



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“TÍTULO DE TESIS”

**Sedación y Analgesia en pacientes sépticos en la Unidad de
Terapia Intensiva Pediátrica en el periodo enero- noviembre
2017.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. YAZMIN MONTES DE OCA HERNÁNDEZ.



TUTOR:
DRA. C. MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ
TUTOR METODOLOGICO:
DRA. ISABEL VERA MEDINA

CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- 1. ANTECEDENTES**
- 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- 3. JUSTIFICACIÓN.**
- 4. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS**
- 5. MATERIAL Y MÉTODOS**
- 6. RESULTADOS**
- 7. DISCUSIÓN**
- 8. CONCLUSIONES**
- 9. BIBLIOGRAFÍA**

1. ANTECEDENTES

El choque séptico es aún una de las principales causas de mortalidad pediátrica a nivel mundial, constituyendo un importante problema de salud, que implica a su vez un elevado consumo de recursos asistenciales. En el año 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que las infecciones causaban un 68% de la mortalidad en los menores de cinco años de edad, liderando la neumonía con un 18%. Se ha reportado que un 23% de los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presentan sepsis, un 4% sepsis grave (SG) y un 2% choque séptico; además con un incremento de la mortalidad observada al progresar en gravedad, según diversos estudios hasta un 55%. La sepsis provoca demandas extremas de diversos órganos, en especial a nivel pulmonar, requiriendo un volumen minuto alto precisamente en un momento en el que la compliance del sistema respiratorio está disminuida y la resistencia en la vía aérea está aumentada por broncoconstricción, dificultándose la eficacia de la musculatura respiratoria. Casi el 85% de estos pacientes necesitan ventilación mecánica de 7-14 días y más de la mitad desarrollan lesión pulmonar aguda moderada o severa por lo cual la administración de una adecuada sedación y analgesia es una parte integral de la medicina de cuidados intensivos. El desafío de la sedación en niños críticamente enfermos incluye la evasión de sobresedación con el acompañante riesgo de depresión cardiovascular, síndrome de abstinencia y duración prolongada de la ventilación mecánica.

Introducción

La sedación y analgesia son uno de los pilares del tratamiento de los niños críticamente enfermos para disminuir la respuesta al estrés, evitar la extubación accidental, el retiro de accesos vasculares y lograr la adaptación a la asistencia ventilatoria mecánica (AVM).¹ Los objetivos de la sedación son: garantizar la seguridad del paciente, minimizar el malestar físico y el dolor, controlar la ansiedad, minimizar el trauma psicológico y controlar comportamiento y movimiento².

¹ J. Zalieckas, C. Weldon / Seminars in Pediatric Surgery 24 (2015) 37–46

² Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics. 2010;125(5):e1208–e1225

El enfoque de sedación y analgesia tiene implicaciones en cuanto a la estancia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Específicamente, los días de ventilación mecánica, el riesgo de adquirir infecciones nosocomiales, extubación no planificada y riesgo de presentar síndrome de abstinencia, todas estas morbilidades aumentan con un régimen de sedación ineficaz.³

La atención al paciente crítico requiere amplia formación en campos muy diversos. Los mayores esfuerzos del intensivista están encaminados a preservar la función de órganos o sistemas vitales y la adquisición de nuevos conocimientos se orienta preferentemente hacia este campo. De este modo, a menudo la formación del intensivista en el campo de la analgesia y la sedación es incompleta, y de ello se deriva una analgesia y una sedación insuficientes o inadecuadas. Emplear correctamente los recursos que ofrecen la analgesia y la sedación es obligado no sólo por razones humanitarias, sino que desde el punto de vista fisiopatológico, la supresión del dolor, frena la respuesta neuroendocrina inicialmente beneficiosa, pero inútil y perjudicial a muy corto plazo. Lograr una buena sedoanalgesia debe ser un objetivo tan importante, como mantener la estabilidad hemodinámica o respiratoria.⁴

2. Impacto de la sedación y analgesia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

En la literatura sobre cuidados críticos para adultos destaca la importancia de implementar un algoritmo estándar de sedación / analgesia para reducir el uso de sedantes totales y la morbilidad de la UCI. Dichos protocolos pueden disminuir la morbilidad, la duración de la estancia en UCI, ventilación mecánica, duración de infusiones con opioide y benzodiazepinas. En un estudio realizado en 2015 bajo el título Randomized Evaluation of Sedation Titration for Respiratory Failure (RESTORE), un estudio prospectivo que evaluó los eventos adversos relacionados con la sedación en 22 unidades de cuidados intensivos pediátricos, la administración inadecuada de sedación comprendía el 70% de eventos adversos notificados en pacientes ventilados mecánicamente.

³Deeter KH, King MA, Ridling D, Irby GL, Lynn AM, Zimmerman JJ. Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. Crit Care Med. 2011;39(4):683–688.

⁴ Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (V): Analgesia y sedación en cuidados intensivos pediátricos

3. Farmacocinética y farmacodinamia en el niño crítico

En general, los niños ingresados en las unidades de Terapia Intensiva pediátrica tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones potencialmente mortales por el uso prolongado de dispositivos invasivos para diagnóstico y tratamiento lo cual los predispone a cursar con sepsis y disfunción multiorgánica afectando la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos⁵. Además, los pacientes reciben una amplia gama de medicamentos sedantes y analgésicos, anticoagulantes, agentes inmunosupresores y anticonvulsivos, medicamentos con actividad cardiovascular y antimicrobianos lo que aumenta la posibilidad de interacciones medicamentosas.

La relación dosis-respuesta de un medicamento es indispensable para determinar la ventana terapéutica y para definir qué tan seguro o perjudicial son las concentraciones y dosificaciones. La mayoría de estos estudios se llevan a cabo en voluntarios sanos después de lo cual la dosificación se ajusta en pacientes enfermos y se extrapolan para el uso en pacientes críticamente enfermos, sin embargo, como ya se mencionó previamente, los pacientes críticos pueden mostrar alteraciones de órganos múltiples incitando cambios fisiopatológicos que pueden afectar las propiedades de las drogas terapéuticas. Básicamente, los principios generales de farmacocinética incluyen absorción, la distribución, metabolismo y eliminación. La absorción se refiere al proceso por el cual un fármaco abandona el sitio de administración (ya sea por vía enteral, inhalación, tópica, subcutánea, intramuscular, o rectal) y se concentra en la circulación. La cantidad de droga absorbida depende de las características del fármaco (propiedades fisicoquímicas, tamaño de partícula, solubilidad, etc.) y las propiedades del órgano y/o tejido de la administración del fármaco. Por ejemplo, en un estado de choque se reducirá el flujo de sangre y motilidad, lo que resulta en un vaciamiento gástrico tardío y disminución de la absorción de los fármacos administrados por vía enteral. Otro ejemplo es, el uso de vasopresores durante un estado de choque, la perfusión de la piel se reducirá, disminuyendo así la absorción de medicamentos administrados por vía subcutánea.

⁵ S.I. Blot et al.. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient *Advanced Drug Delivery Reviews* 77 (2014) 3–11

El volumen de distribución (Vd) se describe como la relación entre la dosis y la concentración sérica resultante. La sobrecarga por reanimación hemodinámica y retención (insuficiencia renal, hipoproteinemia) de fluidos, aumentan el volumen de distribución especialmente para los fármacos hidrosolubles, con lo que la dosis de carga necesaria para alcanzar concentraciones terapéuticas es mayor. Sin embargo, las dosis de mantenimiento deberán ser más bajas debido a las alteraciones en el metabolismo y la eliminación renal.

El metabolismo de la droga ocurre predominantemente en el hígado. La capacidad del hígado para eliminar los medicamentos es proporcional al flujo sanguíneo y/o extracción del fármaco, realizada principalmente por el sistema enzimático citocromo P450. La enfermedad crítica afecta la actividad metabólica por alteraciones en la concentración de proteínas plasmáticas, la actividad enzimática hepática y el flujo sanguíneo. Además, muchos medicamentos utilizados en pacientes críticamente enfermos pueden inducir o inhibir la actividad de las diversas isoenzimas incluidas en el complejo del citocromo P450. Los niños con hipoperfusión hepática y/o renal, como sucede en el postoperatorio de la cirugía cardiovascular, shock séptico, hemorrágico y prolitraumatismos, presentan una disminución del metabolismo hepático y de la depuración renal, y como consecuencia un $t_{1/2\beta}$ alargado⁶.

El proceso de eliminación también se altera durante la enfermedad crítica, ya que la depuración renal se ve afectada. El aclaramiento renal puede alterarse por sepsis, lesión por quemadura o uso de inotrópicos. Por otro lado, la lesión renal aguda puede representar la pérdida parcial o completa de la función renal. En los niños menores de tres meses los mecanismos de glucoronicoconjugación hepáticos y la eliminación renal son también deficientes. Además, la barrera hematoencefálica es inmadura, y las concentraciones séricas de albúmina y α -1-glicoproteína son bajas. Todo esto implica una mayor rapidez de acción y un efecto más intenso de los analgésicos (especialmente de los opioides) y sedantes, con lo que el margen terapéutico es más estrecho y la aparición de toxicidad más frecuente. Los niños ingresados en unidades de terapia intensiva pediátrica que precisan

⁶S.I. Blot et al.. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient *Advanced Drug Delivery Reviews* 77 (2014) 3–11

analgesia y sedación suelen tener estancias largas, siendo frecuente la aparición de tolerancia y dependencia física. Estas particularidades deben tenerse en cuenta para realizar una retirada gradual evitando la aparición de síndrome de abstinencia.⁷

3.1 Sedación y analgesia en niños

Hay numerosos factores que causan ansiedad y estrés en las terapias intensivas pediátricas por lo que una adecuada sedación y analgesia permite el confort y la adaptación del paciente al ventilador mecánico. Uno de los principales objetivos en el niño que ingresa en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, es realizar el tratamiento de su enfermedad en un ambiente lo menos agresivo posible para evitar el sufrimiento físico y psicológico. La combinación de sedantes y analgésicos, por sus diversos efectos, permiten que el paciente se adapte a la ventilación mecánica.⁸

3.2 Analgesia

El dolor frecuentemente no es considerado una prioridad en las unidades de cuidados intensivos, a pesar de ser múltiples las fuentes generadoras de este en un paciente crítico (la propia patología, ventilación mecánica, injurias traumáticas, procedimientos quirúrgicos o invasivos, maniobras de enfermería e inmovilización). En el niño crítico muy pequeño, y en el sometido a miorrelajantes, la identificación del dolor puede ser problemática y solamente apreciable mediante variables fisiológicas, como el score PRST. La aparición de taquicardia, hipertensión, midriasis, sudoración, y vasoconstricción cutánea pueden indicar dolor.

En el niño crítico los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son potencialmente peligrosos, ya que pueden inducir nefrotoxicidad cuando hay insuficiencia renal previa o uso de medicamentos nefrotóxicos (aminoglucósidos, furosemida y anfotericina). Por su efecto antiagregante plaquetario deben ser excluidas en niños con coagulopatía e infarto o hemorragia intracraneal.

Los analgésicos de mayor uso en pacientes críticos son los opioides. Los opioides actúan sobre receptores específicos ubicados en sistema nervioso

⁷ Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (V): Analgesia y sedación en cuidados intensivos pediátricos AnEspPediatr 1998;49:193-208.

⁸ American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. Pediatrics 1992; 89: 1110-5.

central a nivel supraespinal y espinal. La acción analgésica es mediada fundamentalmente a través de los receptores μ_1 y μ_2 . Inhiben la transmisión del dolor y los componentes emocional y afectivos asociados, también provocan sedación y somnolencia.

En el paciente séptico conectado a ventilación mecánica los opioides constituyen una alternativa ideal no solo por su potencia analgésica sino también por sus propiedades sedantes, mejoran considerablemente la tolerancia al tubo endotraqueal y otras intervenciones nociceptivas sin necesidad de deprimir excesivamente el estado de conciencia.

Los opioides de mayor uso son morfina y fentanil, no existen estudios que comparen diferentes opioides o la administración en bolos vs infusión continua en pacientes sépticos.

Morfina: Es un opioide de acción prolongada debido a su hidrosolubilidad. Penetra lentamente en cerebro por lo cual su inicio de acción es relativamente lento. La repercusión cardiovascular de la morfina aconseja su sustitución por fentanil en los enfermos con baja reserva hemodinámica, no obstante, la utilización de cloruro mórfico en perfusión continua y no en bolos, parece ser bastante segura incluso en pacientes con bajo gasto severo.

Fentanil: Opioide sintético, altamente liposoluble por lo que tiene una rápida distribución y vida media corta después de administrar un bolo. Su efecto después de administrar un bolo es de 3-5 min. Sin embargo, cuando se utiliza e infusiones continuas por periodos prolongados su vida media contextual se prolonga considerablemente resultando en largos tiempos de recuperación

3.3 Fármacos miorelajantes

Aunque carentes de efecto sedante o analgésico, tienen un papel importante en ciertas técnicas que precisan sedoanalgesia (intubación traqueal, VM agresiva, ventilación de alta frecuencia (SDRA y EMH) y ECMO) y patologías que requieren cese de la actividad muscular (tétanos, síndrome neuroléptico maligno y algunos pacientes con hipertensión intracraneal). La detección de la ansiedad y el dolor en el niño relajado es difícil, por lo que los miorelajantes deben utilizarse siempre junto con sedantes, asociando analgésicos cuando sea necesario. Además, el paciente relajado no puede manifestar clínica de convulsiones, por lo que, en ausencia de sedantes, el niño puede convulsionar

sin posibilidad de diagnóstico clínico, derivándose posiblemente un daño cerebral.

3.4 Sedación

La sedación consiste en la depresión mínima de la conciencia médicamente controlada que permite mantener permeable la vía aérea de modo continuo e independiente, preservando una respuesta adecuada a la estimulación física o verbal. Los sedantes son necesarios en la terapia intensiva pediátrica para disminuir la ansiedad y agitación que producen múltiples factores como: aislamiento de sus padres, privación del ritmo sueño-vigilia, ambiente estresante (aparatos extraño, alarmas, luces y personal en continua actividad), y procedimientos que pueden generar molestias, o incomodidad tales como exploraciones físicas repetidas, fisioterapia, sondajes, obtención de muestras, intubación, mantenimiento del tubo endotraqueal, y ventilación mecánica. Los analgésicos tratan el dolor secundario a intervenciones quirúrgicas y/o técnicas invasivas y el que produce su propia enfermedad y la inmovilidad. En el caso concreto de los pacientes sépticos, la agitación psicomotora puede estar determinada por alteraciones fisiológicas como hipotensión, hipoperfusión, acidosis o hipoxemia.⁹

Las necesidades y la profundidad de la sedación son muy variables, ya que cada niño procesa su ansiedad y su miedo de un modo diferente. El impacto recibido durante la estancia en la UCIP depende de la personalidad, edad, experiencias previas y tipo de patología. Cada paciente requerirá, por tanto, un grado, y una técnica de sedación diferentes. La duración de la sedación es variable pudiendo ser corta (procedimientos), o prolongada (VM). Las indicaciones para una sedación se resumen en la siguiente tabla:¹⁰

⁹Casado, J. - Martínez, A. - Serrano, A. VentilacionMecanica en Recien Nacidos, Lactantes y Niños. Noviembre 2010 2ª ed.

¹⁰Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (V): Analgesia y sedación en cuidados intensivos pediátricos AnEspPediatr 1998;49:193-208.

Tabla I Indicaciones de sedación consciente y sedación profunda

| <i>Sedación consciente</i> ← | → <i>Sedación profunda</i> |
|--|--|
| Procedimientos no dolorosos: endoscopia; TAC; ECO | Procedimientos dolorosos (< 12 años) (*) |
| Procedimientos dolorosos (> 12 años) (*) | Ventilación mecánica agresiva |
| Ventilación mecánica convencional | Estatus asmático - Estatus epiléptico (**) |
| Ansiedad - Agitación | Control PIC - Control hipertensión pulmonar (**) |
| Evitar arrancamiento de vías, sondas, drenajes y tubos - Mantener posiciones (decúbito: antitrendelenburg) - Evitar caídas | |
| (*) Asociada a analgesia; (**) Asociada a ventilación mecánica | |

Las benzodiazepinas son los agentes preferidos para sedación prolongada en pacientes críticos. Poseen propiedades hipnóticas, ansiolíticas y amnésicas con efectos menores sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio. Los pacientes con choque séptico, en su fase inicial, muestran un estado de hiperadrenergia importante siendo propensos a desarrollar hipotensión durante la inducción e intubación con benzodiazepinas. Estos agentes ejercen su acción sobre sistema nervioso central a través del sistema GABA, receptores específicos para benzodiazepinas y receptores de glicina. Estudios de experimentación animal han encontrado una mayor expresión de receptores de benzodiazepinas en pacientes con choque séptico. El diazepam, midazolam y Lorazepam son las benzodiazepinas más frecuentemente utilizadas en pacientes críticos, diferenciándose entre ellas principalmente por sus características de distribución y eliminación.¹¹

Midazolam: Benzodiazepina de acción corta, hidrosoluble *ex vivo* y altamente liposoluble a pH fisiológico. Su acción es de 1-3 minutos, luego de administrada por vía intravenosa, con una vida media de eliminación de 1,9 hrs. El midazolam es metabolizado a nivel hepático por enzimas del complejo citocromo P-450, mediante hidroxilación y subsecuente conjugación con glucuronido. De la primera fase de su metabolismo se obtiene el alfa hidroximidazolam, su principal metabolito activo, el mismo que es rápidamente conjugado y eliminado como un compuesto inactivo a través de la orina. Su farmacocinética parece ser marcadamente distinta en pacientes críticos. Esta variabilidad podría ser aún mayor en los pacientes sépticos debido a la inestabilidad hemodinámica que compromete la función hepática y renal, y las alteraciones metabólicas propias de esta patología.

¹¹ Hariharan et al. *Sedation and Analgesia in Critical Care*. J Anesth Crit Care Open Access 2017, 7(3): 00262

Propofol: Es un alquifenol, altamente liposoluble razón por la que atraviesa con facilidad la barrera hemato-encefalica lo que se traduce en un rápido inicio de su acción (30-40 seg). La recuperación de su efecto también es rápida (10-25 min). Su acumulación es mínima y su perfil farmacocinético esta relativamente inalterado en pacientes críticos, aunque no hay estudios pediátricos que evalúen esta condición. En dosis terapéuticas el Propofol ocasiona depresión respiratoria y se asocia a hipotensión por reducción del gasto cardiaco y vasodilatación sistémica. Los pacientes en choque séptico, la interacción de Propofol con catecolaminas exógenas, en dosis altas y por tiempo prolongado, puede desencadenar el desarrollo de acidosis metabólica severa, rabdomiólisis, arritmias graves y otras disfunciones orgánicas. Aunque es ampliamente utilizado en la sedación de pacientes críticos, los estudios realizados con Propofol no son completamente extrapolables al grupo de pacientes pediátricos con sepsis quienes se caracterizan por presentar depresión miocárdica y vasodilatación sistémica en conjunto con alteraciones en la respuesta inmune. Estudios en modelos experimentales de sepsis muestran que Propofol podría atenuar la respuesta inflamatoria sistémica y reducir la función de los neutrófilos.

Etomidato: Es un benzilimidazol poco hidrosoluble, con un rápido inicio de su acción y un tiempo corto de recuperación post-dosis entre 5-10 min. El etomidato es metabolizado por hidroxilación en el hígado y posteriormente excretado por vía renal y biliar. Es uno de los agentes con mejor perfil en cuanto a estabilidad hemodinámica luego de su administración, con escasa depresión cardiovascular. Sin embargo, el efecto supresor adrenal ocasionado por infusiones prolongadas de etomidato, ha sido asociado a un incremento de la mortalidad en pacientes críticos. Recientemente Malerba y colaboradores encontraron que la administración de una dosis única de etomidato, constituye un factor de riesgo mayor para el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Dexmedetomidina: Es un agonista alfa 2 relativamente selectivo con propiedades sedantes. Los receptores alfa 2 se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y periférico. La estimulación de los receptores post-sinápticos por los agonistas alfa 2 ocasiona una inhibición de la actividad simpática con reducción de la presión arterial y frecuencia cardiaca, induciendo

ansiolisis y sedación. Además, la interacción con adrenorreceptores alfa 2 en la médula espinal genera analgesia. La dexmedetomidina no produce depresión respiratoria ni alteración en el intercambio gaseoso, y puede administrarse con seguridad en pacientes con disfunción renal. Estas características la hacen una opción viable para el manejo de pacientes agitados en proceso de retiro de ventilación mecánica. No existe experiencia clínica con el uso de dexmedetomidina en pacientes sépticos. Nishina y cols, en un modelo experimental, encontraron que la dexmedetomidina en concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efectos sobre la función de los neutrófilos.¹²

3.6 Evaluación de la sedación

Es importante tener un método para evaluar la respuesta a tratamiento durante la fase de intensificación, así como la fase de destete de sedación y manejo de la analgesia en la unidad de terapia intensiva pediátrica. Hay numerosas escalas de evaluación de dolor y sedación disponibles para monitorizar respuesta a la terapia.

En el niño no relajado se utilizan escalas basadas en parámetros conductuales, siendo el principal de ellos la capacidad de mantener o no la conciencia. La escala Ramsay es sencilla y rápida. También la de RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) es de fácil aplicación y tiene la ventaja de que incluye trastornos no contemplados por otras escalas, como el delirio y la agitación. La valoración del nivel de sedación y analgesia en pacientes con ventilación mecánica (VM) y tratados con bloqueantes neuromusculares excluye respuestas conductuales y es problemática. La escala de Evans integra parámetros fisiológicos relacionados con la respuesta autonómica a la ansiedad y el dolor; no obstante, su interpretación es sencilla y objetiva constituye el llamado índice biespectral (BIS) con valores extremos de 100 (paciente despierto) y de 0 (EEG plano). Este registro es útil para la monitorización del nivel de sedación, especialmente en pacientes relajados. Valores entre 40 y 60 indican sedación profunda, con una buena correlación con las escalas clínicas habituales (Ramsay y Comfort) y ha sido validado en niños mayores de un año. A pesar de las buenas expectativas iniciales, interferencias eléctricas debido al aparataje, fármacos diversos (catecolaminas)

¹² Lorenzo-Velazquez, B. et al. Farmacología básica y clínica. 18 ed. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana 2008.

y la actividad muscular, pueden interferir en el registro a no ser que el niño esté sometido a relajación muscular, no estando justificado el uso rutinario del BIS en cuidados intensivos pediátricos.¹³

En los niños con fase III de ventilación la Escala de Conducta (SBS) es un instrumento para evaluar el estado de sedación para bebés y niños con ventilación mecánica, es una descripción del estado continuo de sedación-agitación medido por respuesta a la voz, tacto suave y estímulos nocivos.

La escala original COMFORT se validó como una medida para medir el estado de estrés y angustia en pacientes de cuidados intensivos pediátricos con ventilación mecánica, utiliza parámetros fisiológicos además de categorías de comportamiento. Se asigna una puntuación de 1-5 en cada una de las 5 categorías de comportamiento (estado de alerta, tensión facial, músculo tono, agitación y movimiento) y 3 variables fisiológicas (corazón velocidad, respiración y presión arterial). Los puntajes se suman para un total de 8 (sedación profunda) a 40 (alerta y agitada).¹⁴

| ESCALA COMFORT | | | | | |
|----------------------------|--|---|--|--|---|
| NIVEL DE CONCIENCIA | RESPUESTA 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 del 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/pies) | 4 |
| Hiperalerta | 5 Lucha contra el respirador y tos constante | 5 | Constantes elevaciones > 15 % sobre la media | 5 Rigidez 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 |

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

¹³ Romero Carlos, Bruhn Alejandro y de La Fuente René. Sedación y analgesia en sepsis. Revista Chilena de Medicina Intensiva. 2006; vol 21 (4): 236

¹⁴ Raúl Bustos B, Claudia Fuentes S. Correlación entre el análisis biespectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Chil Pediatr 2007; 78 (6): 592-598.

Tomado de: BUSTOS R. y col. Correlación entre análisis biespectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (6): 592-598.

La escala COMFORT-B, validada para ventilación y pacientes no ventilados, consta de 6 variables: estado de alerta, agitación, respuesta respiratoria (si está ventilada) o llanto (si respiración espontánea), movimientos corporales, tensión facial y tono muscular. Cada categoría recibe una calificación de 1-5, y los puntajes individuales se suman para un puntaje total de 6-30. Un puntaje de 17 o más se correlaciona con el dolor y requiere intervención.

La herramienta de evaluación WAT-1 consta de 11 elementos que se han utilizado en la monitorización de la suspensión gradual de opioides y benzodiazepinas, se basa en el estado del comportamiento motor, autonomías y síntomas gastrointestinales. WAT-1 ha sido estudiado y validado en un ensayo prospectivo multicéntrico de Franck y Curley (La puntuación comienza el primer día de destete y se realiza dos veces al día. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 12, y una puntuación de 3 o superior tenía la mejor sensibilidad y especificidad de importancia clínica retirada. Esta escala se recomienda en para evaluar si existe síndrome de abstinencia por el uso de sedantes de manera prolongada.¹⁵

¹⁵ Franck Linda S. et al The Withdrawal Assessment Tool - Version 1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. Author manuscript; available in PMC 2009 November 10.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En las unidades de Terapia Intensiva Pediátrica la mayoría de los pacientes deben someterse a procedimientos que requieren un grado de inmovilidad y pueden provocar dolor y discomfort para el cuidado de la disfunción multiorgánica que puede llegar a existir. La sedación y analgesia de niños críticamente enfermos en la UTIP es una parte esencial del cuidado de los pacientes, requiriendo una cuidadosa evaluación y frecuente ajuste de medicamentos sedantes, analgésicos y en ocasiones, relajantes musculares. Adicionalmente al uso apropiado de estos provee la manipulación fisiológica requerida para ciertos pacientes como los que son sometidos a ventilación mecánica que involucra desde modos de control a técnicas más sofisticadas que asiste los esfuerzos intrínsecos del paciente. La monitorización de la sedación con herramientas específicas mejora muchos resultados, incluyendo costos de medicación, duración de la dependencia al ventilador, prolongación de la estancia en la UTIP. Por lo tanto, este estudio tiene como propósito documentar los patrones de práctica común de sedación y analgesia en pacientes con una patología muy frecuente en nuestro medio hospitalario, así como la relación entre medicamentos y duración en la terapia intensiva.

1. ¿Cuál es la frecuencia de fármacos utilizados para sedación y analgesia en pacientes sépticos en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero a Noviembre de 2017?
2. ¿Cuál será la frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes sépticos en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero a Noviembre de 2017?

3. JUSTIFICACION

Una adecuada sedoanalgesia disminuye el estrés del paciente, facilita los cuidados graves y la adaptación a la ventilación mecánica, mejorando con ello el pronóstico, disminuyendo los tiempos de ventilación y la estancia en UTIP. La ausencia de estudios randomizados y prospectivos en niños sobre analgesia y sedación hace que la evidencia científica sea débil, por lo que las recomendaciones y las escasas guías clínicas sobre sedoanalgesia en el niño crítico que se encuentran en la literatura se basan en gran medida en las

recomendaciones de expertos. Existe muy poca literatura sobre analgesia o sedación focalizada en los pacientes sépticos. La mayor parte de los estudios se han realizado en pacientes post operados o en la población general de pacientes críticos. En este sentido, también deben tenerse en cuenta las alteraciones fisiopatológicas características de la sepsis y que pueden influenciar la respuesta a analgésicos y sedantes. Por tal motivo es necesario conocer los fármacos más utilizados para sedación y analgesia de pacientes sépticos graves. Además, es necesario conocer las interacciones farmacológicas de una población de pacientes sépticos de una terapia intensiva de tercer nivel como lo es el Instituto Nacional de Pediatría. Con lo anterior podremos hacer recomendaciones para una adecuada sedoanalgesia y de manera indirecta disminuir la estancia en UTIP con los riesgos que esto conlleva.

4. OBJETIVOS.

Objetivo General

Describir el uso de sedantes y analgésicos en niños con choque séptico de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de enero a noviembre del 2017.

Objetivos específicos

-Describir la indicación de sedantes y analgésicos en niños con choque séptico de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría de enero a noviembre del 2017.

-Identificar que medicamentos, utilizados para proporcionar sedación y analgesia, se relacionan con menores días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

-Conocer sí la sedación y analgesia es evaluada con alguna herramienta o escala específica en pacientes con choque séptico sometidos a ventilación mecánica.

5. MATERIAL Y METODO.

Tipo de estudio:

Es un estudio transversal descriptivo, observacional y retrospectivo. Descriptivo porque presenta datos extraídos de la realidad, sin establecer relaciones de

causa-efecto. Es observacional debido a que no se interviene sobre las variables tomadas para la medición de la muestra. Es retrospectivo porque el inicio del estudio es posterior a los hechos estudiados.

Criterios de inclusión:

-Pacientes mayores de 28 días de vida hasta 17 años que hayan ingresado a la terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de choque séptico, durante los meses de enero a noviembre del 2017, con sedación y/o analgesia durante su estancia.

Criterios de exclusión:

Se excluyen del presente estudio:

- Ingresados con diagnóstico de muerte cerebral, encefalopatía hipóxico-isquémica, paro cardiorrespiratorio recuperado y polineuropatías.
- Pacientes con choque séptico que no tengan uso de ventilación mecánica.

8. ANALISIS ESTADISTICO.

Se calculó la normalidad de los datos y su comportamiento paramétrico, y no paramétrico, con prueba de Kolmogorow-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se expresan como media \pm desviación estándar y las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se expresarán como mediana (valor mínimo – valor máximo).

Estadística inferencial

Para la comparación entre estratos para variables cuantitativas se usó prueba de t Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney, dependiendo del tipo de distribución de los datos de las variables. Para variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fischer.

Para evaluar el efecto del síndrome de abstinencia e incompatibilidad de fármacos sobre la duración de la estancia en UTIP se realizó un análisis de sobrevivencia con curvas de Kaplan- Meier empleando la prueba de Long-Rank para comparar los estratos.

Se considera significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos fueron analizados por el programa SPSS de IBM para Mac OsX

(Versión 25.00 SPSS Inc. Chicago. IL)

6. RESULTADOS

De acuerdo con el análisis estadístico que se realizó, se analizaron 30 pacientes de la Terapia Intensiva Pediátrica (Tabla 1) el 53.3% corresponde al sexo masculino y 46.7% al sexo femenino. El promedio de edad fue de 10 años, con un máximo de 17 años y un mínimo de 1 año. El promedio de estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica fue de 12 días. La duración promedio de la ventilación mecánica fue de 12 días, máximo 42 días y mínimo un día; en modo controlado 29 de los 30 pacientes se mantuvieron en esta modalidad durante 16 días, en modo SIMV 19 de los 30 pacientes se mantuvieron 3 días y 13 de los 30 pacientes en modo CPAP por un día. En cuanto a las escalas utilizadas para evaluar una adecuada sedación se reportó en 16 pacientes escala Ramsay (53.3%), en un paciente escala Comfort (3.3%), en 5 pacientes (16.7%) se utilizaron ambas escalas, Ramsay y Comfort y en 8 pacientes (26.7%) no hubo reporte de uso de alguna escala. De los 30 pacientes, 13 de ellos fallecieron (43.3%) y 17 (56.7%) siguen vivos.

| Características basales | |
|--|-----------|
| n=30 | |
| Sexo, n (%) | |
| Femenino | 14 (46.7) |
| Masculino | 16 (53.3) |
| Edad, años | |
| | 10 (1-17) |
| Estancia en UTIP, días | |
| | 12 (1-50) |
| Ventilación mecánica, días | |
| Ventilación mecánica modo controlado (n=29), días | 16 (4-28) |
| Ventilación mecánica modo SIMV (n=19), días | 3 (1-15) |
| Ventilación mecánica modo C/A (n=13), días | 1 (1-5) |
| Escala para sedación, n (%) | |
| Ramsay | 16 (53.3) |
| Comfort | 1 (3.3) |
| Ramsay + Comfort | 5 (16.7) |
| Ninguna | 8 (26.7) |
| Vivo, n (%) | |
| Si | 17 (56.7) |
| No | 13 (43.3) |

Los datos son presentados como mediana (mín-máx). UTIP: Unidad

de terapia intensiva pediátrica.

El fármaco utilizado para la sedación de los pacientes fue midazolam en los 30 pacientes, con dosis variables dependiendo de los días que permanecieron con ventilación mecánica, la dosis promedio fue de 300 mcg/kg/hr con un rango entre 100 y 500 mcg/kg/hr. Los días promedio que ameritaron sedación fueron 9.5 días, con un intervalo de 1-30 días. Los fármacos analgésicos como la buprenorfina fueron usados en 25 pacientes (83.3%), fentanyl en 4 (13.3%) pacientes; sólo en un paciente (3.3%) se usó morfina. El uso de medicamentos como la dexmedetomidina para los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia fue de 36%, por lo tanto 63% de los pacientes no presentaron datos de síndrome de abstinencia.

| Uso de fármacos en la UTIP en pacientes sépticos | |
|---|---------------|
| n=30 | |
| Midazolam, mcg/kg/hr | 300 (100-500) |
| Sedación con Midazolam, días | 9.5 (1-30) |
| Buprenorfina, n (%) | |
| Otra analgesia | 5 (16.7) |
| 2 mcg/kg/día | 1 (3.3) |
| 6 mcg/kg/día | 18 (60) |
| 9 mcg/kg/día | 2 (6.7) |
| 12 mcg/kg/día | 25 (83.3) |
| Fentanyl, n (%) | |
| Otra analgesia | 26 (86.7) |
| 2 mcg/kg/hr | 4 (13.3) |
| Morfina, n (%) | |
| Otra analgesia | 29 (96.7) |
| 40 mcg/kg/hr | 1 (3.3) |
| Síndrome de abstinencia, n (%) | |
| Uso de dexmedetomidina | 11 (36.7) |
| No uso de dexmedetomidina | 19 (63.3) |

Los datos son presentados como mediana (mín-máx).

El midazolam es el único fármaco utilizado para sedación en la unidad de terapia intensiva, se encontraron diversas interacciones del midazolam con otros fármacos utilizados frecuentemente, a continuación, se especifican. Los medicamentos que con mayor frecuencia causan sinergia con el midazolam son en un 100% los inhibidores de bomba de protones, en un 3.3% los diuréticos tipo asa, anticonvulsivos, analgésicos + triazol antimicótico, respectivamente. En cuanto a incompatibilidad los antibióticos del tipo

ureidopenicilinas se encontró en el 13.3% de los casos, seguido de antibióticos como trimetropim/sulfametoxazol 10%, antivirales 10%, esteroide 6.6% y antifúngico de amplio espectro 6.6%, 46% de los pacientes no presentaron incompatibilidad a fármacos.

| Sinergia en el uso de fármacos | |
|---|----------|
| n=30 | |
| Inhibidor de ácido gástrico, n (%) | 30 (100) |
| Diurético tipo asa, n (%) | 1 (3.3) |
| Anticonvulsivo, n (%) | 1 (3.3) |
| Analgésico, n (%) | 1 (3.3) |
| Analgésico + Triazol antimicótico, n (%) | 1 (3.3) |

| Incompatibilidad en el uso de fármacos | |
|---|-----------|
| n=30 | |
| Ninguna, n (%) | 14 (46.7) |
| Antibiótico ureidopeniclinas, n (%) | 4 (13.3) |
| Antiviral, n (%) | 3 (10) |
| Antibiótico TMP-SMZ, n (%) | 3 (10) |
| Esteroides, n (%) | 2 (6.6) |
| Antifúngico de amplio espectro, n (%) | 2 (6.6) |

La estancia media (tiempo en el que están presentes el 50% de los participantes) de manera global fue de 28 (IC95% 20-36) días, sin embargo, el grupo que no presentó síndrome de abstinencia mostró un tiempo en estancia UTIP menor de 14 (IC95% 8-20) días en comparación con el estrato con síndrome de abstinencia 39 (30-49) días.

| Días de estancia en UTIP en función de la presencia de síndrome de abstinencia | | |
|---|------------------------|----------|
| n=30 | | |
| | <i>Mediana (IC95%)</i> | <i>p</i> |
| Síndrome de abstinencia n=11 | 39.8 (30-49) | |
| Sin síndrome de abstinencia n=19 | 14.7 (8-20) | 0.01 |
| Global | 28.7 (20-36) | |

Se analizaron variables cuantitativas en relación con la incompatibilidad de fármacos, los resultados que fueron significativos para presentar mayor incompatibilidad son los días de estancia en la UTIP, el número de días que se mantienen bajo ventilación mecánica así como el modo controlado con un intervalo de confianza 95%. De los 16 pacientes que presentaron incompatibilidad de fármacos el 81% presentó síndrome de abstinencia (IC 95%). La dosis que se utilizó en la sedación con midazolam no fue significativa para presentar incompatibilidad a fármacos, sin embargo, mayor cantidad de días con sedación se relaciona con mayor presencia de incompatibilidad a fármacos con un intervalo de confianza de 95%.

| Comparación de variables estratificado por incompatibilidad de fármacos | | | |
|--|--|---|--------------------------|
| n=30 | | | |
| | <i>Incompatibilidad en el uso de fármacos n=16</i> | <i>No incompatibilidad en el uso de fármacos n=14</i> | <i>p</i> |
| Sexo masculino, n (%) | 11 (68.8) | 5 (31.1) | 0.07* |
| Edad, años | 13 (1-17) | 7 (1-17) | 0.667 |
| Estancia en UTIP, días | 17.5 (7-50) | 10 (1-35) | 0.005 |
| Ventilación mecánica, días | 16.5 (6-42) | 8 (1-34) | 0.003 |
| Ventilación mecánica modo controlado, días | 18.5 (5-28) | 7 (4-28) | 0.006 |
| Ventilación mecánica modo SIMV, días | 4 (1-15) | 3 (1-4) | 0.351 |
| Ventilación mecánica modo C/A, días | 1.5 (1-5) | 1 (1-2) | 0.284 |
| Uso escala para sedación, n (%) | 12 (75) | 10 (71.4) | 0.825* |
| Midazolam, mcg/kg/hr | 350 (200-500) | 250 (100-500) | 0.085 |
| Sedación Midazolam, días | 13 (4-30) | 5 (1-20) | 0.012 |
| Muerte, n (%) | 10 (58.8) | 7 (41.2) | 0.491* |
| Síndrome de abstinencia, n (%) | 9 (81.8) | 2 (18.2) | 0.021^ψ |

Los datos están expresados como mediana (mín-máx). Análisis estadístico U de Mann Whitney, * χ^2 , ^ψPrueba exacta de Fisher. UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica.

De todas las variables analizadas para la presencia de síndrome de abstinencia se constató que los días de duración de ventilación mecánica, el modo controlado, los días que permanecieron con sedación y la dosis de midazolam tiene relevancia estadística ya que los resultados fueron significativos (IC 95%). En cuanto a la dosis de midazolam, es importante especificar que la dosis ponderal se calcula a 100 mcg/kg/hr, posteriormente de acuerdo al grado de sedación que se requiere se va ajustado, alcanzando dosis máxima de 600 mcg/kg/hr, en el caso de la terapia del Instituto Nacional de Pediatría se utilizaron dosis máxima de 500 y mínima de 200 mcg/kg/hr, los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia tuvieron un promedio de 400 mcg/kg/hr a diferencia de los que no presentaron síndrome de abstinencia de 200 mcg/kg/hr. Los días promedio de sedación de los pacientes con síndrome de abstinencia fue de 20 días contrario a los 5 días promedio de los que no presentaron dicho síndrome.

| Comparación de variables estratificado por síndrome de abstinencia | | | |
|---|---|---|--------------------------|
| | n=30 | | |
| | <i>Síndrome de abstinencia</i> n=11 | <i>Sin síndrome de abstinencia</i> n=19 | P |
| Sexo masculino, n (%) | 8 (72.7) | 8 (42.1) | 0.105* |
| Edad, años | 1 (1-15) | 5 (1-17) | 0.471 |
| Estancia en UTIP, días | 28.5 (17-50) | 10 (7-35) | <0.001 |
| Ventilación mecánica, días | 25 (16-42) | 9 (7-34) | <0.001 |
| Ventilación mecánica modo controlado, días | 19.5 (10-28) | 5 (4-28) | <0.001 |
| Ventilación mecánica modo SIMV, días | 4 (1-15) | 3 (2-4) | 0.211 |
| Ventilación mecánica modo C/A, días | 1.5 (1-5) | 1 (1-2) | 0.284 |
| Uso escala para sedación, n (%) | 7 (63.6) | 15 (78.9) | 0.361* |
| Midazolam, mcg/kg/hr | 400 (200-500) | 200 (100-500) | 0.002 |
| Sedación Midazolam, días | 20 (7-30) | 5 (1-20) | <0.0001 |
| Muerte, n (%) | 3 (27.3) | 10 (52.6) | 0.177* |
| Incompatibilidad de fármacos, n (%) | 9 (81.8) | 7 (36.8) | 0.021^v |

Los datos están expresados como mediana (mín-máx). Análisis estadístico U de Mann Whitney, * χ^2 , ^vPrueba exacta de Fisher

7. DISCUSIÓN

Las benzodiazepinas son los agentes preferidos para sedación prolongada, el midazolam es la benzodiazepina más frecuentemente utilizada en las unidades de terapia intensiva. La dosis de Midazolam varía según necesidades, en pacientes con ventilación mecánica se recomienda inicialmente 100-250 mcg/kg seguido de infusión continua de 100-400 mcg/kg/hr. Los resultados del estudio realizado demuestran que el midazolam fue el único fármaco utilizado como sedante (100% de casos) en la terapia del Instituto Nacional de Pediatría. La dosis promedio con la cual se presentó síndrome de abstinencia fue a 400 mcg/kg/hr asociado a mayor duración de la sedación, en promedio 20 días. Se ha descrito que el uso de dosis elevadas (dosis mayores a 0.23 mg/kg/hr) puede producir un síndrome que fue descrito por Chamorro et al como “síndrome de infusión del midazolam”, caracterizado por retraso en el despertar, aumento del tiempo de ventilación mecánica, deprivación e incluso aumento de la morbimortalidad¹⁶, por lo tanto, no podemos identificar si la mayor duración de la ventilación se debe a dicho síndrome ó tiene relación con el proceso de la enfermedad de los pacientes sépticos. La farmacocinética parece ser marcadamente distinta en los pacientes críticos y mayor aún en los sépticos debido a la inestabilidad hemodinámica que compromete la perfusión hepática y renal y las alteraciones metabólicas propias de esta patología, diversos mecanismos pueden explicar el efecto acumulativo de infusiones prolongadas de midazolam en los pacientes críticos: disminución de la perfusión hepática y disfunción renal, frecuente en pacientes sépticos; interacción con otros medicamentos, mayor volumen de distribución y menor unión a proteínas. Sin embargo, se ha demostrado en diversos estudios, que el uso de midazolam genera supresión de macrófagos activados, inhibe la síntesis y liberación de IL-1, IL-6 y TNF- α . En un estudio realizados Miyawaki y cols. estudiaron el efecto de midazolam y un inhibidor de COX-2 en células mononucleares de sangre periférica humana estimuladas con LPS, encontraron que la combinación de ambos fármacos logró disminuir las concentraciones de IL-6, mientras el midazolam solo no tuvo efecto.¹⁷

¹⁶ Delgado Ochoa Martha Azucena. Uso de Midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica. Medigraphic Vol. IX • Número 1 • Abril 2007

¹⁷ Carrillo- Esper Raúl et al. Anestésicos en sepsis. Conceptos actuales. Medigraphic Volumen 39, No. 2, abril-junio 2016

El objetivo de la sedación, es mantener al paciente sin automatismo respiratorio, cómodo, favoreciendo una adecuada sincronización al ventilador. Aún no existe evidencia categórica que respalde el empleo de escalas clínicas para la evaluación de la sedación en pacientes sépticos, su implementación ha mostrado reducir el tiempo de ventilación mecánica en pacientes críticos en general. Las escalas clínicas constituyen el estándar para la evaluación del nivel de sedación y constituyen una de las recomendaciones de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis, sin embargo, no existe evidencia para recomendar una escala en particular. Algunas de las escalas que han sido validadas en pacientes críticos son la escala de Ramsay modificada, escala COMFORT, escala de evaluación de actividad motora (MAAS) y la escala de evaluación de la agitación y sedación de Richmond (RASS). En pediatría, las más utilizadas son la escala RAMSAY modificada y la escala COMFORT. La escala COMFORT es la única herramienta diseñada para niños con ventilación mecánica, es independiente de la edad, ya que usa parámetros fisiológicos adaptados a la edad y no requiere de la estimulación del paciente por lo cual su uso podría estandarizarse para pacientes en las unidades de terapia intensiva¹⁸. En este estudio observamos que la escala más frecuentemente utilizada en la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Pediatría es Ramsay en un 53%, Comfort en 3.3 %, ambas en un 16% y en 26% de los casos no se utilizó alguna escala para evaluar el grado de sedación.

El uso prolongado de sedantes y analgésicos en niños produce de modo secundario fenómenos de tolerancia y abstinencia, los cuales se han relacionado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria, en este estudio se encontraron 11 pacientes que presentaron síndrome de abstinencia lo cual se relacionó a dosis de midazolam por mayor estancia en la unidad de terapia intensiva con una media de 39 días. En un estudio realizado por Bicudo et al estudiaron 36 niños con uso de midazolam y fentanyl en infusión más de 24 hrs presentando una incidencia del 50% de síndrome de abstinencia. En otro estudio realizado por Fernández-Carrión et al estudiaron pacientes entre 3-13 años con perfusión por más de 5 días, la incidencia se acercó al 100%, similar al 86% que encontró Franck et al en otro

¹⁸ *Triststh A, Nestmann G, Orawa H: Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study. Critical Care 2005; 9: 9-17.*

trabajo con 15 niños menores de 28 meses con perfusión de opioides y benzodiacepinas más de 5 días, trabajo realizado en pacientes menores de 2 años.¹⁹ En el estudio realizado observamos que del total de la población estudiada 11 pacientes presentaron síndrome de abstinencia corroborado por el uso del fármaco dexmedetomidina, el cual es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos. La duración media del tratamiento, la dosis total utilizada, así como los días de ventilación mecánica, fueron significativamente superiores en el grupo que desarrolló síndrome de abstinencia respecto al que no lo presentó. Aunque hay pocos estudios publicados en la actualidad sobre el tiempo en que se presenta síndrome de abstinencia, se encontró una diferencia en cuanto a los días, ya que los estudios reportan sintomatología a los 5 días de tener sedación en comparación con el promedio de 20 días del estudio realizado. Los estudios reportados analizaron la sedación y analgesia con midazolam y fentanyl, así como la dosis total acumulada, lo cual puede explicar dichas diferencias ya que como se ha reportado la administración continua de Fentanilo suele producir rápidamente tolerancia, especialmente si se emplean dosis altas, o cuanto más pequeño es el niño precisando una administración doble, triple, cuádruple de la inicial en pocos días.²⁰

Las interacciones que se han reportado con las benzodiacepinas son relativamente benignas en mayoría de los casos. En clínica se han encontrado interacciones importantes como los son con anticonvulsivos; se han descrito tanto elevaciones como disminuciones de los anticonvulsivos por la adición de una benzodiacepina. Siempre que sea posible deben determinarse los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes cuando se asocien a benzodiacepinas.

¹⁹ F. Fernández-Carrión et al Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. Med Intensiva. 2013;37(2):67-74

²⁰ Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Sedación prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos. Med Intensiva. 2008;32 Suppl 1:19---30.

8. CONCLUSIONES

La sedoanalgesia es un componente clave del tratamiento de muchos pacientes críticos, especialmente en los que requieren ventilación mecánica, siendo útil para mejorar su bienestar, reducir la ansiedad y facilitar determinados procedimientos. Sin embargo, el uso inadecuado de los sedantes conlleva un riesgo de producir efectos adversos potencialmente graves. Por un lado, una sedoanalgesia insuficiente puede conducir a agitación grave que precipite isquemia miocárdica, mala adaptación al ventilador, auto-extubación o auto-retirada de catéteres, asociándose a un aumento de estancia en el servicio de terapia intensiva, un incremento en los costes, una mayor morbilidad e incluso mortalidad. Por otro lado, una sedación excesiva aumenta la duración de la VM, la estancia en las unidades de terapia intensiva incrementa el riesgo de complicaciones como la neumonía asociada a la VM o alteraciones neuromusculares, provoca la mayor realización de pruebas diagnósticas neurológicas con el consiguiente riesgo y coste, una mayor incidencia de alteraciones cognitivas e incluso mortalidad

Para prevenir los efectos deletéreos de la infrasedación o la sobrededación, la administración de sedantes y analgésicos debe hacerse mediante protocolo de actuación, precisando un objetivo claro de sedoanalgesia, según la situación del paciente, definido al inicio del tratamiento y revisado de forma periódica para que de manera indirecta se reduzca la duración de ventilación mecánica y la estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208–e1225
2. J. Zalieckas, C. Weldon / *Seminars in Pediatric Surgery* 24 (2015) 37–46
3. Deeter KH, King MA, Ridling D, Irby GL, Lynn AM, Zimmerman JJ. Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. *CritCare Med*. 2011;39(4):683–688.
4. I. Blot et al. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient *Advanced Drug Delivery Reviews* 77 (2014) 3–11.
5. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (V): Analgesia y sedación en cuidados intensivos pediátricos *AnEspPediatr* 1998;49:193-208.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992; 89: 1110-5.
7. Donoso A. et al. Shock septic en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84 (5): 484-498
8. Carrascosa A, Sauleda J, Iglesias J et al: Pautas de sedo-analgesia y relajación en el postoperatorio de cirugía cardíaca pediátrica. *Medicina Intensiva* 1994; 18:62-65.
9. Bauchner H, May A y Coates E: Use of analgesic agents for invasive procedures in pediatric and neonatal intensive care units. *J Pediatr* 1992; 121:647-649.
10. Hariharan et al. *Sedation and Analgesia in Critical Care. J Anesth Crit Care Open Access* 2017, 7(3): 00262
11. Lorenzo-Velazquez, B. et al. *Farmacología básica y clínica*. 18 ed. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana 2008.
12. Romero Carlos, Bruhn Alejandro y de La Fuente René. Sedación y analgesia en sepsis. *Revista Chilena de Medicina Intensiva*. 2006; vol 21 (4): 236
13. Raúl Bustos B, Claudia Fuentes S. Correlación entre el análisis biespectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Chil Pediatr* 2007; 78 (6): 592-598.
14. Franck Linda S. et al The Withdrawal Assessment Tool - Version 1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. Author manuscript; available in PMC 2009 November 10.

15. Delgado Ochoa Martha Azucena. Uso de Midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica. Medigraphic Vol. IX , Número 1, Abril 2007.
16. Carrillo- Esper Raúl et al. Anestésicos en sepsis. Conceptos actuales. Medigraphic Volumen 39, No. 2, abril-junio 2016
17. Tristst A, Nestmann G, Orawa H: Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study. Critical Care 2005; 9: 9-17.
18. F. Fernández-Carrión et al Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. Med Intensiva. 2013;37(2):67-74
19. Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Sedación prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos. Med Intensiva. 2008;32 Suppl 1:19-30
20. Rima Abdouni, PharmD Impact of a Standardized Treatment Guideline for Pediatric Iatrogenic Opioid Dependence: A Quality Improvement Initiative. J Pediatr Pharmacol Ther 2016;21(1):54–63
21. Marta Vázquez, Pietro Fagiolino, Cecilia Maldonado, Manuel Ibarra and Anna Boronat (2012). Impact of Severe Sepsis or Septic Shock on Drug Response, Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer, Dr Ricardo Fernandez (Ed.), ISBN: 978-953-307-950-9, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/severe-sepsis-and-septishockunderstanding-a-serious-killer/impact-ofsevere-sepsis-or-septic-shock-on-drug-response>
22. C. Manzardo et al. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(7):e15–e30
23. Roxana Patricia De las Salas-Martínez, Elizabeth Villarreal-Cantillo Interacciones en el uso de antiácidos, protectores de la mucosa y antiseoretos gástrico. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2013; 29 (3): 441-457
24. J. Plaza et al. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. Rev Med Chile 2010; 138: 452-460

