo que está pasando, no tienen siempre cerca a sus padres, se ven rodeados de cables y tienen colocados un tubo endotraqueal, sondas o drenajes, ven a otros niños en otras

camas próximas en esa situación y les oyen llorar. Un estudio realizado por Rees et al. en 2004 comparó 19 niños ingresados en una UCIP con 27 niños ingresados en una planta de hospitalización pediátrica, encontraron que el 21% de los niños en la UCIP presentaban síndrome de estrés postraumático posterior frente al 0% de los niños ingresados en una planta (236). Als et al. comparó 88 niños a los 5 meses del alta de una UCIP con controles sanos y encontró que los niños en estado crítico tenían un aumento del riesgo del 20% de padecer un trastorno psiquiátrico, un 34% de sufrir estrés postraumático y un 80% de sufrir trastornos del sueño (237).

## 6.8 PROPUESTAS DE FUTURO

Nuestros resultados muestran que la rotación de fármacos es una herramienta útil para disminuir la incidencia de SA (238), pero es susceptible de mejora, con cambios en el orden, dosis o duración de los mismos, probablemente adelantando la indicación de dexmedetomidina (239) a las primeras rotaciones y reservar la administración de la ketamina para los niños con edades superiores a los 3 años. Igualmente, dada la asociación de la administración de benzodiazepinas en sedación prolongada con la aparición de delirium en niños, se puede valorar retrasar la administración de estos fármacos a rotaciones posteriores (tabla 33). Por último, se puede valorar la utilización de gases anestésicos como medicación sedante de rescate en cualquier rotación, cuando no se logra una adecuada sedación con dosis máximas de fármacos o éstos producen efectos secundarios.

Nuestro protocolo puede servir de modelo para otras UCIP, que deben adaptarlo de acuerdo a las características de sus pacientes, la accesibilidad a los fármacos en cada país y la valoración económica de los costes. Por otra parte, son necesarios estudios multicéntricos aleatorizados, que confirmen la utilidad de nuestro protocolo.

Es muy importante remarcar que, aunque se debe tener un protocolo establecido, éste debe adaptarse a las características de cada paciente (edad, gravedad clínica, patología, desarrollo psicomotor, situación familiar, etc.) para conseguir una sedoanalgesia personalizada y adaptada a cada momento y situación.

Por último, el protocolo de rotación de fármacos se debe integrar en un protocolo más amplio que tenga como objetivo final mejorar la adaptación de los pacientes a su ingreso en la UCIP, disminuir los trastornos secundarios a su ingreso en la UCIP y la incidencia de estrés postraumático, como la presencia de los padres 24 horas, el control del nivel de ruido y luz, las medidas para respetar y facilitar el sueño nocturno (disminución de la intensidad de luz durante la noche, optimización del horario de la medicación o aseo, fármacos inductores del sueño como la melatonina-triptófano), la administración de neurolépticos para reducir la agitación y el delirium (anexo 6 ), la movilización precoz, etc.

Tabla 33. Protocolo alternativo de rotación de sedoanalgesia

Número de rotación	Analgésicos y sedantes	Dosis de rescate
1ª Rotación (días 0-4)	- Fentanilo 2 mcg/kg/h (máximo 4 mcg/kg/h) <b>- Dexmedetomidina 0,75 mcg/kg/h</b> <b>(máximo 1,2 mcg/kg/h).</b>	-Paracetamol 15 mg/kg iv c/6 h <b>-Midazolam 1 mcg/kg/min</b> <b>(máximo 4 mcg/kg/min)</b>
2ª Rotación (días 5-6) Sólo 48 horas	≥ 3 años: ketamina: 1 mg/kg/h (máximo 2 mg/kg/h) < 3 años: metamizol: 6,6 mg/kg/h <b>- Propofol: 1 mg/kg/h</b> <b>(máximo 4 mg/kg/h)</b>	- Metamizol: 6,6 mg/kg/h iv -Paracetamol 15 mg/kg iv c/6 h - Morfina 0,1-0,2 mg/kg 2-4 h <b>- Clonidina 1-4mcg/kg/6h oral</b>
3ª Rotación (días 7-10)	-Remifentanilo 12 mcg/kg/h (máximo 30 mcg/kg/h) <b>-Midazolam: 1 mcg/kg/min</b> <b>(máximo 4 mcg/kg/min)</b>	-Paracetamol 15 mg/kg iv c/6 h <b>-Clonidina 1-4mcg/kg/6h oral</b>
4ª Rotación (días 11-14)	≥ 3 años: ketamina: 1 mg/kg/h (máximo 2 mg/kg/h) < 3 años: morfina 20 mcg/kg/h (máximo 40 mcg/kg/h) <b>-Dexmedetomidina 0,75 mcg/kg/h</b> <b>(máximo 1,2 mcg/kg/h).</b>	Metamizol: 6,6 mg/kg/h iv <b>- Propofol: 1 mg/kg/h</b> <b>(máximo 4 mg/kg/h) (máx 48 h)</b>
5ª Rotación (Días 15-18) 6ª Rotación = 2ª Rotación	- Fentanilo 2 mcg/kg/h (máximo 4 mcg/kg/h) <b>-Midazolam: 2 mcg/kg/min</b> <b>(máximo 4 mcg/kg/min)</b>	-Paracetamol 15 mg/kg iv c/6h

\* El sedante (negrita) sólo si es preciso y siempre a la dosis mínima necesaria.

\*\* Sevoflurano de rescate en cualquier rotación

## **6.9 COSTES**

Diversos estudios han demostrado que la utilización de diferentes estrategias en el manejo de la analgesia y sedación conlleva una disminución de los costes del gasto sanitario. Awissi et al. compararon los costes antes y tras la instauración de protocolos para el manejo de la analgesia, sedación y delirium en una UCI y encontraron un ahorro de más de 1000 euros por paciente debido a la disminución del tiempo de hospitalización y del tiempo de ventilación mecánica (240). Al et al. analizaron el gasto total utilizando una estrategia de analgosedación basada en remifentanilo y propofol frente a la analgesia convencional con un opiode combinado con una benzodiazepina o propofol. Encontraron un ahorro de casi 1500 euros por paciente secundario también a la disminución del tiempo de ingreso y la duración de la VM (241).

En nuestro estudio no hemos realizado un análisis de costes pero parece probable que si el protocolo de rotación de fármacos disminuye el tiempo de estancia en la UCIP también favorezca la disminución del gasto sanitario total secundario al ingreso del paciente. Además la disminución de la duración de las perfusiones de fármacos sedoanalgésicos y la tendencia a la disminución de las dosis máximas de dichos fármacos sugieren que la aplicación del protocolo supone un ahorro económico al sistema sanitario.

En el anexo 7 se incluye una tabla del coste por día de acuerdo al peso del paciente y un cálculo del coste de los fármacos por día para un paciente de 10 kilos.

## **6.10 RELEVANCIA CIENTÍFICA**

Nuestro estudio aborda un problema clínico frecuente y relevante en el tratamiento de pacientes graves, por lo que su trascendencia clínica es elevada. Su finalidad es la optimización de la utilización de fármacos sedoanalgésicos en el niño crítico (238).

Debido a la ausencia de trabajos previos sobre este tema es previsible que estos resultados tengan una importante repercusión científica y sobre todo una aplicación práctica clínica.

Los resultados del estudio pueden servir de base para la creación de un protocolo y una guía clínica general, modificada según las características de cada unidad, de rotación de fármacos sedoanalgésicos en niños en estado crítico con sedación prolongada que mejore la calidad asistencial de las unidades de cuidados críticos pediátricos.

Este estudio podría ser la base de ensayos clínicos multicéntricos, para comparar distintos fármacos y distintos protocolos de rotación, tanto a nivel español como europeo.



## **7. LIMITACIONES**



## 7. LIMITACIONES

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar es un estudio observacional tras intervención sin un grupo control. Aunque la comparación con los pacientes en los que no se realizó correctamente el protocolo permite valorar la eficacia de la rotación de fármacos, hay que tener en cuenta que al no existir un grupo control seleccionado previamente existe un riesgo de sesgo de selección entre ambos grupos.

La segunda limitación de este trabajo es la reducida adhesión al protocolo conseguida, aunque el cumplimiento mejoró con el tiempo.

En tercer lugar, se trata de un estudio unicéntrico con un tipo de pacientes muy específico. Nuestra unidad se caracteriza por un porcentaje elevado de pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca compleja. Esto hace que los resultados no puedan ser totalmente extrapolables a otras UCIP.

En cuarto lugar, en el diseño inicial del estudio no se recogieron variables que podrían haber sido de utilidad, como las dosis acumuladas de fármacos (se recogieron dosis máximas y duración de perfusiones), la tasa de delirium (cuyos síntomas pueden ser confundidos con abstinencia), el tiempo de ventilación mecánica, las escalas de gravedad y riesgo de mortalidad de los pacientes o los motivos del médico responsable para no cumplir el protocolo.



## **8. CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES

1. La implantación de un protocolo de rotación de fármacos en una UCIP es posible. Sin embargo, es una tarea ardua y complicada que exige una importante labor de formación y seguimiento. A pesar del esfuerzo en formación, el cumplimiento es inicialmente bajo pero mejora con el tiempo.
2. La utilización de un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos en pacientes pediátricos en estado crítico logra un buen control de la sedoanalgesia en los niños que precisan una sedación prolongada.
3. Un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos en niños críticamente enfermos que precisan una sedación prolongada disminuye y retrasa la aparición del síndrome de abstinencia.
4. La aplicación de un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos disminuye la duración y dosis máximas de las perfusiones intravenosas de sedantes y analgésicos.
5. Un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos se asocia a una disminución del tiempo de ingreso en la UCIP en los niños que precisan una sedación prolongada sin influir en la mortalidad.



## 9. BIBLIOGRAFÍA



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Heard C, Fletcher J. Sedation and analgesia. En: Furhman B. Zimmerman J. Pediatric Critical Care (3ª ed). Philadelphia: Mosby-Elsevier. 2006. p. 1748-79
2. López Castilla JD, Souto Rubio JA. Analgesia y sedación en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2006; 4: 267-76
3. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM. Sedation and analgesia in critically ill children. *AACN Adv Crit Care*. 2012; 23:415-34.
4. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, ed. *Farmacología Humana* (4ª ed). Barcelona: Masson; 2003. p. 461-78.
5. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fetcher D. *Farmacología de los Opioides*. EMC Anestesia-Reanimación. 2018;44:1-24.
6. Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann*. 2005;34:636–45.
7. Ortíz-Gómez JR. Opiáceos: Alfentanilo. Fentanilo. Sufentanilo. Remifentanilo. En: Luciano Aguilera, Ana Abad, Editores. *Anestesia total intravenosa*, Publisher: S.A. de Litografía, España 2009. p.123-45.
8. Baño MD, López ML, Agujetas M, Muñoz V, Guillén JL. De la metadona al LAAM: Nuevos perfiles terapéuticos. Utilidad de la monitorización terapéutica (MT). *Adicciones*. 2001;13:305–14.
9. Martínez-Baltazar YI, Muñoz Cuevas JH. Combinación Intraoperatoria de Agonistas Mu por Vía Intravenosa: Fentanilo-Sufentanilo. *Rev Mex Anestesiol*. 2011;34:200–05.
10. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014; 71:11-23.

11. Zuleta-Alarcón A, Fiorda-Diaz J, Martínez Ruiz A, Abad Gurumeta A, Torres Morera LM, Bergese SD. Intravenous ibuprofen: clinic experience in the treatment of postoperative pain. *Cir May Amb.* 2016;21:16-24.
12. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Borbolla Escoboza JR, Canto Solís A, Castañeda Hernández G, de León González M et al. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). *Gac Méd Méx.* 2004;140:99-102.
13. Cho HH, O'Connell JP, Cooney MF, Inchiosa MA. Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation: case report and review of the literature. *J Intensive Care Med.* 2007; 22:173–9.
14. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2006;32:1125–36.
15. Johnson MR, Nash DR, Laird MR, Kiley RC, Martinez MA. Development and implementation of a pharmacist-managed, neonatal and pediatric, opioid-weaning protocol. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19:165–73.
16. Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Prolonged sedation in Intensive Care Units. *Med intensiva.* 2008;32:19–30.
17. Playfor SD. Analgesia and sedation in critically ill children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2008; 93:87-92.
18. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, et al. Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect. *Crit Care Med.* 2018;46:1486–91.
19. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Thompson JL, et al. Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged

- ICU Stay in Critically Ill Infants and Young Children. *Crit Care Med.* 2017;45:1427–35.
20. Allegaert K, Peeters MY, Verbesselt R, Tibboel D, Naulaers G, de Hoon JN, et al. Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth.* 2007;99:864–70.
21. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:931–56.
22. Laquay N, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G. Propofol infusion syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:377–86.
23. Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med.* 2011; 26:59–72.
24. Gozal D, Rein AJ, Nir A, Gozal Y. Propofol does not modify the hemodynamic status of children with intracardiac shunts undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22:488–90.
25. Mencía S, Botrán M, López-Herce J, del Castillo J, Grupo de Estudio de Sedoanalgesia de la SECIP. Sedative, analgesic and muscle relaxant management in Spanish paediatric intensive care units. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:396–404.
26. Agudelo SC, Mencía S, Faro A, Escudero V, Sanavia E, López-Herce J. Continuous propofol perfusion in critically ill children. *Med intensiva.* 2012; 36:410–5.
27. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:396–402.
28. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br*

- J Clin Pharmacol. 2014;77:357–67.
29. Mión G. Ketamine. EMC Anestesia-Reanimación. 2012;38:1-14.
  30. Tobias JD. Sedation and analgesia in paediatric intensive care units: a guide to drug selection and use. Paediatr Drugs. 1999;1:109–26.
  31. Singh A, Girotra S, Mehta Y, Radhakrishnan S, Shrivastava S. Total intravenous anesthesia with ketamine for pediatric interventional cardiac procedures. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2000;14:36–9.
  32. Murray JP, Lynn AM, Stamm SJ, Herndon PS, Kawabori I, Stevenson JG. Hemodynamic effects of ketamine in children with congenital heart disease. Anesth Analg. 1984;63:895–9.
  33. Erstad BL, Patanwala AE. Ketamine for analgosedation in critically ill patients. J Crit Care. 2016;35:145–9.
  34. Ambrose C, Sale S, Howells R, Bevan C, Jenkins I, Weir P, et al. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose-dependent sedative effects and cardiovascular stability. Br J Anaesth. 2000;84:794–6.
  35. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. Pretreatment with oral clonidine attenuates cardiovascular responses to tracheal extubation in children. Paediatr Anaesth. 2000;10:65–7.
  36. Zalunardo MP, Zollinger A, Spahn DR, Seifert B, Pasch T. Preoperative clonidine attenuates stress response during emergence from anesthesia. J Clin Anesth. 2000;12:343–9.
  37. Honey BL, Benefield RJ, Miller JL, Johnson PN. Alpha2-receptor agonists for treatment and prevention of iatrogenic opioid abstinence syndrome in critically ill patients. Ann Pharmacother. 2009;43:1506–11.
  38. Finkel JC, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and

- benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg*. 2004;98:1658–9.
39. Tobias JD. Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *J Opioid Manag*. 2006;2:201–5.
40. Romera MA, Chamorro C, Lipperheide I, Fernández I. Indications of dexmedetomidine in the current sedoanalgesia tendencies in critical patients. *Med intensiva*. 2014;38:41–8.
41. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique A-M, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:126–31.
42. Lam F, Ransom C, Gossett JM, Kelkhoff A, Seib PM, Schmitz ML, et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine in children with heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:835–41.
43. Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation. *Drugs*. 2011;71:1481–501.
44. Bejian S, Valasek C, Nigro JJ, Cleveland DC, Willis BC. Prolonged use of dexmedetomidine in the paediatric cardiothoracic intensive care unit. *Cardiol Young*. 2009;19:98–104.
45. Tucker EW, Cooke DW, Kudchadkar SR, Klaus SA. Dexmedetomidine infusion associated with transient adrenal insufficiency in a pediatric patient: a case report. *Case Rep Pediatr*. 2013;2013:207907.
46. Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device "AnaConDa" for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *J Clin Monit Comput*. 2018;32:595-604

47. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2013;39:1524–34.
48. Anand KJ, Ingraham J. Pediatric. Tolerance, dependence, and strategies for compassionate withdrawal of analgesics and anxiolytics in the pediatric ICU. *Crit Care Nurse.* 1996;16:87–93.
49. Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics.* 2010;125:1208-25.
50. Suresh S, Anand KJ. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth.* 2001;11:511–21.
51. Corr TE, Hollenbeak CS. The economic burden of neonatal abstinence syndrome in the United States. *Addiction.* 2017;112:1590–9.
52. Anand KJS, Clark AE, Willson DF, Berger J, Meert KL, Zimmerman JJ, et al. Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:27–36.
53. Neunhoeffler F, Hanser A, Esslinger M, Icheva V, Kumpf M, Gerbig I, et al. Ketamine Infusion as a Counter Measure for Opioid Tolerance in Mechanically Ventilated Children: A Pilot Study. *Paediatr Drugs.* 2017;19:259–65.
54. da Silva PSL, Reis ME, Fonseca TSM, Fonseca MCM. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU Patients: Which Risk Factors Matter? *J Addict Med.* 2016; 10:110–6.
55. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000; 288:1765–9.

56. Gil A, Moreno M, Sánchez-Rubio J, Molina T. Hiperalgnesia asociada al tratamiento con opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21:259–69.
57. Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgnesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia*. 2013;33:52–64.
58. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgnesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:991–1004.
59. Yu EHY, Tran DHD, Lam SW, Irwin MG. Remifentanil tolerance and hyperalgnesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia*. 2016;71:1347–62.
60. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. 2002;1:13–20.
61. Martin LD, Bratton SL, Quint P, Mayock DE. Prospective documentation of sedative, analgesic and neuromuscular blocking agent use in infants and children in the intensive care unit: A multicenter perspective. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:205–10.
62. Polaner DM. Sedation-analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:695–714.
63. Mondardini MC, Vasile B, Amigoni A, Baroncini S, Conio A, Mantovani A, et al. Update of recommendations for Analgosedation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80:1018–29.
64. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med*. 1994;22:763–7.
65. Ducharme C, Carnevale FA, Clermont M-S, Shea S. A prospective study of

- adverse reactions to the weaning of opioids and benzodiazepines among critically ill children. *Intensive Crit care Nurs.* 2005;21:179–86.
66. Sfoggia A, Fontela PS, Moraes A, da Silva F, Sober RB, Noer RB, et al. Sedation and analgesia in children submitted to mechanical ventilation could be overestimated?. *J Pediatr (Rio J)*.2003; 9:343–8.
  67. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med.* 1999;27:196–9.
  68. Jenkins IA, Playfor SD, Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:675–83.
  69. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, Korman J, Perreault MM, Williamson DR et al. Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Patients: A Review of Assessment Tools and Management. *Ann Pharmacother.* 2017;51:1099–111.
  70. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V, et al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med intensiva.* 2013;37:67–74.
  71. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:573–80.
  72. Best KM, Wypij D, Asaro LA, Curley MAQ, Randomized Evaluation of Sedation Titration For Respiratory Failure Study Investigators. Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children. *Crit Care Med.* 2017;45:7–15.
  73. Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA, Colpaert KD, Czarnecki ML, Ghanayem

- NS, et al. A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth Analg*. 2006;102:1045–50.
74. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit care Nurs*. 2004;20:344–51.
75. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1566–73.
76. Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr*. 1994;83:1194–9.
77. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenson MB. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology*. 1990;73:1136–40.
78. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*. 1998;7:364–9.
79. Bowens CD, Thompson JA, Thompson MT, Breitzka RL, Thompson DG, Sheeran PW. A trial of methadone tapering schedules in pediatric intensive care unit patients exposed to prolonged sedative infusions. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:504–11.
80. Risser D, You ZB, Cairns N, Herrera-Marschitz M, Seidl R, Schneider C, et al. Endogenous opioids in frontal cortex of patients with Down syndrome. *Neurosci Lett*. 1996;203:111–4.
81. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in

- children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med.* 2007;33:1396–406.
82. Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:293–8.
  83. Sury MR, Billingham I, Russell GN, Hopkins CS, Thornington R, Vivori E. Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. *Crit Care Med.* 1989;17:301–2.
  84. Van Engelen BG, Gimbrere JS, Booy LH. Benzodiazepine withdrawal reaction in two children following discontinuation of sedation with midazolam. *Ann Pharmacother.* 1993;27:579–81.
  85. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998;26:676–84.
  86. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, van Dijk M. Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:761–9.
  87. Norton SJ. Aftereffects of morphine and fentanyl analgesia: a retrospective study. *Neonatal Netw.* 1988;7:25–8.
  88. Carnevale FA, Ducharme C. Adverse reactions to the withdrawal of opioids and benzodiazepines in paediatric intensive care. *Intensive Crit Care Nurs.* 1997;13:181–8.
  89. Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. *Crit Care Clin.* 2015;31:589–

- 603.
90. Smith HAB, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, et al. Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Crit Care Med.* 2011;39:150–7.
  91. Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med.* 2014;42:656–63.
  92. Traube C, Silver G, Reeder RW, Doyle H, Hegel E, Wolfe HA, et al. Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study. *Crit Care Med.* 2017;45:584–90.
  93. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijten S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2009;13:R77.
  94. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Savage S, et al. The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: Valid and Reliable Delirium Monitoring for Critically Ill Infants and Children. *Crit Care Med.* 2016;44:592–600.
  95. Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun X, Kearney J, Patel A, et al. Pediatric delirium and associated risk factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:303–9.
  96. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003;23:876–82.
  97. Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin Y-Q, Tenkova T, Wang H, Labruyere J, et

- al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain. *Br J Pharmacol.* 2005;146:189–97.
98. Paule MG, Li M, Allen RR, Liu F, Zou X, Hotchkiss C, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33:220–30.
99. Zou X, Liu F, Zhang X, Patterson TA, Callicott R, Liu S, et al. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33:592–7.
100. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, Farber NB, Smith DJ, Martin LD, et al. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Anesthesiology.* 2012;116:372–84.
101. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Hum Genet.* 2009;12:246–53.
102. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Pedersen DA, Murray JC, Morton NS, et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy: a nationwide cohort study. *Anesthesiology.* 2011;114:1076–85.
103. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW, Morton NS, Christensen K. Educational outcome in adolescence following pyloric stenosis repair before 3 months of age: a nationwide cohort study. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:883–90.
104. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology.* 2009;110:796–804.
105. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al.

- Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*. 2011;128:1053-61.
106. Rozé J-C, Denizot S, Carbajal R, Ancel P-Y, Kaminski M, Arnaud C, et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants: results from the EPIPAGE cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:728–33.
107. Guerra GG, Robertson CMT, Alton GY, Joffe AR, Cave DA, Dinu IA, et al. Neurodevelopmental outcome following exposure to sedative and analgesic drugs for complex cardiac surgery in infancy. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:932–41.
108. Wang X, Xu Z, Miao C-H. Current clinical evidence on the effect of general anesthesia on neurodevelopment in children: an updated systematic review with meta-regression. *PLoS One*. 2014;9:e85760.
109. Char D, Ramamoorthy C, Wise-Faberowski L. Cognitive Dysfunction in Children with Heart Disease: The Role of Anesthesia and Sedation. *Congenit Heart Dis*. 2016;1:221–9.
110. La FDA revisa los resultados en nuevas advertencias acerca del uso de anestésicos generales y sedantes en niños pequeños y mujeres embarazadas [FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in Young children and pregnantwomen] [consultado 15 Mar 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532356.htm>; <https://www.fda.gov/Drugs/Drug Safety/ucm534657.htm>.
111. Sanders RD, Xu J, Shu Y, Januszewski A, Halder S, Fidalgo A, et al. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced neurocognitive impairment in neonatal rats. *Anesthesiology*. 2009;110:1077–85.

112. Lv J, Wei Y, Chen Y, Zhang X, Gong Z, Jiang Y, et al. Dexmedetomidine attenuates propofol-induced neuroapoptosis partly via the activation of the PI3k/Akt/GSK3 $\beta$  pathway in the hippocampus of neonatal rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;52:121–8.
113. Wang X, Shan Y, Tang Z, Gao L, Liu H. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against isoflurane-induced neuronal injury via glutamate regulation in neonatal rats. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:153–60.
114. Rachman BR, Watson R, Woods N, Mink RB. Reducing unplanned extubations in a pediatric intensive care unit: a systematic approach. *Int J Pediatr.* 2009;2009:820495.
115. Lucas da Silva PS, de Carvalho WB. Unplanned extubation in pediatric critically ill patients: a systematic review and best practice recommendations. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:287–94.
116. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J, DOLOREA Investigators. Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: a post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* 2009;111:1308–16.
117. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P, Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR). A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain.* 2008;137:441–51.
118. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Fangio P, Lacherade J-C, Jabot J, Appéré-De-Vecchi C, et al. Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury. *Crit Care Med.* 2005;33:120–7.

119. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34:1691–9.
120. Harris J, Ramelet A-S, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med.* 2016;42:972–86.
121. Westcott C. The sedation of patients in intensive care units: a nursing review. *Intensive Crit care Nurs.* 1995;11:26–31.
122. Trafton JA, Humphreys K, Harris AHS, Oliva E. Consistent adherence to guidelines improves opioid dependent patients' first year outcomes. *J Behav Health Serv Res.* 2007;34:260–71.
123. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitoring of sedation. *Med intensiva.* 2008;32:45–52.
124. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974;2:656–9.
125. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999;27:1325–9.
126. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal P V, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1338–44.
127. Van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain.* 2000;84:367–77.

128. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol.* 1992;17:95–109.
129. Bai J, Hsu L, Tang Y, van Dijk M. Validation of the COMFORT Behavior scale and the FLACC scale for pain assessment in Chinese children after cardiac surgery. *Pain Manag Nurs.* 2012;13:18–26.
130. Boerlage AA, Ista E, Duivenvoorden HJ, de Wildt SN, Tibboel D, van Dijk M. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment. *Eur J Pain.* 2015;19:473–9.
131. van Dijk M, Peters JWB, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs.* 2005;105:33–6.
132. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care.* 2009;14:122–30.
133. Tonner PH, Paris A, Scholz J. Monitoring consciousness in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:191–200.
134. Mondello E, Siliotti R, Noto G, Cuzzocrea E, Scollo G, Trimarchi G, et al. Bispectral Index in ICU: correlation with Ramsay Score on assessment of sedation level. *J Clin Monit Comput.* 2002;17:271–7.
135. Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio AR. Bispectral Index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:329–36.
136. Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis. *J Clin Anesth.* 1999;11:4–7.
137. Wu CC, Mok MS, Lin CS, Han SR. EEG-bispectral index changes with ketamine

- versus thiamylal induction of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2001;39:11–5.
138. Karamchandani K, Rewari V, Trikha A, Batra RK. Bispectral index correlates well with Richmond agitation sedation scale in mechanically ventilated critically ill patients. *J Anesth.* 2010;24:394–8.
139. Froom SR, Malan CA, Mecklenburgh JS, Price M, Chawathe MS, Hall JE, et al. Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients. *Br J Anaesth.* 2008;100:690–6.
140. Amigoni A, Mozzo E, Bru gnaro L, Gentilomo C, Stritoni V, Michelin E, et al. Assessing sedation in a pediatric intensive care unit using Comfort Behavioural Scale and Bispectral Index: these tools are different. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:322–9.
141. Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3:11–4.
142. Twite MD, Zuk J, Gralla J, Friesen RH. Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:648–53.
143. Tschiedel E, Müller O, Schara U, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C. Sedation monitoring during open muscle biopsy in children by Comfort Score and Bispectral Index - a prospective analysis. *Paediatr Anaesth.* 2015;25:265–71.
144. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med intensiva.* 2013;37:519–74.

145. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, Wenger NS, Connors AF, Lynn J, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatmentm. *Crit Care Med.* 1996;24:1953–61.
146. Walder B, Tramèr MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly.* 2004;134:333–46.
147. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51:1539–54.
148. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Analgesia and Sedation Work Group of SEMICYUC. Monitoring pain: recommendations of the Analgesia and Sedation Work Group of SEMICYUC. *Med intensiva.* 2006;30:379–85.
149. Ahlers SJGM, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HPA, Bruins P, Belitser SV, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care.* 2008;12:R15.
150. Chanques G, Viel E, Constantin JM, Jung B, de Lattre S, Carr J, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain.* 2010;151:711–21.
151. Merkel S, Voepel-Lewis T, Malviya S. Pain assessment in infants and young children: the FLACC scale. *Am J Nurs.* 2002;102:55–8.
152. Voepel-Lewis T, Zanotti J, Dammeyer JA, Merkel S. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2010;19:55–61.
153. Ramelet AS, Rees N, McDonald S, Bulsara M, Abu-Saad HH. Development and

- preliminary psychometric testing of the Multidimensional Assessment of Pain Scale: MAPS. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:333–40.
154. Ramelet AS, Rees NW, McDonald S, Bulsara MK, Huijjer Abu-Saad H. Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:1156–65.
155. Van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC, Kuiper MA, Spronk PE, van der Voort PHJ, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study. *BMJ.* 2012 9;344:e420.
156. 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;286:2703–10.
157. 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;27:859–64.
158. Motta E, Luglio M, Delgado AF, Carvalho WB de. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62:602–9.
159. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1:119–23.
160. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med.* 2009;35:1075–81.

161. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. *Crit Care Med*. 2008;36:2427–32.
162. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. 2012;153:142–8.
163. Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, Emich JP. Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* (1975) 12(1–2):19–32
164. Ista E, Wildschut E, Tibboel D. Creating or preventing opioid addiction, finding the right dose. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:590–2.
165. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:329–33.
166. Dominguez KD, Crowley MR, Coleman DM, Katz RW, Wilkins DG, Kelly HW. Withdrawal from lorazepam in critically ill children. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1035–9.
167. Fenn NE, Plake KS. Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37:1458–68.
168. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1999;27:2609–15.
169. Neunhoeffler F, Kumpf M, Renk H, Hanelt M, Berneck N, Bosk A, et al. Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2015;25:786–94.

- 
170. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Crit Care*. 2010;14:R59.
171. Poh YN, Poh PF, Buang SNH, Lee JH. Sedation guidelines, protocols, and algorithms in PICUs: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:885–92.
172. Fisher D, Grap MJ, Younger JB, Ameringer S, Elswick RK. Opioid withdrawal signs and symptoms in children: frequency and determinants. *Heart Lung*. 2013;42:407–13.
173. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 5:CD002024.
174. Mencía S, Palacios A, García M, Llorente AM, Ordóñez O, Toledo B, et al. An Exploratory Study of Sevoflurane as an Alternative for Difficult Sedation in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19:335–41.
175. Palacios A, Mencía S, Llorente AM, Cruz J, Toledo B, Ordóñez O, et al. Sevoflurane Therapy for Severe Refractory Bronchospasm in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:380-4.
176. Muñoz-Martínez T. Daily interruption of sedation: always a quality indicator? *Med intensiva*. 2012;36:288–93.
177. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471–7.
178. Heffner JE. A wake-up call in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2000;342:1520–2.

179. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit Care Med.* 2000;28:3626–30.
180. Riker RR, Fraser GL. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2000;343:814-5.
181. Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1457–61.
182. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, Schweickert WD, Gehlbach BK, Zimmerman F, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med.* 2007;35:365–71.
183. Mehta S, Burry L, Martinez-Motta JC, Stewart TE, Hallett D, McDonald E, et al. A randomized trial of daily awakening in critically ill patients managed with a sedation protocol: a pilot trial. *Crit Care Med.* 2008;36:2092–9.
184. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008;12:R70.
185. Anifantaki S, Prinianakis G, Vitsaksaki E, Katsouli V, Mari S, Symianakis A, et al. Daily interruption of sedative infusions in an adult medical-surgical intensive care unit: randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2009;65:1054–60.
186. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Muralindharan J, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:131–5.
187. Verlaat CWM, Heesen GP, Vet NJ, de Hoog M, van der Hoeven JG, Kox M, et al. Randomized controlled trial of daily interruption of sedatives in critically ill

- children. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:151–6.
188. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaat CWM, Knibbe CAJ, Mooij MG, van Woensel JBM, et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2016;42:233–44.
189. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaat CWM, Mooij MG, Tibboel D, de Hoog M, et al. Short-Term Health-Related Quality of Life of Critically Ill Children Following Daily Sedation Interruption. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:513–20.
190. Saito M, Terao Y, Fukusaki M, Makita T, Shibata O, Sumikawa K. Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients. *Anesth Analg*. 2003;96:834–8
191. 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:R122.
192. Lu X, Li J, Li T, Zhang J, Li Z-B, Gao X-J, et al. Clinical study of midazolam sequential with dexmedetomidine for agitated patients undergoing weaning to implement light sedation in intensive care unit. *Chinese J Traumatol*. 2016;19:94–6.
193. 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;42:962–71.
194. Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM. Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community\*. *Crit Care Med*. 2014;42:1592–600.
195. Park G, Lane M, Rogers S, Bassett P. A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2007;98:76–82.

196. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:475–80.
197. Berntzen H, Bjørk IT, Wøien H. “Pain relieved, but still struggling”-Critically ill patients experiences of pain and other discomforts during analgosedation. *J Clin Nurs*. 2018;27:223–34.
198. Devabhakthuni S, Armahizer MJ, Dasta JF, Kane-Gill SL. Analgosedation: a paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *Ann Pharmacother*. 2012;46:530–40.
199. 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;47:3–14.
200. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med*. 2017;45:171–8.
201. Barnes-Daly MA, Pun BT, Harmon LA, Byrum DG, Kumar VK, Devlin JW, et al. Improving Health Care for Critically Ill Patients Using an Evidence-Based Collaborative Approach to ABCDEF Bundle Dissemination and Implementation. *Worldviews evidence-based Nurs*. 2018;15:206–16.
202. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer*. 1999 1;86:1856–66.
203. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*. 2004;7:419–22.
204. Kim H-J, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliat Care*.

- 2015;14:41.
205. Hazwani TR, Al-Alem H. Procedural moderate sedation with ketamine in pediatric critical care unit. *Avicenna J Med.* 2017;7:7–11.
206. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017;31:26–34.
207. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract.* 2017;17:402–8.
208. Jasiacka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014;17:207–14.
209. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics.* 2002;110:1177–81.
210. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K. Prolonged propofol infusion for mechanically ventilated children. *Anaesthesia.* 2016;71:424–8.
211. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2012 21;307:1151–60.
212. Chrysostomou C, Sanchez De Toledo J, Avolio T, Motoa MV, Berry D, Morell VO, et al. Dexmedetomidine use in a pediatric cardiac intensive care unit: can we use it in infants after cardiac surgery? *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:654–60.

213. Díaz SM, Rodarte A, Foley J, Capparelli EV. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8:419–24.
214. Amigoni A, Vettore E, Brugnolaro V, Brugnaro L, Gaffo D, Masola M, et al. High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr*. 2014;103:538-43.
215. Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65:12–8.
216. Keogh SJ, Long DA, Horn DV. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open*. 2015;5:e006428.
217. Elliott R, McKinley S, Aitken LM, Hendrikz J. The effect of an algorithm-based sedation guideline on the duration of mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2006;32:1506–14.
218. Neunhoeffler F, Seitz G, Schmidt A, Renk H, Kumpf M, Fideler F, et al. Analgesia and Sedation Protocol for Mechanically Ventilated Postsurgical Children Reduces Benzodiazepines and Withdrawal Symptoms-But Not in All Patients. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27:255–62.
219. Curley MAQ, Wypij D, Watson RS, Grant MJC, Asaro LA, Cheifetz IM, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;313:379–89.
220. Sanchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, Koh JY, Rodgers JW, Larson KA, et al. Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;43:214–9.
221. Holmes AV, Atwood EC, Whalen B, Beliveau J, Jarvis JD, Matulis JC, et al.

- Rooming-In to Treat Neonatal Abstinence Syndrome: Improved Family-Centered Care at Lower Cost. *Pediatrics*. 2016;137:e20152929
222. Grossman MR, Berkwitz AK, Osborn RR, Xu Y, Esserman DA, Shapiro ED, et al. An Initiative to Improve the Quality of Care of Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics*. 2017;139: e20163360
223. García M, Mencía S, Tapia R, Borrego R, Domínguez M, Calvo C, et al. Proyecto MONISEDA. Monitorización y manejo de la sedoanalgesia en las UCIP españolas. En: Congreso Nacional de Cuidados Intensivos Pediátricos. Granada; 2018.
224. Marx CM, Smith PG, Lowrie LH, Hamlett KW, Ambuel B, Yamashita TS, et al. Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients. *Crit Care Med*. 1994;22:163–70.
225. Arenas-López S, Riphagen S, Tibby SM, Durward A, Tomlin S, Davies G, et al. Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2004;30:1625–9.
226. Jin HS, Yum MS, Kim SL, Shin HY, Lee EH, Ha EJ, et al. The efficacy of the COMFORT scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation. *J Korean Med Sci*. 2007;22:693–7.
227. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, Rocker GM, Patrick WD, Hall RI. A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy*. 2000;20:662–72.
228. Steineck KJ, Skoglund AK, Carlson MK, Gupta S. Evaluation of a pharmacist-managed methadone taper\*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:206–10.
229. Tobar AE, Lanas MA, Pino PS, Aspée LP, Rivas VS, Prat RD, et al. Protocol based sedation versus conventional treatment in critically ill patients on

- mechanical ventilation. *Rev Med Chil.* 2008;136:711–8.
230. Sperotto F, Mondardini MC, Vitale F, Daverio M, Campagnano E, Ferrero F, et al. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85:164–72.
231. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2019;380:2506–17.
232. Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:103–10.
233. Atangana R, Ngowe M, Binam F, Sosso MA. Morphine versus morphine-ketamine association in the management of post operative pain in thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58:125–7.
234. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg.* 2003;96:726–32.
235. Alletag MJ, Auerbach MA, Baum CR. Ketamine, propofol, and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:1391-5.
236. Rees G, Gledhill J, Garralda ME, Nadel S. Psychiatric outcome following paediatric intensive care unit (PICU) admission: a cohort study. *Intensive Care Med.* 2004;30:1607–14.
237. Als LC, Picouto MD, Hau SM, Nadel S, Cooper M, Pierce CM, et al. Mental and physical well-being following admission to pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16:141-9.
238. Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, Garcia M, López-Herce J.

- Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation. Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019. Epub of print doi: 10.1097/PCC.0000000000002071.
239. Dasta JF, Kane-Gill SL, Pencina M, Shehabi Y, Bokesch PM, Wisemandle W, et al. A cost-minimization analysis of dexmedetomidine compared with midazolam for long-term sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38:497–503.
240. Awissi DK, Bégin C, Moisan J, Lachaine J, Skrobik Y. I-SAVE study: impact of sedation, analgesia, and delirium protocols evaluated in the intensive care unit: an economic evaluation. *Ann Pharmacother*. 2012;46:21–8.
241. Al MJ, Hakkaart L, Tan SS, Bakker J. Cost-consequence analysis of remifentanyl-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Crit Care*. 2010;14:R195.



## **10. ANEXOS**



# 10. ANEXOS

## 10.1 HOJA DE MONITORIZACIÓN DE LA SEDOANALGESIA

PEGATINA		MONITORIZACIÓN SEDOANALGESIA EN UCIP. HG MARAÑÓN																									
Nombre:		(ESCALAS DE ANALGESIA, SEDACIÓN, SDR ABSTINENCIA)																									
Apellidos:																											
Nº Historia:																											
Fecha		EDAD:		MESES		PESO:		TAS		<15%		p50		>15%													
MEDICACIÓN INTUBACIÓN		F. Nacimiento:		Kg		Diagnóstico:		TAM																			
ATROPINA:		F. Ingreso UCIP:		Días de Ingreso:				FC:																			
ETOMIDATO:								Peso:																			
ANECTINE:								SC:																			
Tubo n.º:																											
mg (0.02 mg/kg)																											
mg (0.3 mg/kg)																											
mg (1mg/kg)																											
Oral (cm):																											
Nasal (cm):																											
DIA DE INGRESO		1		1		2		2		3		3		4		4		5		5		6		6			
Fecha:																											
14h / 20h / 6h		Mañ		Tard		Noche		Mañ		Noche		Mañ		Noche		Mañ		Noche		Mañ		Noche		Mañ		Noche	
COMFORT/C-B:																											
ANALGESIA:																											
SOPHIA																											
BIS:																											
Nº de bolos																											
SEDOAN.**																											
Midazolam																											
Fentanilo																											
Propofol																											
Metamizol																											
Remifentanilo																											
Ketamina																											
Paracetamol																											
Dexmedetom.																											
Clonidina																											
Metadona																											
Cloracepato																											
% Sevoflurano																											
Otros:																											
PCA																											
Rocuronio																											
Otro BNM:																											

Ejemplo: 3bolos (2F 1M)

F: Fentanilo; M: Midazolam; K: Ketamina; P: Propofol; R: Rocuronio  
 \*\* Poner la dosis que salga en el tto; vía iv/ventral; perfusión /bolos



10.3 HOJA DE ESCALAS DE SEDACIÓN Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA

SEDACIÓN				
ESCALA de COMFORT				
NIVEL DE CONCIENCIA	RESPIRATORIA	TENSIÓN ARTERIAL	TONO MUSCULAR	
Profundamente dormido	1 No respiración espontánea ni tos	1 Por debajo de la media	1 Musculatura totalmente relajada	1
Ligeramente dormido	2 Mínimo esfuerzo respiratorio	2 En la media	2 Reducción de tono muscular	2
Somnoliento	3 Tos ocasional o resistencia contra el respirador	3 Infrecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	3 Tono muscular normal	3
Despierto	4 Lucha contra el respirador y tos frecuente	4 Frecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	4 Aumento del tono muscular (flexión dedos/piés)	4
Hiperalerta	5 Lucha contra el respirador y tos constante	5 Constantes elevaciones > 15 % sobre la media	5 Rígidez muscular	5
CALMA-AGITACIÓN	MOVIMIENTOS FÍSICOS	FRECUENCIA CARDIACA	TENSIÓN FACIAL	
Calma	1 No movimiento	1 Por debajo de la media	1 Músculos faciales totalmente relajados	1
Ligera ansiedad	2 Movimientos ocasionales	2 En la media	2 Tono muscular facial normal	2
Ansiedad	3 Movimientos frecuentes	3 Infrecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	3 Tensión en algunos músculos faciales	3
Mucha ansiedad	4 Movimientos vigorosos de extremidades	4 Frecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	4 Tensión en todos los músculos faciales	4
Pánico	5 Movimientos vigorosos de cabeza y tronco	5 Constantes elevaciones > 15 % sobre la media	5 Tensión extrema en la musculatura facial	5
8-10: Sedación muy profunda; 10-17: S. profunda; 18-26: S. Superficial; 27-40: No sedación.				
ESCALA de SOPHIA				
[SOx: Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale]				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taquicardia (&gt;15% FC basal)</li> <li>2. Taquipnea (&gt; 15% FR basal)</li> <li>3. Fiebre &gt; 38.4°C</li> <li>4. Sudoración</li> <li>5. Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo desde alerta hasta pánico</li> <li>6. Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico</li> <li>7. Temblores, espontáneos o a estímulos ambientales</li> <li>8. Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis</li> <li>9. Hipertonía muscular, puños y pies apretados</li> <li>10. Llanto inconsolable</li> <li>11. Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas</li> <li>12. Insomnio (sueño &lt; 1 hora)</li> <li>13. Alucinaciones</li> <li>14. Vómitos</li> <li>15. Diarrea</li> </ol>				
ESCALA de COMFORT-B				
NIVEL DE CONCIENCIA	RESPIRATORIA	TENSIÓN FACIAL	TONO MUSCULAR	
Profundamente dormido	1 No respiración espontánea ni tos	1 Músculos faciales totalmente relajados	1 Musculatura totalmente relajada	1
Ligeramente dormido	2 Mínimo esfuerzo respiratorio	2 Tono muscular facial normal	2 Reducción del tono muscular	2
Somnoliento	3 Tos ocasional o resistencia contra el respirador	3 Tono muscular facial normal	3 Tono muscular normal	3
Despierto	4 Lucha contra el respirador y tos frecuente	4 Aumento del tono muscular (flexión dedos/piés)	4 Aumento del tono muscular (flexión dedos/piés)	4
Hiperalerta	5 Lucha contra el respirador y tos constante	5 Rígidez muscular	5 Rígidez muscular	5
CALMA-AGITACIÓN	MOVIMIENTOS FÍSICOS	TENSIÓN FACIAL	TONO MUSCULAR	
Calma	1 No movimiento	1 Músculos faciales totalmente relajados	1 Musculatura totalmente relajada	1
Ligera ansiedad	2 Movimientos ocasionales	2 Tono muscular facial normal	2 Tono muscular facial normal	2
Ansiedad	3 Movimientos frecuentes	3 Tensión en algunos músculos faciales	3 Tensión en algunos músculos faciales	3
Mucha ansiedad	4 Movimientos vigorosos de extremidades	4 Tensión en todos los músculos faciales	4 Tensión en todos los músculos faciales	4
Pánico	5 Movimientos vigorosos de cabeza y tronco	5 Tensión extrema en la musculatura facial	5 Tensión extrema en la musculatura facial	5
[E-8] Sedación muy profunda; 9-15: S. profunda; 16-23: S. Superficial; 23-30: No sedación.				
RESPIRATORIA EN PACIENTE SIN VM				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Respiración tranquila, sin ruidos respiratorios</li> <li>2 Silbido o gemido ocasional</li> <li>3 Gemido (monotono)</li> <li>4 Llanto</li> <li>5 Chillido o grito</li> </ol>				

# 10.4 HOJA DE ESCALAS DE SEDACIÓN, SÍNDROME DE ABSTINENCIA Y DELIRIUM

SEDACIÓN			
ESCALA de COMFORT			
NIVEL DE CONCIENCIA	RESPUESTA RESPIRATORIA	TENSIÓN ARTERIAL	TONO MUSCULAR
1 Profundamente dormido	1 No respiración espontánea ni los	1 Por debajo de la media	1 Musculatura totalmente relajada
2 Ligaramente dormido	2 Mínimo esfuerzo respiratorio	2 En la media	2 Reducción del tono muscular
3 Somnoliento	3 Tos ocasional o resistencia contra el respirador	3 Infrecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	3 Tono muscular normal
4 Despierto	4 Lucha contra el respirador y tos frecuente	4 Frecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	4 Aumento del tono muscular (flexión dedos/piés)
5 Hiperletarja	5 Lucha contra el respirador y tos constante	5 Constantes elevaciones > 15 % sobre la media	5 Rigidez muscular
<b>CALMA-AGITACIÓN</b>	<b>MOVIMIENTOS FÍSICOS</b>	<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>	<b>TENSIÓN FACIAL</b>
1 Calma	1 No movimiento	1 Por debajo de la media	1 Músculos faciales totalmente relajados
2 Ligera ansiedad	2 Movimientos ocasionales	2 En la media	2 Tono muscular facial normal
3 Ansiedad	3 Movimientos frecuentes	3 Infrecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	3 Tensión en algunos músculos faciales
4 Mucha ansiedad	4 Movimientos vigorosos de extremidades	4 Frecuentes elevaciones > 15 % sobre la media	4 Tensión en todos los músculos faciales
5 Pánico	5 Movimientos vigorosos de cabeza y tronco	5 Constantes elevaciones > 15 % sobre la media	5 Tensión extrema en la musculatura facial

**8-10:** Sedación muy profunda. **10-17:** S. profunda. **18-26:** S. Superficial. **27-40:** No sedación.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA	
ESCALA DE SOPHIA	
SOA: Sophia Observation Withdrawal Symptoms scale	
1. Taquicardia (>15% FC basal)	1
2. Taquípnea (> 15% FR basal)	1
3. Fiebre > 38.4°C	1
4. Sudoración	1
5. Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo	1
6. Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico	1
7. Temblores, espontáneos o a estímulos ambientales	1
8. Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis	1
9. Hipertonía muscular, puños y pies apretados	1
10. Lianto inconsolable	1
11. Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas	1
12. Insomnio (sueño < 1 hora)	1
13. Alucinaciones	1
14. Vómitos	1
15. Diarrea	1

\*Se considera **S Abstinencia** si puntuación  $\geq 4$

DELIRIO				
Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD).				
Puntuación RASS (no aplicable si RASS de 4-5)				
	Nunca	Raramente	A veces	Siempre
¿Establece contacto ocular con el cuidador?	4	3	2	1
¿Está inquieto?	0	1	2	3
¿Está poco activo, pocos movimientos, mientras está despierto?	0	1	2	3
¿Tarda mucho tiempo en responder a los estímulos?	0	1	2	3
¿Está inconsolable?	0	1	2	3
¿Está inconsolable?	0	1	2	3
¿Está poco activo, pocos movimientos, mientras está despierto?	0	1	2	3
¿Tarda mucho tiempo en responder a los estímulos?	0	1	2	3
*Se considera <b>Delirium</b> si puntuación $\geq 9$				

10.5 HOJA DE ESCALAS DE ANALGESIA

**ANALGESIA de 1 MES a 3 AÑOS Y PACIENTE SEDADO de cualquier edad**

**ESCALA MULTIDIMENSIONAL DEL DOLOR**

<b>SIGNOS VITALES</b>	
0	FC y PA coinciden con el registro basal.
1	Aumento de FC ó PA mayor de 10 puntos respecto al registro basal.
2	Disminución de FC ó PA mayor de 10 puntos respecto al registro basal.
<b>PATRÓN RESPIRATORIO</b>	
0	No se observan cambios respecto al registro basal.
1	Incremento en la FR y trabajo respiratorio y/o respiración paradójica. En el niño intubado debe incluir si lucha contra el respirador.
2	Si la dificultad respiratoria es severa y la oxigenación está comprometida.
<b>TENSIÓN FACIAL</b>	
0	
1	
2	
<b>MOVIMIENTOS CORPORALES</b>	
0	Realiza movimientos con un propósito claro, o no se observan movimientos de la cabeza, torso y extremidades.
1	Intranquilo, realiza movimientos incontrolados, de golpeo con las piernas, movimientos temblorosos, sacudiendo manos y pies, o retorciendo el cuerpo.
2	Rigidez de tronco, con movimientos forzados, posturas extremas-límite, hipertónicas, duraderas, con extremidades en extensión, puños cerrados, o movimientos sin propósito claro y/o enlentecidos.
<b>ESTADO DE ALERTA</b>	
0	Calmado o dormido (no precisa estímulos externos para que realice movimientos coordinados y suaves, y se despierta con facilidad).
1	Hiperreactivo: con respuestas excesivas o exageradas ante estímulos externos no dolorosos (luz, sonido, tacto, etc).
2	Decaido, con nivel de alerta y de actividad disminuidas, no se comunica, no mantiene contacto visual.

0: no dolor; 1-2: Dolor leve; 3-5: D. moderado; 6-8: D. intenso; 9-10: D. insuportable.

\*Escala de COMFORT o COMFORT-B. Solo en pacientes sedados. Si no tiene VM usar ítem respiratorio de extubado  
 \*Escala de Analgesia según edad. Si VM usar E Multidimensional del dolor en todas las edades  
 \*Escala de Sophia desde el 4º día de ingreso con sedoanalgésicos  
 \*Escala CAPD del Delirium solo si el paciente no tiene sedación profunda

**ANALGESIA en < 7 años**

a) Escala de color:

MÁXIMO DOLOR

NO DOLOR

**ANALGESIA de 3 a 7 AÑOS**

a) Dibujos faciales:

3-7 AÑOS

a) Numérica:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NO DOLOR

MÁXIMO DOLOR

b) Escala de color:

MÁXIMO DOLOR

NO DOLOR

b) Analógica visual:

NO DOLOR

MÁXIMO DOLOR

b) Analógica visual:

NO DOLOR

MÁXIMO DOLOR

c) Verbal

- No dolor (0);
- Dolor leve (1-2);
- Dolor moderado (3-5);
- Dolor intenso (6-8);
- Dolor insuportable (9-10)

-No dolor (0);

-Dolor leve (1-2);

-Dolor moderado (3-5);

-Dolor intenso (6-8);

-Dolor insuportable (9-10)

## 10.6 PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS

**NEUROLÉPTICOS. Si agitación, insomnio o sospecha de Delirium añadir:**

- **Clorpromazina vo.**

Irritabilidad/Insomnio.

Indicado en < 3 años.

Dosis de 0,5-1 mg/kg/dosis

- **Levomepromazina vo.**

Agitación/Insomnio. Indicado en >3 años.

Dosis inicial de 5 mg/dosis e ir subiendo. Máximo 40 mg al día.

- **Risperidona vo.**

Delirium /Agitación. Hacer previamente la valoración de delirium.

Indicado en > 5 años.

Dosis inicial de 0,2 mg/dosis e ir subiendo. Máximo 2 mg/día.

< 3 años: si insomnio o irritabilidad: clorpromazina.

3 a 5 años: si insomnio o irritabilidad: clorpromazina o levopromazina.

> 5 años: -Si insomnio o irritabilidad: levopromazina.

-Si Delirium: risperidona.

## 10.7 COSTE DIARIO DE FÁRMACOS SEDOANALGÉSICOS PARA UN PACIENTE DE 10 KILOGRAMOS

		PRECIO_MG_DOSIS	KG 10KG DIA	MGALDIA	PRECIO TOTAL DIA
1					
2	€/unidad				
3	Midazolam 15 mg	0,0110	10	1440	0,47 EUROS/DIA
4	Midazolam 5 mg	0,0333	10	1440	1,44 EUROS/DIA
5	Morfina 1% 1 AMPOLLA DE 2 ML	0,0100	10	24	0,10 EUROS/DIA
6	Fentanilo AMPOLLA 150 MCG	3,3333	10	24	2,44 EUROS/DIA
7	Midazolam 50 mg	0,0125	10	24	0,01 EUROS/DIA
8	Propofol 1% 20 mL	0,0055	2	24	2,64 EUROS/DIA
9	Remifentanilo 1 mg	1,6799	0,02	24	8,06 EUROS/DIA
10	Remifentanilo 5 mg	0,3532	0,02	24	1,70 EUROS/DIA
11	Ketamina AMPOLLA 10 ML 20MG	0,1245	1	24	29,88 EUROS/DIA
12	Propofol 1% 50 mL	0,0055	2	24	2,64 EUROS/DIA
13	Propofol 1% 100 mL	0,0040	2	24	1,92 EUROS/DIA
14	Propofol 2% 50 mL	0,0043	2	24	2,06 EUROS/DIA
15	Dexmedetomidina AMPOLLA 2 ML 200MCG	67,3400	0,001	24	16,16 EUROS/DIA
16	Sevoflurano 250 ML	95,89	UNA MEDIA DE 10 ML/H AL DIA 240 ML		92,05 EUROS/DIA
17					

## 10.8 TRABAJOS PUBLICADOS

Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, Garcia M, López-Herce J. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation. Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019. Epub of print doi: 10.1097/PCC.0000000000002071



# Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation. Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome

Eva Sanavia, MD<sup>1</sup>; Santiago Mencía, MD, PhD<sup>1-4</sup>; Sarah N. Lafever, MD<sup>1-4</sup>; María J. Solana, MD, PhD<sup>1-4</sup>; Miriam García, MD<sup>1-4</sup>; Jesús López-Herce, MD, PhD<sup>1-4</sup>

**Objectives:** The first aim of this study was to assess the implementation of a sedative and analgesic drug rotation protocol in a PICU. The second aim was to analyze the incidence of withdrawal syndrome, drug doses, and time of sedative or analgesic drug infusion in children after the implementation of the new protocol.

**Design:** Prospective observational study.

**Setting:** PICU of a tertiary care hospital between June 2012 and June 2016.

**Patients:** All patients between 1 month and 16 years old admitted to the PICU who received continuous IV infusion of sedative or analgesic drugs for more than 4 days were included in the study.

**Interventions:** A sedative and analgesic drug rotation protocol was designed. The level of sedation, analgesia, and withdrawal syndrome were monitored with validated scales. The relationship

between compliance with the protocol and the incidence of withdrawal syndrome was studied.

**Measurements and Main Results:** One-hundred pediatric patients were included in the study. The protocol was followed properly in 35% of patients. Sixty-seven percent of the overall cohort presented with withdrawal syndrome. There was a lower incidence rate of withdrawal syndrome (34.3% vs 84.6%;  $p < 0.001$ ), shorter PICU length of stay (median 16 vs 25 d;  $p = 0.003$ ), less time of opioid infusion (median 5 vs 7 d for fentanyl;  $p = 0.004$ ), benzodiazepines (median 5 vs 9 d;  $p = 0.001$ ), and propofol (median 4 vs 8 d;  $p = 0.001$ ) in the cohort of children in which the protocol was followed correctly.

**Conclusions:** Our results show that compliance with the drug rotation protocol in critically ill children requiring prolonged sedation may reduce the appearance of withdrawal syndrome without increasing the risk of adverse effects. Furthermore, it may reduce the time of continuous IV infusions for most sedative and analgesic drugs and the length of stay in PICU. (*Pediatr Crit Care Med* 2019; XX:00-00)

**Key Words:** analgesic rotation; critically ill children; opioids; sedative rotation; withdrawal syndrome

<sup>1</sup>Pediatric Intensive Care Service, University General Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

<sup>2</sup>School of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Institute of Health Research of the Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Maternal and Child Health and Development Network (SAMID Network), Madrid, Spain.

Dr. Sanavia involved in patient recruitment, data collection, analysis and interpretation of data, and writing up of the article. Dr. Mencía involved in study design, analysis and interpretation of data, and drafting the article or revising it critically for important intellectual content. Dr. Lafever involved in data collection and translation. Dr. Solana involved in patient recruitment and data collection. Dr. García involved in data collection. Dr. López-Herce involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content and final approval of the version to be published.

Supported, in part, by Dodot Scholarship from the Spanish Pediatric Association, Maternal and Child Health and Development Network, RETICS Health Research Networks financed by the R + D + I PN 2008–2011, ISCIII (Health Institute Carlos III)—General Subdirectorate for Evaluation and Promotion of Research and the European Regional Development Fund, ef. RD16/0022/0007.

The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: eva.sanavia@hotmail.com

Copyright © 2019 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000002071

Proper sedation and analgesia are a cornerstone in the optimal management of critically ill pediatric patients. These drugs are often necessary for the patient to achieve an adequate level of comfort and adaptation to different therapies and to minimize the risk of unplanned extubation and loss of vascular accesses. However, the prolonged use of these drugs entails the risk of developing tolerance, withdrawal syndrome (WS), prolonged mechanical ventilation (MV) and PICU length of stay (LOS), increasing mortality, and economic costs (1–3).

Different strategies have been proposed in the literature to reduce the mentioned adverse effects. Some of the proposed strategies are as follows: the implementation of specific

Pediatric Critical Care Medicine

www.pccmjournal.org

1

Copyright © 2019 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.