

Boletín de la SPAO



Vol. 12, N.º 01, 2022

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL



Boletín de la SPAO

(ISSN: 1988-3420)

Órgano de expresión de la Sociedad de
Pediatría de Andalucía Oriental

Editores Jefe

Julio Romero Gonzalez
Javier Diez-delgado Rubio

Editor Asociado

Jose Antonio Hurtado Suazo

Director honorífico

Gabriel Galdó Muñoz

Consejo editorial

Gabriel Galdó Muñoz
Carlos Ruiz Cosano
María José Miras Baldo
Eduardo Narbona López
José Antonio Hurtado
Carlos Roca Ruiz
Juan Manuel Fernández García
Emilio José García García
José María Gómez Vida
Francisco Giménez Sánchez
Francisco Javier Garrido Torrecillas
Julio Ramos Lizana
José Miguel Ramón Salguero
Enrique Blanca
Antonio Jerez Calero
Pilar Azcón González de Aguilar
José Maldonado Lozano
Carlos Trillo Belizón
María del Mar Vázquez del Rey
Antonio Bonillo Perales
Adulfo Sánchez Marengo
Carlos Jiménez Álvarez
Ana Martínez-Cañabate Burgos
Francisco Girón Caro
José Murcia García
Emilio del Moral Romero
María Angeles Vázquez López
Victor Bolivar Galiano

Almería, España
Paraje de Torrecardenas SN
contacto@spao.info

Normas de Publicación en

[http://www.spao.info/Boletin/
normaspublicacion.php](http://www.spao.info/Boletin/normaspublicacion.php)

Publicación trimestral

2-12

Sedación paliativa en pediatría

O. Escobosa Sánchez, A. Blanco Molina, F Pascual Gázquez

13-27

Encefalopatía hipóxico-isquémica. Optimización del tratamiento y áreas de incertidumbre

Rodríguez Lucenilla M.I., Martínez Espinosa G., Fernández Pérez J.

28-38

Síndrome de abstinencia en pediatría. Revisión de la literatura

Ángela Ruiz Frías, Moisés Leiva Carmona,
M^a Dolores Calvo Bonachera, Manuel González-Ripoll Garzón,
Fco Javier Diez Delgado, Antonio Bonillo Perales

39-49

Inestabilidad hemodinámica en pediatría Parte I

Laura Vera las Heras, Marina de la Vega de Carranza,
Noelia Moreno Toro.



© People photo created by prostooleh - <https://www.freepik.com>

Sedación paliativa en pediatría

O. Escobosa Sánchez
A. Blanco Molina
F Pascual Gázquez



Unidad de hospitalización a domicilio y cuidados paliativos
pediátricos. UGC pediatría y cirugía pediátrica.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

INTRODUCCIÓN

Los cuidados paliativos pediátricos son una disciplina relativamente joven que va creciendo con fuerza a nivel global, y de forma paralela en nuestro país.

Han nacido con el objetivo de proporcionar una atención integral al paciente y a la familia de aquellos niños o adolescentes con enfermedades que acortan ó limitan sus vidas. Según la Association for Children in Life Threatening or Terminal Conditions and their families (ACT), los cuidados paliativos para niños y jóvenes son un enfoque activo y total en el cuidado, desde el momento en que se diagnostica o identifica esta situación, a lo largo de la vida y la muerte del niño y más allá. (1)

Este tipo de atención holística al niño enfermo y su familia implica varios aspectos esenciales en la vida humana, el plano físico (control de síntomas), psicológico, social y espiritual. Los cuidados paliativos en pediatría deben comenzar en el momento del diagnóstico de una enfermedad que amenaza o limita la vida de un niño o adolescente y continuarán durante toda la evolución de la enfermedad hasta el momento del fallecimiento, así como el seguimiento posterior al duelo en la familia. (2)

Para poder ofrecer una atención de calidad y de acuerdo con los estándares para cuidados paliativos pediátricos en Europa, establecidos en 2007 por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) (3), se están creando en España unidades multidisciplinares exclusivamente pediátricas, integradas por profesionales esenciales en este tipo de atención: pediatras y enfermeros pediátricos con formación en cuidados paliativos, psicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales, voluntariado, etc.

Los cuidados paliativos afirman la vida y consideran la muerte como un proceso natural y que forma

parte de la misma: ni la aceleran ni la retrasan. Se administran para mantener la mejor calidad de vida posible al paciente hasta su muerte. (4)

SEDACIÓN PALIATIVA. DEFINICIONES

La sedación paliativa, según la definición de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) (5), se entiende como la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la conciencia en un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para paliar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito y delegado.

Podemos destacar tres aspectos clave en la definición de la sedación paliativa:

1. La indicación cuando se presente un síntoma refractario

Conviene definir el síntoma refractario y diferenciarlo del síntoma difícil, ya que solo en el primer caso estará indicada la sedación paliativa.

Síntoma refractario (5,6): Aquel que no puede ser controlado con los tratamientos disponibles, aplicados por médicos expertos, en un plazo de tiempo razonable. Incluye tanto el sufrimiento físico y/o el psicológico.

Síntoma difícil (5): aquel que para su adecuado control precisa de una intervención terapéutica intensiva, más allá de los medios habituales, tanto desde el punto de vista farmacológico, instrumental y/o psicológico.

En caso de incertidumbre acerca de la refractariedad de un síntoma o de la competencia del enfermo, se recomienda consultarlo con un equipo experto. (7)

2. La disminución del nivel de conciencia

Existen diferentes tipos de sedación, en función del objetivo que pretendamos con ella, la temporalidad y la intensidad de la misma (5):

2.1. Según el objetivo

- Primaria: disminución de la conciencia de un paciente que se busca como finalidad de una intervención terapéutica.
- Secundaria (somnolencia): disminución de conciencia es efecto secundario de la medicación.

2.2. Según la temporalidad

- Intermitente: Es aquella que permite periodos de alerta del paciente.
- Continua: La disminución del nivel de conciencia es de forma permanente .

2.3. Según la intensidad

- Superficial: Es aquella que permite la comunicación del paciente (verbal o no verbal).
- Profunda: Aquella que mantiene al paciente en estado de inconsciencia.

La sedación paliativa es una sedación primaria, puede ser superficial o profunda y continua o discontinua.

3. La necesidad de la existencia de un consentimiento

No se debe entender de forma estricta como el consentimiento informado escrito que habitualmente empleamos en la medicina convencional, para intervenciones, técnicas o ingresos. En ocasiones, debido a la particularidad de la situación clínica y psicológica en las que se debe iniciar ésta, puede ser nocivo, inadecuado.

Es suficiente con el consentimiento verbal, y se debe registrar en la historia clínica del enfermo. (8)

En el caso particular de los niños menores e incapaces, este consentimiento lo deben manifestar los padres o tutores legales. Los menores maduros deben ser informados, de acuerdo con el nivel intelectual del mismo. El equipo que atiende al paciente, deberá evaluar su nivel de madurez, y así poder informarle sobre este tema. (9) Deben primar siempre los deseos que el paciente haya manifestado para los momentos finales de su vida, si fuera el caso.

Debido a la complejidad en la toma de decisiones sobre la sedación, cuando ésta sea previsible, es recomendable trabajar con el paciente y la familia acerca de su opinión al respecto de forma anticipada, cuando se encuentre en su situación basal, antes de que llegue el momento final. (6,10)

Un término que en ocasiones se emplea y que puede llevar a confusión entre los profesionales, es el de sedación terminal. Esta expresión está en desuso, debido a que puede traer consigo un aspecto inconsciente, que actúa como factor de confusión acerca de que es la propia sedación la que acaba con la vida del paciente. Por este motivo, se prefiere emplear el término de **sedación paliativa en la agonía o sedación de últimos días**. Ésta se define como la administración deliberada de fármacos para lograr un alivio, inalcanzable con otras medidas, de un sufrimiento físico o psicológico, mediante la disminución suficientemente profunda y previsible irreversible de la conciencia en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima. (5,7)

No es fácil conocer cuando un paciente se encuentra en su momento final, lo que se denomina como agonía. Existe una serie de datos en la exploración física del paciente que nos pueden ayudar a conocer que éste se encuentra en la etapa final de su vida, como es la escala de Menten.

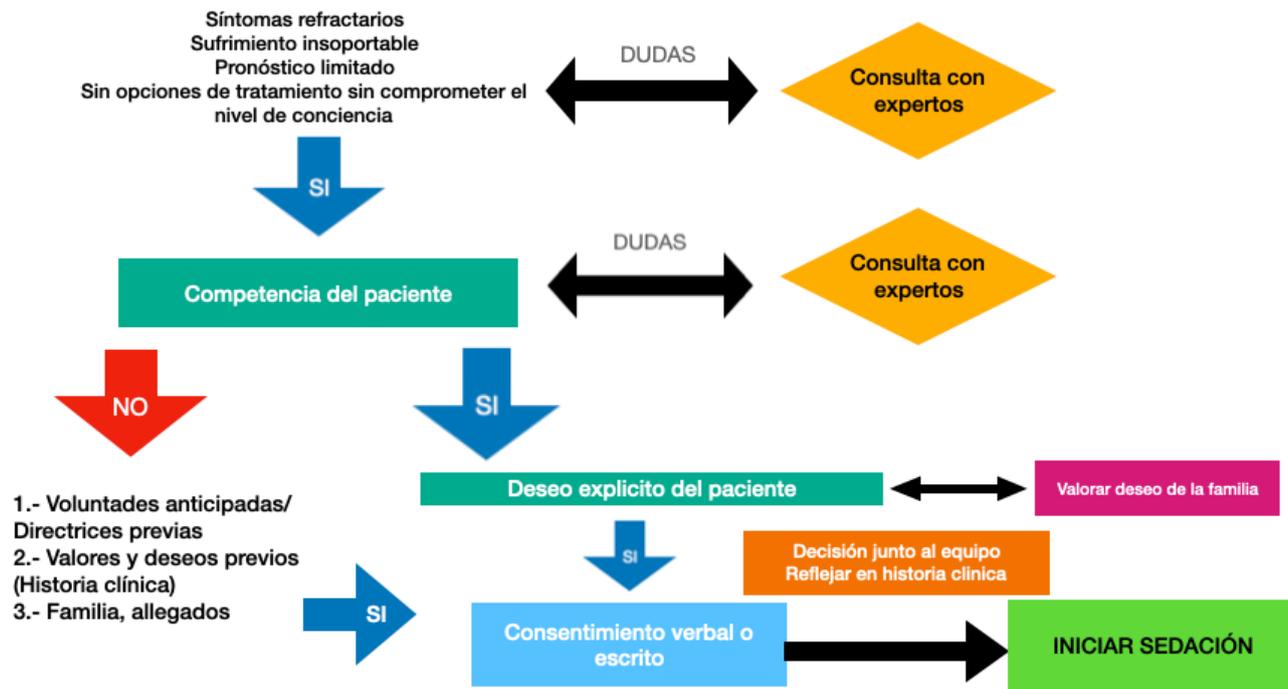


Figura 1: Diagrama de flujo para el inicio de la sedación paliativa. Adaptado de (7)

La escala de Menten identifica y mide ocho ítems en el paciente. Así, cuando aparecen cuatro o más de éstos criterios, se estima que el paciente se encuentra en una situación agónica y es muy

probable que se produzca el fallecimiento en las siguientes 96 horas. Entre 1 y 3 puntos de la escala nos encontraremos en una situación pre-agónica (8,11) (Tabla 1).

1	Nariz fría o pálida
2	Extremidades frías
3	Livideces
4	Labios cianóticos
5	Estertores pre mortem
6	Apnea (>15 segundos en 1 minuto)
7	Oliguria
8	Somnolencia (>15 horas de sueño en el día)

Tabla 1: Escala de Menten

SEDACIÓN PALIATIVA Y ÉTICA

La sedación paliativa tiene una serie de implicaciones médicas, psicosociales, legales y éticas, que se deben cuidar. (12)

Existen una serie de factores que pueden influir en la toma de decisiones de inicio de la sedación paliativa por parte del médico tratante (4):

- La confusión entre síntoma difícil y refractario. En ocasiones relacionado con la falta de formación o experiencia del médico en ese aspecto.
- Fatiga por compasión del médico. Son situaciones prolongadas, con carga emocional y que pueden acabar afectando al médico que atiende a estos pacientes y a los familiares.
- Factores religiosos/morales del propio médico, que le hagan replantearse la indicación o no de la sedación, y el momento apropiado para iniciarla.

Por todo esto, es recomendable que este tipo de decisiones sean consensuadas con un equipo multidisciplinar y con experiencia en el tema (4,13).

Los principios éticos básicos que rigen en la sedación paliativa son (8):

- Principio de beneficencia: buscar hacer el bien al paciente, tener la obligación moral de actuar en beneficio de los demás. Promover el bien o el bienestar del niño enfermo.
- Principio de no maleficencia: es el "primum non nocere". No producir daño y prevenirlo. Incluye no matar, no provocar dolor ni sufrimiento, no producir incapacidades.

Además se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Indicación y práctica adecuada. Para lo que el médico debe estar formado y actualizado en la medicina basada en la evidencia en este tema.

- Intencionalidad: el objetivo de la sedación paliativa es el alivio del sufrimiento que provoca un síntoma refractario.
- Principio de proporcionalidad, entre los síntomas que presente el enfermo y las medidas adoptadas para paliarlos.
- Principio de autonomía del paciente. Otorga al paciente capacidad de elección y rechazo de alternativas de tratamiento razonablemente indicadas. Su principal garantía es el consentimiento informado, otorgado verbalmente o por escrito, así como el registro de Voluntades Vitales Anticipadas (VVA).

La sedación paliativa está regida por el **principio del doble efecto**, en el que una acción que tenga dos o más efectos sobre el paciente, siendo al menos uno bueno y el resto malos, es moralmente permisible si cumple una serie de condiciones (4,5,12):

1. La acción que se lleva a cabo es buena o neutra.
2. La intención que tenemos es buscar el efecto bueno.
3. Debe existir proporción o equilibrio entre los efectos bueno y malo.
4. El efecto deseado y bueno debe ocurrir antes que el malo.

En el caso de la sedación paliativa, y en contra de lo que se puede llegar a pensar, no se contraponen como efectos bueno y malo la preservación de la vida frente al adelantamiento de la muerte. En este caso lo que buscamos como efecto bueno y deseado es el control del síntoma o síntomas refractarios y como efecto indeseado aparece la disminución del nivel de conciencia.

La duda respecto a que si la sedación paliativa puede acortar o no la vida, se la han planteado numerosos profesionales (4,14), y se han llegado a hacer revisiones sistemáticas acerca de ello. Los trabajos están realizados en su mayoría en adultos con

cáncer. Las principales limitaciones que presentan estos estudios son que se trata de trabajos observacionales, no existen ensayos clínicos, y las medidas empleadas no pueden ser comparables (unos aplican medias y otros medianas de días de vida), además es difícil establecer el momento en el que se inicia el momento de la comparación (generalmente se considera cuando es derivado el paciente a la unidad de cuidados paliativos). Esto último no es extrapolable a los pacientes pediátricos, que son atendidos en las unidades de cuidados paliativos pediátricos generalmente al diagnóstico de una enfermedad incurable o limitante para la vida, que no implica necesariamente su terminalidad. (poner referencias)

En cualquier caso, en estos trabajos concluyen que no existen diferencias significativas entre los pacientes sedados y los no sedados en relación con el acortamiento de los días de vida. Se trata de ganar calidad de vida a los días finales de estos enfermos, y probablemente con la sedación paliativa bien indicada, esto sea posible.

De cualquier modo, el abandono del paciente es éticamente inaceptable y debemos procurar que el equipo tratante no pierda nunca de vista los siguientes aspectos esenciales:

- La formación de los profesionales teórico-práctica actualizada
- El empleo de la medicina basada en pruebas
- Tener siempre presente que busquemos paliar cuando algo no tiene cura
- Evitar la yatrogenia
- Mantener una buena relación médico-paciente y en el caso de la pediatría, médico-paciente-familia.

Un aspecto que puede conllevar ciertas dudas morales al profesional que se plantea la sedación paliativa es la diferenciación con la eutanasia. Ambas se diferencian en tres aspectos básicos: la intencionalidad, el proceso y el resultado final (5,7,8,14), y podemos verlo de forma más sencilla en la siguiente tabla-resumen.

	SEDACIÓN PALIATIVA	EUTANASIA
INTENCIONALIDAD	Aliviar el sufrimiento refractario	Provocar la muerte para liberar el sufrimiento
PROCESO	Prescripción de fármacos ajustados a la respuesta del paciente	Prescripción de fármacos a dosis letales que garanticen una muerte rápida
RESULTADO	Alivio del sufrimiento	Muerte

Tabla 2: Diferencias entre sedación paliativa y eutanasia

INDICACIONES DE SEDACIÓN PALIATIVA

De forma general encontraremos dos situaciones en las que está indicada iniciar una sedación paliativa (5,6,7,14,15,16):

1. Ante la presencia de un síntoma refractario, como puede ser el dolor intratable, la disnea, el delirio o la agitación psicomotriz.
2. Episodios agudos con alto grado de sufrimiento: hemorragia masiva, convulsiones,

alucinaciones, obstrucción/perforación intestinal en pacientes terminales u otras.

Podemos seguir el siguiente esquema que nos ayudará a decidir el momento de iniciar la sedación paliativa y a elegir el fármaco en función del síntoma refractario que presente el paciente. Es extraído de la guía de la SECPAL, que aunque está dirigida a adultos, puede ser aplicable en pediatría, con las particularidades propias de la dosificación y manejo de fármacos propio de la infancia.

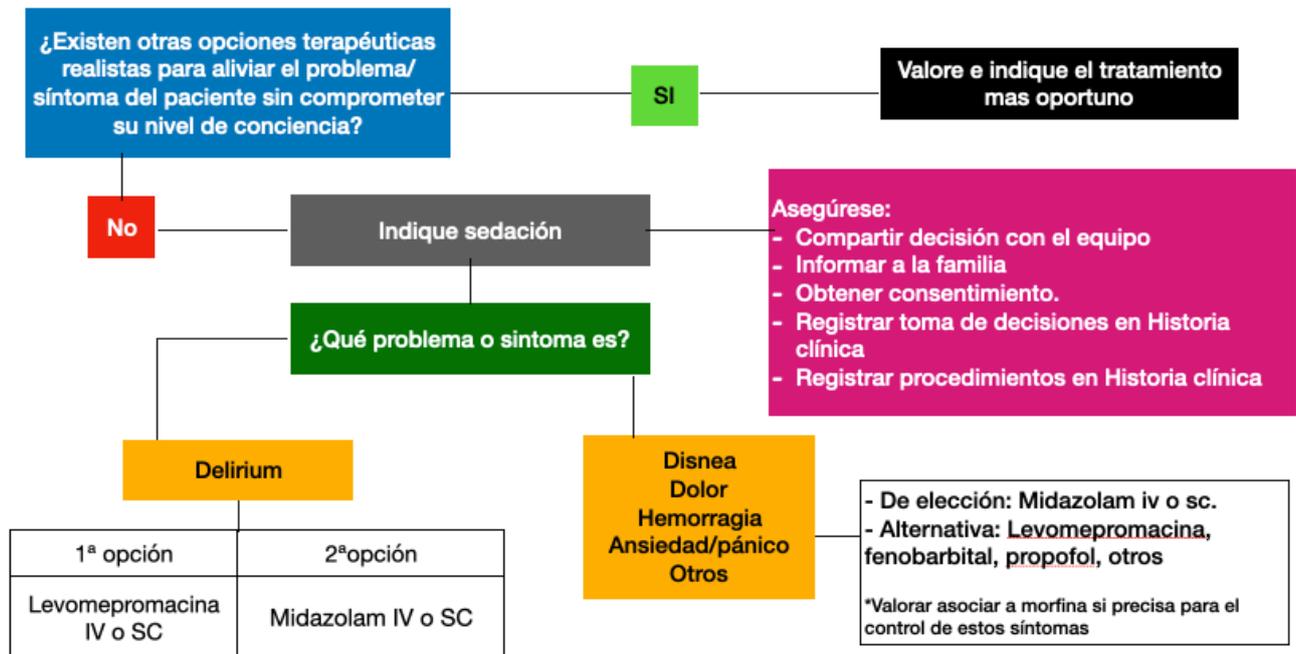


Figura 2: Toma de decisiones en sedación paliativa

FÁRMACOS (5,7,13,16,17,18)

Los fármacos más empleados de forma general son de los siguientes grupos:

1. Benzodiazepinas: *Midazolam* es el fármaco más empleado de forma general para la sedación paliativa tanto en adultos como en niños.

Se trata de una benzodiazepina de vida media muy corta con una acción farmacológica de duración breve. Presenta un efecto sedante y somnífero de intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorelajante. Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, bucal, intranasal u oral.

Administración intravenosa ó subcutánea: dosis de inducción: 0,05-0,2 mg/kg, se puede repetir si es necesario hasta alcanzar la sedación. La perfusión continua se pauta generalmente a dosis iniciales de 0.06-0.12 mg/kg/hora. Se incrementará según las necesidades. Dosis máxima recomendada por vía parenteral: 150-200 mg al día.

2. Neurolépticos: *Levomepromacina*

Fármaco perteneciente al grupo de las fenotiazinas antipsicóticas. Efecto sedante, analgésico y antiemético. Usado ampliamente en cuidados paliativos para tratar las náuseas y vómitos intratables y para el delirio y la agitación graves en los últimos días de vida.

Para el tratamiento del delirium y la sedación se emplea por vía oral, en infusión continua endovenosa o subcutánea a las siguientes dosis:

Niños de 1 a 11 años: dosis inicial de 350 µg/kg/24 horas (dosis máxima inicial 12,5 mg), aumentando si es necesario hasta 3 mg/kg/24 horas. (Máximo 75 mg/día)

Niños de 12 a 17 años: dosis inicial de 12,5 mg/24 horas aumentando si es necesario hasta 200 mg/24 horas.

3. Barbitúricos: *Fenobarbital*

Barbitúrico de acción prolongada, hipnótico, anticonvulsivo y sedante. Especialmente indicado en caso de estatus epiléptico o de irritabilidad central.

Si se administra por vía intravenosa, se emplea una dosis de inducción 1-6 mg/Kg (máximo 20 mg/Kg) en 20 minutos. Se puede repetir dosis. Y posteriormente una infusión a 1 mg/Kg/h, se puede aumentar dosis si precisa. Por vía subcutánea se emplea 2.5-5 mg/Kg en 24 horas repartido en una o dos dosis (máximo 300 mg/dosis).

4. Anestésicos: *Propofol*

Es un agente anestésico de acción corta con un comienzo de acción rápido de aproximadamente 30 segundos y una recuperación de la anestesia normalmente también rápida. Reduce el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y el metabolismo cerebral.

Dosificación para sedación: inducción: 0.25-0.5 mg/Kg (se puede repetir la dosis si es preciso), la dosis de mantenimiento es de 1-4 mg/kg/h. No se recomienda más de 24-48 horas de infusión.

Esta medicación es generalmente de uso hospitalario, en domicilio se podría administrar con personal experto en su manejo y con posibilidad de una atención continua (24 horas al día).

Estos podrían ser los fármacos más empleados en la sedación paliativa en pediatría, además se pueden utilizar otros, como loracepam, clorpromacina, haloperidol, ketamina, tiopental, pentobarbital o dexmedetomidina.

Además de estos fármacos sedantes, se emplean de forma conjunta con otros fármacos como la hioscina para tratar las secreciones bronquiales o la morfina, para controlar el dolor o la disnea.

La sedación paliativa se va a administrar tanto por vía intravenosa como subcutánea. Ambas vías son muy útiles para el manejo del paciente ya sea en el hospital como en el domicilio. La ventaja de la vía subcutánea en paliativos pediátricos es que es muy fácil de colocar y cómoda para el paciente, además la mayoría de los fármacos que se emplean en estas situaciones pueden ser administrados por vía subcutánea. Muchos pacientes (generalmente los que tienen patología oncológica) pueden contar con dispositivos venosos centrales que facilitan su manejo en esta situación.

Una vez iniciada la sedación paliativa, hay una serie de aspectos que se deben cuidar y revisar de forma periódica, independientemente de dónde se encuentre el paciente (domicilio, planta de hospitalización, unidad de cuidados intensivos) (7,17):

- Revisar periódicamente nivel de sedación, para lo que emplearemos la escala de Ramsay (tabla 3). Será anotado en la historia clínica del paciente.
- Control del síntoma refractario.
- Respuesta al estímulo (si se despierta agitado o no)
- Temperatura (si presenta hiper o hipotermia)
- Presencia de secreciones bronquiales.
- Valorar los movimientos musculares espontáneos.
- Vigilar la aparición de efectos secundarios derivados de la medicación empleada.
- Evaluar el estado emocional de la familia y anotarlo en la historia clínica.

1	Paciente agitado, ansioso o inquieto
2	Paciente cooperador, orientado y tranquilo
3	Dormido con respuesta a órdenes
4	Somnoliento con breves respuestas a la luz y el sonido
5	Dormido con respuesta sólo al dolor
6	Profundamente dormido sin respuesta ante estímulos

Tabla 3: Escala de RAMSAY

Además se deben cuidar otra serie de aspectos muy importantes durante la sedación paliativa del niño enfermo, recordando siempre mantener el nivel de dignidad humana y haciendo hincapié en aspectos básicos del cuidado, como son:

- El cuidado de mucosas: boca, ojos...
- La higiene corporal.
- Vigilar y prevenir la aparición de úlceras por presión.
- Respetar los deseos del paciente y familia. Valorar la posibilidad de la donación de órganos.
- Tener presente siempre la comunicación verbal y no verbal.
- Cuidar el ambiente que rodea al niño, para que sea lo más agradable posible: música favorita, promover el contacto físico con los suyos, cuidar las conversaciones en la habitación, procurar que éstas sean agradables para el enfermo. ...
- Permitir la despedida de sus seres queridos.

Por nuestra parte, como profesionales, siempre debemos proporcionar presencia, comprensión, privacidad y disponibilidad, tanto para el enfermo como para su familia.

Recordemos que los cuidados paliativos se centran no sólo en el niño enfermo, sino que también cuidan de su familia, más aún en estos momentos

tan difíciles. Deberíamos tener en cuenta una serie de cuidados a proporcionar a la familia durante la sedación paliativa (7), como son:

- Informar de cambios relevantes en espacios adecuados (evitar la información en los pasillos o lugares pocos íntimos).
- Facilitar la expresión de emociones y sentimientos.
- Explorar la presencia de pacto del silencio entre los familiares y con el paciente.
- Compartir los cambios en la evolución del paciente y la adecuación de medidas adoptadas en cada momento.
- Invitar a los familiares a participar en los cuidados del niño, lo que facilita el duelo posterior.
- Debemos reforzar la labor que desempeñan en todo momento los cuidadores.
- Debemos tener presente la necesidad de apoyo psicológico por parte de los familiares. No olvidar a los hermanos.
- Es de gran utilidad facilitar la información burocrática que se debe realizar post-mortem.
- Explorar las necesidades y apoyar al entorno del paciente: otros familiares, colegio, amigos, etc.

Por último, no debemos olvidar el cuidado de los profesionales que atienden a estos niños y sus familiares hasta el momento final después de una trayectoria más o menos difícil. Los profesionales pueden llegar a implicarse personalmente, dedican mucho tiempo al cuidado de estos niños, con una implicación intensa en algunos casos y se deben enfrentar a una toma de decisiones en los momentos finales, que no siempre son fáciles.

Es posible que exista burnout entre los profesionales de estos equipos, y se considera primordial la existencia del EQUIPO con mayúsculas, unido y que permita el feed-back, la comprensión de los

diferentes estados de ánimo que puedan aparecer, y si es posible, contando con la ayuda de un profesional psicólogo entre ellos.

IDEAS FINALES

La sedación paliativa es una medida que permite liberar del sufrimiento a pacientes en los que un síntoma se convierte en refractario, y que debe ser empleada en los momentos para los que existe una indicación clara.

Los profesionales que atienden a pacientes que sufren, y especialmente a aquellos en los momentos finales de sus vidas, deben ser conscientes de la importancia de cuidar en el amplio sentido de la palabra tanto a la persona enferma como a su familia.

Debemos respetar la dignidad humana del niño que va a fallecer, y procurar que sus días estén llenos de la mejor calidad de vida posible.

Cada vez son más los profesionales que demuestran sensibilidad e interés por los cuidados paliativos pediátricos. Entendemos que se debe promover la formación de calidad en aspectos poco habituales en la práctica médica diaria en pediatría, como es la sedación paliativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. A guide to the Development of children's palliative care services. Association for Children with Life- Threatening or Terminal Conditions and their Families (ACT) and the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), 1997; first edition.
2. L. Ortiz San Román, R.J. Martino Alba. Enforque paliativo en pediatría. *Pediatr Integral* 2016; XX(2): 131.e1-131.e7.
3. IMPaCCT: standards for paediatric palliative care in Europe. *Eur J Pall Care* 2007; 14(3): 109-114.

4. Casas-Martínez ML, Mora-Magaña I. ¿La sedación paliativa acorta la vida de los pacientes? *pers.bioét.* 2017; 21(2): 204-218.
5. Organización médica colegial/Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de Sedación Paliativa. OMC/SECPAL. 2012.
6. Cherny NI, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25 suppl 3:iii143-52 [cited 2019 Jun 19] <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdu238>.
7. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
8. Protocolo de Sedación Paliativa. Comité de Ética Asistencial Sevilla Sur. Red de Comités de Ética del SSPA. Abril 2012.
8. Protocolo de sedación paliativa. Comité de Ética Asistencial de Sevilla Sur. Abril 2012.
9. Boceta R, et al. El consentimiento informado en el menor maduro: comprensión y capacidad de decisión. *An Pediatr (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.011>.
10. Cherny NI, Radbruch L. The Board of the European Association for Palliative Care European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* [Internet]. 2009;23:581-93, <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216309107024>.
11. Núñez Olarte JM, López Imedio E. Sedación Paliativa y Terminal. En: Núñez Olarte JM, López Imedio E. Guía Rápida de Manejo Avanzado de Síntomas en el Paciente Terminal. Panamericana. Madrid 2007.
12. Arimany-Manso J, Torralba F, Gómez-Sancho M, Gómez-Durán EL. Aspectos éticos, médico-legales y jurídicos del proceso del final de la vida. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(5):217-22.
13. I de Noriega, M, Rigal Andrés and R. Martino Alba, Análisis descriptivo de la sedación paliativa en una Unidad de Cuidados Paliativos Pediátricos, *Anales de Pediatría*, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.01.005>.
14. Twycross R. Reflections on palliative sedation. *Palliat Care* 2019 Jan 27; 12: 1178224218823511.
15. Cherny N. Palliative sedation. En: Smith TJ, Savarese DMF, editors. UpToDate; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/palliative-sedation>.
16. Goldman A, Hain R, Liben S. Oxford textbook of palliative care for children. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. p. 500.
17. Kiman R, Wuiloud AC, Requena ML. End of life care sedation for children. *Curr Opin Support Palliat Care* 5:285-290.
18. *Pediamécum* 2105 (ISSN 2531-2464).



Encefalopatía hipóxico-isquémica. Optimización del tratamiento y áreas de incertidumbre

Rodríguez Lucenilla ,M.I.
Martínez Espinosa, G.
Fernández Pérez, J.

Unidad Neonatología HU Torrecárdenas.
Unidad Neurología Pediátrica HU Torrecárdenas.
Unidad Neurología Clínica HU Torrecárdenas

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) constituye una de las principales causas de morbilidad neonatal a nivel mundial. En torno a un 10% de los pacientes que sufren una encefalopatía hipóxico-isquémica fallecerán y entre 25-40% de los supervivientes sufrirán secuelas neurológicas como consecuencia de esta. En España se estima una incidencia de las formas moderadas severas, que son las que han demostrado tener una mayor riesgo de secuelas neurológicas, del 0.5/1000 recién nacidos vivos, cifra similar a la reportada en diferentes países de la Unión Europea.

La hipotermia moderada es el único tratamiento que ha demostrado disminuir el riesgo de muerte y/o discapacidad moderada-severa en estos pacientes. Además, para hacernos una idea de la importancia de este tratamiento, debemos señalar que el número necesario a tratar (NTT) para evitar un caso de muerte o discapacidad asociado a EHI es aproximadamente 7. En cambio, otros tratamientos de reconocida eficacia en el neonato, como por ejemplo, la administración de surfactante presenta un NTT de 25 para evitar una complicación derivada del síndrome de distres respiratorio neonatal. Desde la introducción del tratamiento con hipotermia en la primera década de este siglo, se ha estandarizado su uso y la mayoría de las unidades neonatales tienen protocolos para su aplicación dentro de los estándares publicados. Sin embargo, a lo largo de estos años son múltiples las preguntas que nos hacemos en torno al tratamiento con hipotermia. Por un lado surge la necesidad de conocer en que puntos del proceso podemos actuar para optimizar el rendimiento de la misma. Por otro la posibilidad de que pacientes que no se incluyen en los estándares habituales puedan beneficiarse del tratamiento con hipotermia, cuestión reflejada en diversos trabajos que muestran la variabilidad entre distintos centros a la

hora de incluir pacientes en lo que podríamos llamar zonas limítrofes.

Para ayudar a contestar, estas cuestiones creemos indispensable revisar la bibliografía disponible, al menos en lo que atañe a los aspectos más interesantes que rodean al tratamiento con hipotermia.

GRADACIÓN DE LA GRAVEDAD

Todos los neonatos que han sufrido un episodio de asfisia perinatal deben de ser valorados cuidadosamente en las primeras horas tras el nacimiento para establecer la presencia de disfunción neurológica, pilar fundamental para el diagnóstico de EHI. Sin embargo, una vez establecido este diagnóstico es indispensable la gradación de la gravedad, ya que únicamente las formas moderadas-severas se beneficiarán del tratamiento con hipotermia. Esta, es uno de los primeros problemas, tras la reanimación, a los que se enfrenta el neonatólogo, ya que la dificultad de la exploración neurológica del recién nacido hace que exista cierta subjetividad, a lo que hay que sumar que puede evolucionar en las primeras horas de vida. De este modo, puede haber recién nacidos que presenten cierta afectación neurológica al nacimiento con recuperación progresiva en las siguientes 1-2 horas hasta alcanzar una exploración normal y que no requieran tratamiento con hipotermia, lo que clásicamente se ha llamado depresión neonatal. Por el contrario, un recién nacido con una encefalopatía inicialmente clasificada como leve puede ir presentando un progresivo deterioro neurológico una vez el daño cerebral se haya establecido.

Para disminuir dicha subjetividad en la exploración, y de este modo las diferencias interobservador, además de ayudar a realizar una exploración neurológica reglada hay numerosas escalas de evaluación como Amiel Tison, Sarnat, García-Alix, Thompson, etc. Todas ellas valoran el estado de conciencia, el

tono muscular del recién nacido y los reflejos arcaicos de una forma u otra y todas ellas tienen un denominador común que es la importancia de la valoración del estado de conciencia del recién nacido a la hora de establecer la gravedad. Por todo esto, además de la necesidad de que los neonatólogos estén entrenados en la exploración neurológica

del recién nacido, remarcamos la importancia de la utilización de escalas de evaluación neurológica de forma seriada durante al menos la primera hora de vida y cada 2 horas hasta la decisión de incluir o no al recién nacido en el programa de hipotermia. A continuación mostraremos una de las más utilizadas en nuestro país como la de García-Alix.

Graduación EHI			Estados de conciencia		
Estadio	Variables	Características clínicas			
Leve	Alerta Tono Muscular Respuestas motoras Reactividad	Normal o embotado Alterado Normales o alteradas Hiperexcitabilidad: tremor, ↑ ROT, clono, sacudidas		Normal	Normal. Despierta espontáneamente
		Moderada	A Letargia o estupor Hipotonía Disminuidas R. Primitivos alterados	B Convulsiones	Embotado
Grave	A Estupor grave o coma Alterado Ausente o estereotipadas Convulsiones refractarias R. Primitivos ausentes				B Alteración del tronco cerebral
		Estupor	Despierta con dificultad a estímulo doloroso, vuelve rápidamente al "sueño" tras cesar estímulo		
				Coma	No despierta ante estímulos nociceptivos

García-Alix 1994

HIPOTERMIA ¿CUANTO MÁS MEJOR?

Una de las primeras cuestiones que debemos de plantearnos, es si el aumentar el tiempo de hipotermia o hacerla más profunda puede mejorar el pronóstico neurológico de los recién nacidos con encefalopatía hipoxico-isquémica. En un ensayo clínico randomizado y publicado en 2017, en el que se comparó la eficacia del tratamiento estándar (33.5°C durante 72 horas), con hipotermia más profunda (32°C), durante más tiempo (96 horas) o ambas cosas juntas y en el cual, se consiguió la

aleatorización de más de 300 pacientes que fueron seguidos de forma prospectiva, los resultados mostraron que ni el mayor tiempo de hipotermia, ni el alcanzar una temperatura menor, disminuyó la mortalidad de estos pacientes, ni mejoró su pronóstico neurológico.

Otra cuestión importante es cual es el momento óptimo para iniciar la hipotermia. Sabemos que la encefalopatía hipóxica-isquémica es una entidad tiempo dependiente por lo que debe iniciarse cuanto antes mejor. Sin embargo, como hemos

visto previamente a veces puede ser difícil la catalogación de estos pacientes y necesitar varias horas hasta determinar la necesidad de tratamiento con hipotermia, por lo que en múltiples ocasiones comenzaremos realizando una hipotermia pasiva. Sin embargo, no hay trabajos que nos digan el mejor momento para apagar el calor radiante. Una actuación práctica será apagar la cuna termina una vez tengamos establecidas una ventilación efectiva y una frecuencia cardiaca mayor de 100 latidos por minuto. Posteriormente durante las primeras 3h mantendremos al recién nacido con una temperatura de 34°C hasta la decisión de incluirlo en hipotermia activa. Si posteriormente todavía no hemos tomado dicha decisión, bajaremos la temperatura hasta 33.5°C. Debemos de destacar que los recién nacidos afícticos tienden a bajar su temperatura basal, de forma espontánea como un mecanismo fisiológico de neuroprotección. Por lo tanto aquellos pacientes con un daño neurológico severo la tendencia será a entrar en hipotermia grave < 32°C casi de forma espontánea, por lo que es fundamental el control estricto de la temperatura (cada 15 minutos, o si lo tenemos disponible, mediante serio-control). Esta cuestión es aún más relevante durante los traslados interhospitalarios.

Si bien no está claro cual es el momento más adecuado comenzar la hipotermia pasiva durante la reanimación, es de vital importancia evitar la hipotermia. Ya que su efecto deletéreo sobre el sistema nervioso central del recién nacido ha demostrado ser máximo en los primeros minutos tras el insulto isquémico.

¿ES EFICAZ LA HIPOTERMIA MÁS ALLÁ DE LAS 6 HORAS DE VIDA?

En ocasiones se nos plantea el dilema de incluir o no en hipotermia a neonatos en los que la ventana terapéutica de 6h ya ha pasado por si pudiese ser beneficioso en algún grado para el paciente. Un es-

tudio transversal realizado en Estados Unidos, mostró que hasta un tercio de las unidades neonatales iniciaban hipotermia fuera del periodo establecido de 6 horas, sin embargo los trabajos sobre el tema no son concluyentes ya que es difícil diseñar estudios con un número suficiente de pacientes, que evalúen el impacto de la hipotermia más allá de las 6h de vida.

Un trabajo publicado en 2017, donde se randomizaron 168 recién nacidos en los que no se había podido realizar hipotermia en las primeras 6h de vida e iniciaron esta terapia entre las 6 y 24h de vida, objetivó una probabilidad del 76% de que el tratamiento con hipotermia pueda disminuir el resultado de muerte o discapacidad en estos pacientes. Otro estudio prospectivo, muestra como la hipotermia iniciada entre las 6 y 12 primeras horas de vida tiene beneficios tanto a corto como a medio y a largo plazo en la EHI moderada. Ya que los niños tratados presentaron mejoría en el electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa) y menor lesión en la resonancia magnética cerebral (RM) con respecto a los controles que no recibieron hipotermia. Además también hubo menos incidencia de muerte y discapacidad en estos pacientes. Por desgracia, esta mejoría sólo se pudo constatar para los casos de encefalopatía moderada y no en los casos graves.

Por lo tanto, no podemos decir que en la actualidad tengamos una evidencia científica suficiente para aumentar la ventana terapéutica mas allá de las 6h de vida, ya que aunque los estudios publicados lo sugieran, tienen un tamaño muestral limitado. Sin embargo, se puede valorar iniciar el tratamiento con hipotermia al menos hasta las 12h de vida, sobre todo si se trata de casos moderados y, más aún, cuando se haya iniciado hipotermia pasiva. Aún así, es fundamental informar a los padres que aunque los resultados pueden ser beneficiosos, dicho beneficio no es tan claro como en los casos en los que se inicia la hipotermia antes de las 6h.

PREMATURIDAD E HIPOTERMIA

Existen pocos trabajos en la bibliografía que evalúen la hipotermia en recién nacidos pretérmino. Aunque no es infrecuente encontrarnos en la práctica clínica habitual con prematuros que han padecido un evento asfíctico y presentan síntomas de encefalopatía, por lo que la pregunta de si estos pacientes se beneficiarían de la hipotermia parece pertinente, sobre todo en el caso de los prematuros límite. Varios estudios observacionales retrospectivos muestran que la hipotermia en prematuros límites (33-35 sg) es factible y relativamente segura. Aunque estos trabajos señalan que las complicaciones en este grupo de pacientes se presentan con mayor frecuencia como por ejemplo, la hiperglucemia, trombopenia, etc, estas pueden ser asumibles y tratables en la mayoría de los casos. Con respecto al pronóstico neurológico uno de estos trabajos mostró que el 50% de estos pacientes tuvieron una buena evolución.

Por desgracia, no existen estudios randomizados que comparen el beneficio sobre un grupo control, sin embargo son numerosas las unidades que incluyen a estos pacientes en hipotermia, ya que estudios en animales de experimentación han demostrado que podría ser beneficiosa. En la actualidad hay en marcha un ensayo clínico randomizado en prematuros entre 33-35 semanas de gestación (*Preemie Hypothermia for Neonatal Encephalopathy* (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01793129>) que esperamos de respuesta a esta cuestión. Hasta entonces, debemos de ser cautos y aunque podamos incluir prematuros límite de forma individualizada, siempre deberemos de valorar el riesgo/beneficio, informar a la familia y estar especialmente atentos a las complicaciones, pudiendo marcar la temperatura objetivo en 34°C, como estrategia para intentar minimizar complicaciones.

¿ADMINISTRAR HIPOTERMIA A LOS RECIÉN NACIDOS CON ENCEFALOPATÍA LEVE PRESENTA BENEFICIOS?

Históricamente se ha asumido que aquellos pacientes con EHI leve no presentaban alteraciones significativas en el neurodesarrollo, por lo que no están incluidos de forma estandarizada en los protocolos de hipotermia. Esta cuestión está actualmente en revisión ya que publicaciones recientes señalan que las formas leves de EHI también tienen impacto en el neurodesarrollo. Un estudio de cohortes multicéntrico donde se incluyeron 471 recién nacidos que fueron seguidos durante al menos 2 años, determinó que los pacientes con EHI leve tenían menor puntuación en la escala Bayley, que sus controles sin encefalopatía aunque esta diferencia era pequeña. Otros trabajos observacionales mostraron como hasta el 16% de los pacientes con EHI leve presentaron alteraciones moderadas en el desarrollo psicomotor o que hasta un 20% mostraron daño neurológico en la neuroimagen. Por otra parte, varios trabajos retrospectivos con un número limitado de pacientes y publicados en 2019 concluyeron que aquellos pacientes con EHI leve tratados con hipotermia presentaron menos lesiones en la RM cerebral, aunque a costa de un mayor tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria, además los scores neurológicos a los 18-22 meses se igualaron a los de sus controles sanos.

Todos estos trabajos a pesar de presentar deficiencias metodológicas, como importantes pérdidas durante el seguimiento y tamaños de muestra pequeños, sugieren afectación en el neurodesarrollo de los pacientes con EHI leve, eso asociado a la dificultad que en ocasiones representa la gradación de la encefalopatía, se traduce en que un número importante de pacientes con EHI reciben tratamiento con hipotermia. Así, un reciente metaanálisis mostró que hasta el 22% de los pacientes en tratamiento con hipotermia estaban cla-

sificados como EHI leve. Otro estudio trasversal publicado en 2017 realizado en Reino Unido resaltó que hasta un 75% de las unidades neonatales entrevistadas ofrecían hipotermia en los casos leves.

A pesar de lo expuesto anteriormente, no hay trabajos de alta calidad científica que demuestren un claro beneficio a la hora de tratar a los recién nacidos con EHI leve, por tanto, no debemos incluir de forma estandarizada a estos pacientes en hipotermia. Sin embargo, el debate sigue abierto siendo necesarios ensayos clínicos randomizados, correctamente diseñados y con un número suficiente de pacientes para poder resolver este debate. No obstante, en los casos en los que haya una duda razonable a la hora de clasificar la encefalopatía y siempre valorando el riesgo beneficio, no debemos ser excesivamente restrictivos a la hora de indicar el tratamiento con hipotermia, sobre todo en los casos en los que se cuente con menor experiencia y no se pueda interconsultar con un especialista en neurología neonatal.

NEUROMONITORIZACIÓN

En la actualidad los dos únicos sistemas que tenemos para monitorizar de forma continua la función cerebral son el electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa) y la medición de la saturación regional de oxígeno (NIRS). En este apartado, analizaremos su papel en el manejo de los pacientes afectados de EHI.

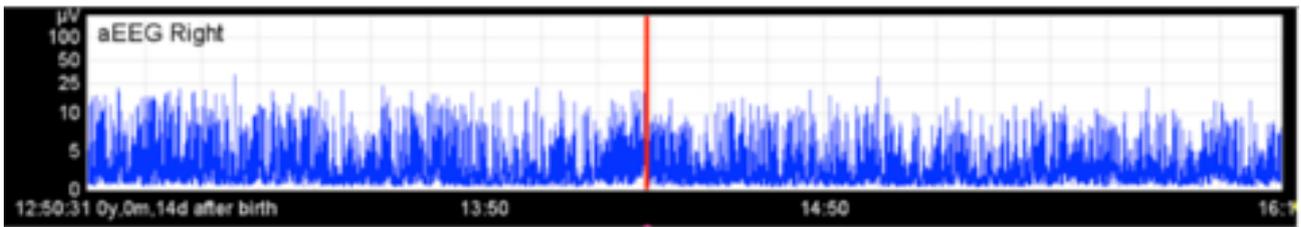
El EEGa nos va a ser de gran ayuda en múltiples ocasiones:

1. A la hora de tomar la decisión de iniciar la hipotermia en un paciente, sobre todo en aquellos casos que más dudas nos generan como pacientes letárgicos o que han recibido medicación previa. Sin embargo, el EEGa no puede ser tomado como único parámetro para incluir al paciente en hipotermia. Se trata de una

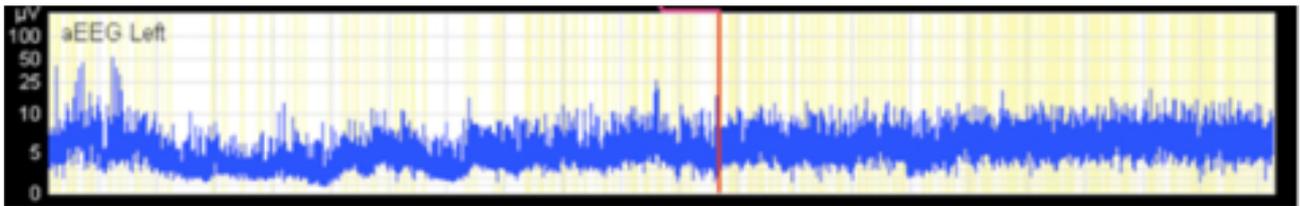
herramienta más que unida a la exploración física, que será siempre mandatoria, nos ayuda a tomar decisiones en este sentido. Esto se debe a que un EEGa con cambios leves no excluye al 100% la posibilidad de daño neurológico severo. Además un patrón de mal pronóstico, como brote supresión en las primeras 6 horas de vida, tiene una alta sensibilidad pero muy baja especificidad para la predicción de daño neurológico.

2. En la era pre-hipotermia el EEGa realizado a las 24h de vida tenía un importante valor pronóstico. Esto ha cambiado con la hipotermia y diversos metanálisis que determinan que el valor pronóstico del EEGa es limitado en las primeras 24h. El momento óptimo donde obtendremos mayor sensibilidad y especificidad es en torno a las 48h de vida donde el EEGa presenta un valor predictivo positivo en torno al 85-90%, aunque a partir de las 36h este puede ser valorable. Los patrones que mejor se relacionan con la probabilidad de muerte y/o daño cerebral son brote supresión, bajo voltaje y plano. Algunos estudios indican que el patrón brote supresión se relaciona con daño cerebral moderado-severo y el patrón plano con mayor riesgo de muerte. Sin embargo, el EEGa no debe de ser considerado de forma aislada, sobre todo a la hora de tomar decisiones como la adecuación de esfuerzo terapéutico, y siempre debe valorarse junto con la historia clínica del paciente, la exploración neurológica y los resultados de la neuroimagen.
3. Otra importante aplicación del EEGa es la mejora en la detección de las crisis epilépticas así como la valoración de la respuesta al tratamiento. Sin embargo en una proporción importante de pacientes, el EEGa no se valora a tiempo real por escasa formación del personal para detectar cambios y avisar al neonatólogo por lo que es indispensable mejorarla para optimizar el rendimiento del mismo.

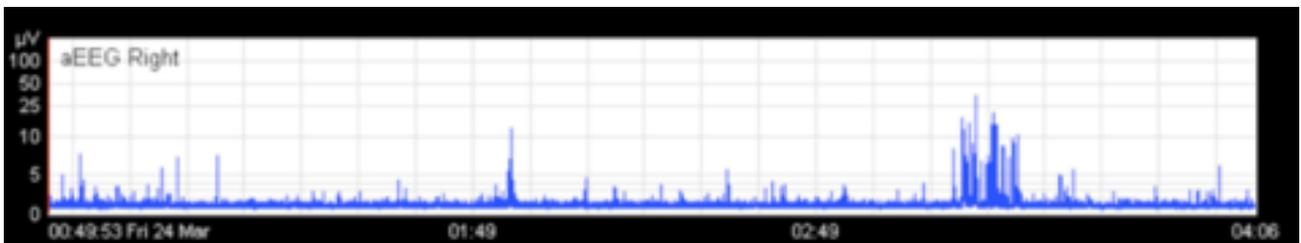
Patrón brote supresión



Patrón continuo de bajo voltaje



Patrón plano



Con respecto al NIRS diversos trabajos han estudiado las tendencias de la saturación regional de oxígeno en los recién nacidos con EHI y su correlación con la afectación neurológica posterior. Sin embargo, los resultados obtenidos no son consistentes en los diferentes trabajos publicados, por lo que en la ac-

tualidad el NIRS tiene un valor limitado a la hora de predecir pronóstico neurológico. Únicamente en el caso donde el NIRS se sitúe por encima del 90% de forma continua y con menos de un 5% de variabilidad, podremos decir que este patrón se correlaciona con un resultado neurológico adverso.

CRISIS EPILEPTICAS (CE)

El EEGa ha supuesto una mejoría en el reconocimiento de las crisis epilépticas ya que incluso para observadores entrenados, la mayoría de éstas no son fáciles de reconocer y además pueden ser confundidas con movimientos "benignos", sin embargo la interpretación del mismo en ocasiones no es sencilla.

Con respecto al tratamiento de las CE, el fenobarbital sigue siendo el fármaco más utilizado como primera línea de tratamiento y el que mayor evidencia científica ha demostrado. Otros como el levetiracetam también puede ser validos para el tratamiento de las CE en estos pacientes, aunque no han demostrado superioridad con respecto al fenobarbital. En cualquier caso, el tratamiento antiepiléptico debe retirarse lo antes posible una vez se hayan controlado las crisis, si puede ser, incluso antes del alta médica del paciente. Un trabajo publicado en 2017 muestra como la retirada precoz del tratamiento antiepiléptico no afecta al pronóstico posterior.

Hasta un 50% de los pacientes en tratamiento con hipotermia presentan crisis únicamente con correlato eléctrico. En la actualidad no hay evidencia científica que demuestre que el tratamiento de las crisis eléctricas tenga beneficio sobre el pronóstico neurológico a largo plazo.

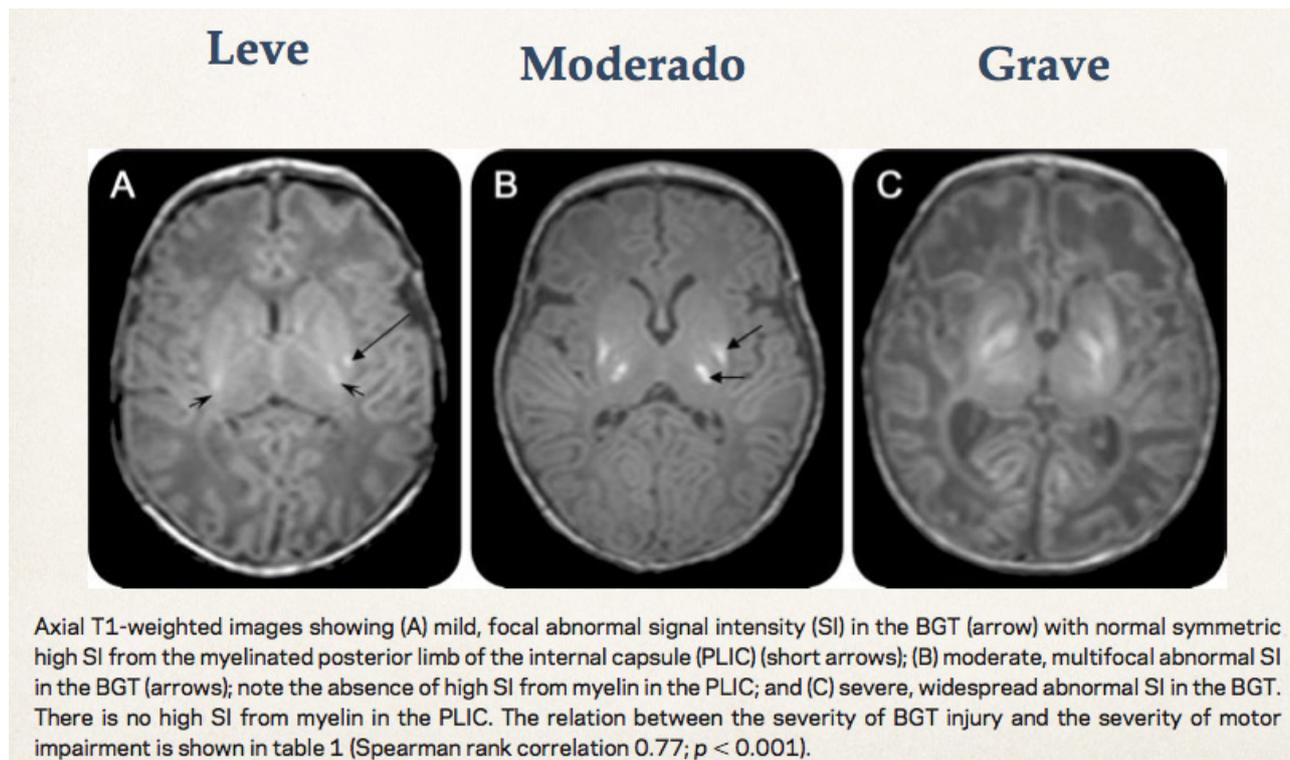
Aunque, algunos estudios sugieren que las crisis eléctricas pueden agravar el daño cerebral la evidencia es escasa. Uno de los trabajos más importantes sobre el tema, un ensayo clínico randomizado con un número limitado de pacientes (n=69), sugiere que a mayor carga epiléptica, es decir, a mayor tiempo de descargas eléctricas, el pronóstico neurológico y las alteraciones en la resonancia empeoran, apoyando así el tratamiento. En la práctica clínica la variabilidad en el tratamiento de estos pacientes es muy alta, aun-

que la mayoría de los centros prefieren tratarlos. Sin embargo, un estudio multicéntrico publicado en 2017, muestra que aunque en la mayoría de los centros se tratan las crisis eléctricas, si estas no ceden tras una primera dosis de fenobarbital, más del 75% de los neonatólogos no repiten dosis ni pasan al segundo escalón terapéutico si la crisis no tiene correlato clínico. Otro estudio observacional multicéntrico publicado en 2019 y realizado en Europa, muestra que hasta en un 20% de los casos en los que el paciente únicamente había presentado crisis eléctricas, estas no se trataron.

En nuestra unidad por el momento y hasta que haya más evidencia científica que muestre el beneficio del tratamiento de las crisis eléctricas, no recomendamos el tratamiento de las mismas, al menos de forma rutinaria. Aunque se puede valorarse en aquellas crisis muy frecuentes o en caso de estatus eléctrico, siempre teniendo en cuenta los efectos secundarios de un tratamiento antiepiléptico agresivo.

NEUROIMAGEN

La resonancia magnética cerebral es la prueba de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones en la encefalopatía hipóxico-isquémica. Además nos va a ayudar a predecir el pronóstico neurológico de estos pacientes. La mayoría de los trabajos, señalan la lesión en los ganglios de la base como la que mejor se correlaciona con un pronóstico neurológico adverso, de este modo, una lesión grave a este nivel se relaciona con una probabilidad del 98% de desarrollar parálisis cerebral grave. Por otro lado, las lesiones en el brazo posterior de la cápsula interna son uno de los mejores predictores de afectación motora a los 2 años de vida, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 77%.



Martínez-Biarge M. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology*. 2011.

Otra cuestión importante es el momento óptimo de realización de la resonancia y cuales son las secuencias que ofrecen mayor rendimiento. Si utilizamos las secuencias clásicas como T1 y T2 para evaluar el daño neurológico, el momento para la realización de la RM cerebral será a las dos semanas de vida. Aunque estas secuencias son importantes, ya que nos ayudan a descartar otro tipo de patologías que simulen una EHI, las nuevas secuencias de difusión como el ADC y DWI han mostrado mayor sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones isquémicas. Si utilizamos estas, el mejor momento para la realización de la RM está aproximadamente a la semana de vida (3-10 días). Tanto su realización demasiado precoz, en las primeras 24h de vida, como más allá de los 10-12 días, puede llevar a infraestimar el daño neuro-

lógico. En los últimos años, la espectroscopia está tomando mayor importancia en esta patología. Un estudio publicado en 2018, con un número limitado de pacientes, determinó que realizada en los primeros 4 días de vida los picos de minosyl/NAA y NAA/Cr son unos de los mejores predictores independientes de daño cerebral, aunque se precisa de más estudios para poder estandarizar protocolos.

Con respecto a otras pruebas de neuroimagen debemos de reconocer la importancia de la ecografía cerebral como la primera prueba a realizar. Aunque tiene sus limitaciones, se puede realizar en cualquier momento y a pie de cama del paciente siendo de gran ayuda para valorar patología prenatal. Pero si en la era pre-hipotermia un índice de resistencia menor de 0.55 era predictor de mal pronóstico,

en los pacientes tratados con hipotermia el valor predictivo positivo del índice de resistencia es bastante menor, por lo que no debe utilizarse para valorarlo.

La tomografía cerebral actualmente está cada vez más en desuso. Únicamente estaría indicada para valorar lesiones neuroquirúrgicas y/o sangrados de forma urgente en pacientes inestables y en los que la ecografía no es diagnóstica, ya que esta disponible las 24h sin precisar sedación. En cambio uno de sus principales handicaps es la radicación.

En resumen, cada centro dependiendo de su disponibilidad debe consensuar que pruebas y en que momento realizarlas conociendo la información que nos aporta cada una y en el caso de la RM cerebral es de vital importancia anotar cuando fue se presentó el evento hipóxico para ayudar al especialista a valorar las lesiones encontradas en las distintas secuencias.

SEDACIÓN

La hipotermia genera estrés y dolor no solo por la misma hipotermia, si no también por los procedimientos a los que el recién nacido se ve sometido durante el tratamiento (sondaje vesical, ventilación mecánica, vía central, etc). Por todo esto hay cierto consenso en administrar sedo-analgésia a estos pacientes. A pesar de esto, son pocos los trabajos que estudien el tema indicando cual es el fármaco más adecuado y su posible efecto neuroprotector. En la mayoría de las unidades neonatales el fentanilo es el fármaco de elección, sin embargo la dosis óptima también está por determinar ya que la eliminación del mismo puede estar enlentecida, más aún cuando se utiliza en politerapia. Por consiguiente, se recomienda comenzar con dosis inferiores a las habituales e ir titulando el fármaco hasta alcanzar una adecuada sedo-analgésia.

Recientemente algunos trabajos sugieren que el tratamiento con dexmetomidina, es seguro y además en algunos casos evita la politerapia. Pero debemos de ser cautos con su uso ya que mientras que algunos estudios pre-clínicos sugieren cierto efecto neuroprotector, otros sugieren que los cambios hemodinámicos, que en ocasiones genera el tratamiento con dexmetomidina, pueden ser contraproducentes para mantener un adecuada perfusión cerebral.

Toda esta falta de evidencia hace que la sedo-analgésia en estos pacientes no esté del todo estandarizada. Un estudio realizado mediante encuesta clínica a 57 unidades neonatales españolas mostró que hasta en un 30% de los centros no se administraba ningún tipo de sedo-analgésia durante el tratamiento con hipotermia. Aunque sean necesarios trabajos que determinen el fármaco y la dosis óptima es un imperativo ético aliviar el dolor y el estrés de los recién nacidos sometidos a hipotermia, para ello hasta la fecha el fármaco más ampliamente estudiado es el fentanilo.

NUTRICIÓN

Otro aspecto donde no hay consenso es en el manejo nutricional de estos pacientes, esto se pone de manifiesto en la gran heterogeneidad entre las distintas unidades. Por ejemplo, en España casi el 70% de las unidades dejan a dieta a los recién nacidos sometidos a hipotermia. Otro trabajo realizado en Reino Unido, mostró como sólo el 30% de las unidades protocolizaba la nutrición en estos pacientes. En este sentido hay una especial preocupación por el daño intestinal provocado por el evento hipóxico que puede llevar al aumento del riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) y/o sangrado intestinal en una proporción que oscila entre el 0.7 y el 3.4%. Muchas unidades comienzan con nutrición parenteral para optimizar la nutrición de estos pacientes, hecho que puede aumentar el

riesgo de sepsis además de retrasar la introducción de la nutrición enteral completa y en muchos casos el alta hospitalaria.

En la actualidad, no existen ensayos clínicos bien diseñados que determinen cual es la mejor estrategia nutricional a seguir en estos pacientes. Los datos que tenemos provienen de estudios retrospectivos y con un escaso número de muestra. Uno de los más recientes muestra cómo la administración de nutrición enteral trófica en pacientes tratados con hipotermia es segura, no aumentando el riesgo de enterocolitis ni los marcadores sistémicos de inflamación sobre todo en el caso de la lactancia materna. Actualmente se está llevando a cabo un estudio observacional retrospectivo que incluye 7200 pacientes en tratamiento con hipotermia y que esperamos arroje más luz a esta cuestión.

Pero con la evidencia científica disponible y las limitaciones ya comentadas, podemos decir que la nutrición enteral en pacientes tratados con hipotermia parece segura. Por lo tanto podemos valorar su inicio de forma trófica una vez pasadas 24h, y si el paciente se encuentra estable, sobre todo si se trata de lactancia materna. Los aumentos se harán de forma progresiva según la tolerancia del recién nacido.

FUTURO

Además de todo lo expuesto, en la actualidad hay abiertas diferentes líneas de investigación para mejorar la asistencia al recién nacido con EHI.

Por un lado se están desarrollando una serie de paneles con biomarcadores de daño cerebral. El pH, el exceso de bases y el lactado en sangre de cordón sugieren la presencia de un proceso isquémico pero no son predictores de gravedad.

Actualmente hay en marcha varios estudios para identificar biomarcadores con valor pronóstico, el

desarrollo de los mismos nos permitirá tener un escore metabólico desde las primeras horas de vida, que ayude al clínico a tomar la decisión de incluir al paciente en hipotermia y darle a los padres información pronóstica precoz.

Otro aspecto importante es el desarrollo de tratamientos coadyuvantes al tratamiento con hipotermia que mejoren el pronóstico neurológico. Aunque hasta la fecha ninguna terapia ha demostrado suficiente eficacia para ser incluida de forma estandarizada en el protocolo de hipotermia, muchos de estos estudios están muy avanzados y en los próximos años tendremos respuestas claras al menos sobre algunas de las propuestas terapéuticas.

Hoy por hoy existen múltiples líneas de tratamiento en diferentes fases de desarrollo, uno de los que más resultados tenemos es el tratamiento con eritropoyetina (EPO) y sus análogos que ha demostrado su efecto neuroprotector mediante su efecto antioxidante y antiinflamatorio además de disminuir la apoptosis celular. Un reciente metaanálisis publicado en 2019 avala el efecto neuroprotector de la misma pero indica la necesidad de más estudios de mejor calidad metodología y mayor número de pacientes y que nos aclare el mejor esquema a seguir con respecto a dosis e intervalos terapéuticos.

También las células madre ejercen su efecto neuroprotector predominantemente evitando cambios inflamatorios, un ensayo clínico en fase I que incluye un pequeño número de pacientes muestra que el tratamiento es factible y relativamente seguro.

La melatonina tiene un papel importante en el desarrollo de la glía, además de presentar un buen perfil de seguridad con bajo riesgo de toxicidad, lo que representa una promesa para el tratamiento de estos pacientes aunque su eficacia no ha sido aún demostrada en un gran ensayo clínico randomizado.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que actuaría disminuyendo los radicales libres que se producen tras el daño hipóxico pero se precisan estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes para dar consistencia a esa afirmación.

Por último se ha probado el tratamiento con terapias combinadas que ejerzan su efecto en diferentes puntos del metabolismo cerebral. En la actualidad la terapia con EPO y células madre podría ser complementaria sobre todo en aquellos casos donde los pacientes se encuentran fuera de la ventana terapéutica para iniciar la hipotermia. Sin embargo son necesarios futuros estudios que confirmen el beneficio de esta asociación.

CONCLUSIÓN

Como ya hemos visto, a pesar de que la hipotermia es un tratamiento que ha demostrado ser eficaz y está estandarizado en el manejo del recién nacido con EHI, son múltiples las áreas de incertidumbre alrededor del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnaez J, Herranz-Rubia N, García-Alix A, et al. Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. *An Pediatr (Barc)*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.013>.
2. Davies A, Wassink G, Bennet L, et al. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res*. 2019. 14(10):1678-1683. doi:10.4103/1673-5374.257512.
3. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD003311. DOI: 10.1002/14651858.CD003311.pub3.
4. Juan Arnaez, Alfredo García-Alix, Gemma Arca, et al. Population-Based Study of the National Implementation of Therapeutic Hypothermia in Infants with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2017; 00 (00). DOI: 10.1089/ther.2017.0024.
5. Burnsed J, Zanelli S A. Neonatal therapeutic hypothermia outside of standard guidelines: a survey of U.S. neonatologists. *Acta Paediatrica*. 2017; 106: 1772-1779.
6. Guideline Development Group of the Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns. *Clinical Practice Guideline on Perinatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy in Newborns*. Ministry of Health, Social Services and Equality. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS); 2015. *Clinical Practice Guidelines in the Spanish NHS*.
7. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):57-67. doi:10.1001/jama.2017.7218.
8. Gulczyńska E, Gadzinowski J. Practical aspects of therapeutic hypothermia in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Questions and answers. Part I. Providing newborn care before and during transfer to the reference center. *Dev Period Med*. 2015; XIX, 3, CZ. I: 247-253.
9. Lemus-Varela ML, Sola A, Golombek SG, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII Consenso Clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *NeoReviews*. 2016;17:e554 DOI: 10.1542/neo.17-9-e554.
10. Szakmar E, Kovacs K; Meder U, et al. Feasibility and Safety of Controlled Active Hypothermia

- Treatment During Transport in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatal Intensive Care*. 2017; 18 (12): 1159-65. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001339.
11. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(16):1550-1560. doi:10.1001/jama.2017.14972.
 12. Jia W, Lei X, Dong W and Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatrics*. 2018; 18:50 <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1013-2>.
 13. Herrera TI, Laura Edwards L, Malcolm WF, et al. Outcomes of preterm infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2018; 125: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.003>.
 14. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, et al. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2017;183:37-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.019>.
 15. Finder M, Boylan GB, Twomey D, et al. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA*. 2019; doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4011.
 16. Chalak LF, Nguyen K, Prempunpong C, et al. Prospective Research in Infants with Mild Encephalopathy (PRIME) Identified in the First Six Hours of Life: Neurodevelopmental Outcomes at 18-22 Month. *Pediatr Res*. 2018 December ; 84(6): 861-868. doi:10.1038/s41390-018-0174-x.
 17. Walsh BH, Inder TE. MRI as a biomarker for mild neonatal encephalopathy. *Early Human Development*. 2018;120: 75-79.
 18. Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, et al. Current Practice of Therapeutic Hypothermia for Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Journal of Child Neurology*. 2019; 34(7) 402-409.
 19. Rao R, Trivedi S, Distler A, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Neonates with Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Therapeutic Hypothermia. *Am J Perinatol* 2019;36:1337-1343.
 20. Goswami IR, Whyte H, Wintermark P, et al. Characteristics and short-term outcomes of neonates with mild hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Perinatology* <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0551-2>.
 21. Lally PJ, Montaldo P, Oliveira V, et al. Residual brain injury after early discontinuation of cooling therapy in mild neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;**103**:F383-F387.
 22. Oliveira V, Singhvi DP, Montaldo P, et al. Therapeutic hypothermia in mild neonatal encephalopathy: a national survey of practice in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;**103**:F388-F390.
 23. Bruns, N., Blumenthal, S., Meyer, I., Klose-Verschuur, S., Felderhoff-Müser, U., Müller, H. Application of an Amplitude-integrated EEG Monitor (Cerebral Function Monitor) to Neonates. *J. Vis. Exp*. 2017; (127), e55985, doi:10.3791/55985.
 24. Han Y, Fu N, Chen W, et al. Prognostic Value of Electroencephalography in Hypothermia-Treated Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*. 2019; 93: 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.013>.

25. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, et al. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2017; 37: 684-89 .
26. Arriaga-Redondo M, Arnáez J, Benavente-Fernández I, et al. Lack of Variability in Cerebral Oximetry Tendency in Infants with Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Under Hypothermia. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2019; 00. DOI: 10.1089/ther.2018.0041.
27. Boylan GB, Kharoshankaya L, Wusthoff CJ, et al. Seizures and hypothermia: Importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2015; 20: 103- 8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.01.001>.
28. Rennie JM, de Vries LS, Blennow M, et al. Characterisation of neonatal seizures and their treatment using continuous EEG monitoring: a multicentre experience *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.2019; 104:F493-F501.
29. McNally MA, Adam L. AL. Variability in Preferred Management of Electrographic Seizures in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Neurology* 77 (2017) 37-41.
30. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2015;136: e1302 DOI: 10.1542/peds.2014-3777.
31. Barta H, Jermendy A, Kolossvary M, et al. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatrics* (2018) 18:302 <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1269-6>.
32. Zou R, Xiong T, Zhang L, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Biomarkers in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol*. 2018; 9:732. doi: 10.3389/fneur.2018.00732.
33. Lee YK, Penn A, Patel M, et al. Hypothermia-treated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: Optimal timing of quantitative ADC measurement to predict disease severity. *The Neuroradiology Journal*. 2017; 30(1): 28-35. DOI: 10.1177/1971400916678229.
34. Bano S, Chaudhary V and Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci*. 2017; 12(1): 1-6. doi: 10.4103/1817-1745.205646: 10.4103/1817-1745.205646.
35. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R, et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(11): 1491-9. doi:10.1007/s00247-017-3893-y.
36. Salas J, Aylín Tekes A, Hwang M, et al. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time. *Neonatology*. 2018; DOI: 10.1159/000487913.
37. Natarajan G, Shankara S, Laptook AR, et al. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Perinatology*. 2018; 38:1060-1067. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0126-7>.
38. Wassink G, Lear CA, Gunn KC, et al. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2015; 20: 109- 114.
39. O'Mara K, Weiss MD. Dexmedetomidine for Sedation of Neonates with HIE Undergoing Therapeutic Hypothermia: A Single-Center Experience. *Am J Perinatol Rep* 2018;8:e168-e173.

40. Battersby C, Longford N, Patel M, et al. Study protocol: optimising newborn nutrition during and after neonatal therapeutic hypothermia in the United Kingdom: observational study of routinely collected data using propensity matching. *BMJ Open*. 2018; **8**: e026739. doi:10.1136/bmjopen-2018-026739.
41. Ojha S, Dorling J, Battersby C, et al. Optimising nutrition during therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; **104**:F230-F231.
42. Chang LL, Wynn JL, Pacella MJ, et al. Enteral Feeding as an Adjunct to Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Neonatology*. 2018; **113**:347-352. DOI: 10.1159/000487848.
43. Hazeldine B, Thyagarajan B, Grant M, et al. Survey of nutritional practices during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ Paediatrics Open* 2017; **1**:e000022. doi:10.1136/bmjpo-2017-000022.
44. Nair J and Kumar VHS. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. *Children*. 2018; **5**: 99; doi:10.3390/children5070099.
45. Razak A and Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Perinat. Med*. 2019. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0360>.
46. Negro S, Benders MJN, Tataranno ML, et al. Early Prediction of Hypoxic-Ischemic Brain Injury by a New Panel of Biomarkers in a Population of Term Newborns. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7608108>.



Síndrome de abstinencia en pediatría. Revisión de la literatura

Ángela Ruiz Frías, Moisés Leiva Carmona,
María Ortiz Perez, M^a Dolores Calvo Bonachera,
Manuel González-Ripoll Garzón

Unidad de Cuidados Intensivos
Pediátricos. HU Torrecárdenas.
Almería

INTRODUCCIÓN

En numerosos pacientes pediátricos ingresados se utiliza medicación sedante o analgésica potente para tratar el dolor, la ansiedad derivadas de su patología subyacente, del propio ingreso y para conseguir la tolerancia de medidas terapéuticas difícilmente tolerables en situación normal de vigilia (ventilación no invasiva, ventilación invasiva, terapia de depuración extrarrenal, etc). Los síntomas de abstinencia a menudo son infravalorados por el profesional sanitario y por consiguiente infratratados. Este problema afecta en la mayoría de ocasiones a pacientes ingresados en áreas como oncología o cuidados intensivos.

La incidencia informada de síndrome de abstinencia iatrogénica en pacientes de UCIP que reciben benzodiazepinas oscila entre el 17% y 35%, entre 49 y 57% en pacientes con fentanilo y hasta el 77% en pacientes que reciben ambas drogas¹. En algunas series de casos publicadas en nuestro país se describe una incidencia de hasta el 50%².

La aparición de síndrome de abstinencia (SA) supone un peor pronóstico aumentando las complicaciones, la morbimortalidad y alargando el tiempo de estancia en las unidades de cuidados intensivos.

No existen hasta la fecha guías de práctica clínica en el manejo del síndrome de abstinencia pediátrico. Los protocolos existentes están basados en estudios clínicos y recomendaciones de expertos, así mismo se utilizan protocolos derivados de los protocolos de deshabitación en pacientes drogo-dependientes y de los establecidos para el manejo del síndrome de abstinencia neonatal³.

DEFINICIONES

Tolerancia: Disminución del efecto de un fármaco con el tiempo, o necesidad de aumentar la dosis para conseguir la misma eficacia clínica. La misma

concentración de fármaco en plasma produce menos efecto³.

Dependencia física: Estado de adaptación fisiológica producido por la administración repetida de un fármaco, caracterizado por la necesidad de continuar la administración del mismo para evitar el SA³.

Abstinencia: Conjunto de síntomas y signos físicos que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, una vez se ha establecido una dependencia física³.

FISIOPATOLOGÍA

La interrupción brusca o el disminución demasiado rápida de la dosis de opioides y / o benzodiazepinas en niños físicamente dependientes produce síndrome de abstinencia iatrogénica, un conjunto de signos y síntomas fisiológicos que incluye hiperirritabilidad del sistema nervioso, disregulación del sistema autónomo, disfunción gastrointestinal y anomalías motoras⁴.

El mecanismo de producción del síndrome de abstinencia difiere según el tipo de fármaco⁴.

Opioides: Se caracterizan por poseer afinidad por los receptores opioides. La Activación de los mismos se traduce en la inhibición de la neurona y en la disminución de la liberación de neurotransmisores, produciendo analgesia.

El Cese brusco del fármaco, con la menor ocupación de los receptores de modo secundario, produce un aumento de la actividad excitatoria neuronal, con activación del sistema simpático, produce la clínica del síndrome de abstinencia³.

Benzodiazepinas: Producen sedación al unirse a los receptores del neurotransmisor ácido-gamma-aminobutírico (GABA), incrementando con ello su efecto inhibitorio sobre el SNC. Su Administra-

ción prolongada conduce a una disminución de la función de los receptores, por lo que se produce una menor eficacia de una misma concentración de GABA, Y una mayor estimulación del sistema nervioso central con aumento del glutamato. Al retirar las benzodiazepinas estas adaptaciones neurológicas causan excitabilidad del sistema nervioso y la aparición de los síntomas de abstinencia³.

FACTORES DE RIESGO

Los estudios que relacionan la duración de la terapia con opioides y el SA proponen que un umbral de 5 días como predictivo de SA aunque la probabilidad de desarrollar SA para este punto de corte es del 50%, en el estudio publicado por Fernandez-Carrion et al. en 2013, se describe una incidencia de hasta el 80% en pacientes que recibieron más de 5 días de tratamiento². Una duración del tratamiento con opioides mayor de 9 días permite predecir un riesgo del 100% de desarrollar síndrome de abstinencia⁵. Algunos estudios han encontrado un porcentaje elevado de casos de síndrome de abstinencia en pacientes con perfusión de opiodes y a partir de los 3 días en población pediátrica⁴. En relación con benzodiazepinas, una duración de 5 a 10 días es también factor de riesgo⁴.

Algunos autores encontraron relaciones entre la dosis acumulada de opioide y / o benzodiazepinas, aunque a partir de estudios con tamaños muestrales pequeños⁴.

En los pacientes que requieren perfusión de midazolam superiores a 0,35 mg / kg / h es más probable el desarrollo de SA y este debe ser monitorizado de cerca al iniciar el descenso de la dosis, para diagnosticar y tratar este evento adverso, este punto de corte en la perfusión de benzodiazepinas tienen una alta sensibilidad (96,7%) y una baja especificidad (51%), el punto de corte 0,42 mg/kg/h tiene una sensibilidad del 45% y una especificidad

del 83%^{4,6}. La dosis de opioides también parece correlacionarse con la aparición de síntomas, sin embargo en los diferentes estudios los rangos de dosis que se establecen como punto de corte para establecer el aumento de riesgo de sufrir síndrome de abstinencia por opioides son muy variables, así mismo parece ser de mayor utilidad para predecir la aparición de abstinencia la duración del tiempo de tratamiento⁵.

Los pacientes con patología cerebral isquémica o convulsiones previas tienen mayor riesgo de sufrir síndrome de abstinencia⁶. Así como los pacientes menores de 6 meses de edad^{5,7}.

Entre los opiáceos, el fentanilo tiene un mayor potencial para inducir tolerancia debido a su vida media más corta y mayor afinidad por los receptores opioides. Más artículos en esta revisión informaron SA en sujetos que recibieron fentanilo que con cualquier otro opioide (9% v. 57%; p=0.01)^{5,8,9}.

El principal mecanismo de prevención del síndrome de abstinencia es un adecuado protocolo de sedoanalgesia, con monitorización de la sedación mediante escalas clínicas (COMFORT) y BIS, la reevaluación sistemática diaria de la necesidad de mantenerla y posibilidad de reducir dosis, así como la rotación de medicamentos en pacientes que precisen una administración prolongada¹⁰. Algunos autores proponen la realización de periodos ventana en los que se retira la medicación para liberar la ocupación de los receptores pero esto aumenta el riesgo de eventos adversos como extubaciones accidentales⁴.

CLÍNICA

La mayoría de trabajos publicados analizan el SA tras uso de OP, BZD o ambos conjuntamente. Una vez se suspende o disminuye la perfusión del fármaco, la clínica comienza desde horas a días, dependiendo sobre todo de la vida media del fármaco

y sus metabolitos: pocas horas en caso de vida media corta, o incluso días si son de vida media larga.

El SA a opiáceos se caracteriza fundamentalmente por³:

- Alteraciones del sistema nervioso central: irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, clonus, hipertonía, bostezos, estornudos, delirio, convulsiones, alucinaciones, y en neonatos, llanto agudo y reflejo de Moro exagerado.
- Alteraciones del sistema nervioso autónomo: taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, fiebre, sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis.
- Alteraciones gastrointestinales: intolerancia digestiva, vómitos, diarrea.

El SA a benzodiazepinas se diferencia fundamentalmente del secundario a OP en que no suele causar alteraciones gastrointestinales, pero los movimientos anormales y las convulsiones son más frecuentes. Se caracteriza por presentar ansiedad, temblores e insomnio, aunque también se han descrito llanto inconsolable, alucinaciones, taquicardia y fiebre^{11,12}.

Ya que la mayoría de centros utilizan ambos grupos de fármacos y que los síntomas generalmente se solapan, hay autores que proponen hablar de SA como fenómeno único, sin distinguir entre unos fármacos u otros^{2,10,11}.

DIAGNÓSTICO Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Dado que la clínica es inespecífica debe en primer lugar descartarse como etiología de los síntomas otra causa como compromiso respiratorio o cardiovascular, infección grave o afección del sistema nervioso central secundario a la enfermedad. Así mismo es necesario que exista una relación directa y asociación temporal entre la reducción de la dosis de fármacos, o retirada de la medicación y la apari-

ción de síntomas. También es posible la aparición de síntomas cuando se altera la absorción intestinal de medicación sedante por vía oral o cuando aparecen interacciones con otra medicación, así como cuando al convertir la medicación de vía intravenosa a vía oral, la dosis de medicación pautada es insuficiente³.

Es necesario monitorizar la aparición de síntomas en pacientes con riesgo de síndrome de abstinencia, definiendo estos factores como:

- *Pacientes con perfusión de opioides y/o benzodiazepinas con una duración mayor de 5 días⁴.*
- *Pacientes que han recibido dosis de midazolam mayor a 0,35 mg/kg/día^{4,6}.*

En cuanto a las escalas empleadas para monitorizar y diagnosticar la aparición de SA se ha descrito la utilización diferentes herramientas en la literatura: Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist, Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score, el SOS, el WAT-1 y el Neonatal Abstinence Score^{3,12}.

Escala Finnegan (Figura 1): Se encuentra validada en periodo neonatal. Dicha escala valora 21 datos con distinta puntuación según la gravedad. Se debe utilizar en los primeros 2-3 meses de vida. Es la única validada por el momento para el periodo neonatal¹³.

Escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) (Figura 2). Propuesto Para niños mayores por el grupo del Great Ormond De Londres, Evaluaron con 83 pacientes que reciben OP Y BZD Durante más de 5 días, se seleccionaron 19 síntomas que se analizaron según prevalencia e intensidad en relación a los fármacos recibidos. Al final quedaron 11 síntomas y una puntuación máxima de 12, siendo diagnóstica una puntuación de 3 o superior con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88%. Validado recientemente, presenta la desventaja de que requiere varios minutos para llevarlo a cabo, precisa estimulación incluso dolorosa del paciente, y detecta mejor los síntomas por OP Que por BZD. Validada en mayores de 4 meses¹⁴.

Escala Sophia Observation withdrawal Symptoms (SOS) (Figura 3). Tras Revisar la literatura, estudiar la ocurrencia de unos síntomas con otros y consultar a expertos, se construye una escala diagnóstica con 15 síntomas. También Se ha validado recientemente, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% para un punto de corte igual o superior a 4. Validada desde los 0 meses¹⁵.

USO DE METADONA EN PEDIATRÍA

Los datos actuales respaldan el papel del uso de metadona para el tratamiento del dolor y el confort en pacientes críticamente enfermos que requieren altas dosis y duración prolongada de la analgesia y sedación. Esta sustancia puede ayudar a reducir los requisitos generales de sedación, permitiendo una interrupción más rápida de la sedación continua y disminuir el tiempo requerido para el destete de ventilación mecánica. Sin embargo, su uso por prescriptores sin experiencia puede ser peligroso. El uso eficaz de metadona requiere una selección y monitorización apropiados del paciente basado en la farmacología de la metadona, el perfil de efectos secundarios y el potencial interacciones con otras drogas. La literatura publicada actualmente que guía el uso de metadona en pacientes críticamente enfermos es limitada^{16,17}.

CARACTERÍSTICAS DE LA METADONA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La metadona es un analgésico opioide con un propiedades únicas que lo diferencian de otros opioides.

Sus efectos son mediados centralmente a través de agonismo por el receptor μ -opioide, antagonismo en el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), e inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina. El agonismo del receptor μ representa la mayor parte de su efecto analgésico, su antagonismo en el receptor NMDA e inhibición de la recaptación

de serotonina contribuyen con efectos antinociceptivos adicionales más allá de los tradicionales opioides. El antagonismo del receptor NMDA puede contribuir beneficios al aumentar la efectividad de la metadona en el tratamiento del dolor neuropático y la prevención de respuestas desadaptativas a dolor que puede progresar a dolor crónico a través de la remodelación de las vías del dolor¹⁶.

La metadona es altamente lipofílica, lo que permite una rápida absorción y una larga duración de acción después de la administración oral. La biodisponibilidad oral de la metadona se ha informado entre el 70-80%, con el tiempo hasta concentraciones plasmáticas máximas que varían de 2.5 a 4 horas después de la administración enteral. Su metabolismo es predominantemente hepático y aunque no es necesario realizar un ajuste de la dosis en insuficiencia hepática, en estos pacientes se recomienda utilizar intervalos de administración ampliados. No es necesario realizar ajuste de dosis en técnicas de depuración extrarrenal¹⁶. En población pediátrica no se encuentran diferencias en el aclaramiento de sus metabolitos con respecto a la población adulta. El aclaramiento de la metadona se realiza a través del citocromo P 450, por lo tanto aunque en la teoría debería aparecer mayor aclaramiento de este fármaco en periodo neonatal, tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de aclaramiento de este fármaco en la población neonatal con respecto a la que se produce en niños y adolescentes¹⁸.

Tiene varios efectos secundarios potenciales únicos además de los bien establecidos en relación con otros opioides como la sedación, la depresión respiratoria y el estreñimiento. Estos efectos generalmente son menos comunes y menos severos que cuando se presentan por otros opioides. Otros efectos adversos asociados al uso de metadona incluyen náuseas, vómitos, sudoración, prurito y, rara vez, depresión respiratoria. Los efectos adversos particulares de la metadona incluyen la prolongación del intervalo QT y el desarrollo potencial

de síndrome serotoninérgico. La prolongación del QT de la metadona es resultado de un retraso en la repolarización ventricular, y puede aparecer en pacientes con riesgo de arritmias. La inhibición débil de la metadona de la recaptación de serotonina conlleva el riesgo de síndrome serotoninérgico. Estos efectos adversos son menos probable cuando la metadona es utilizada sola, por lo que el uso simultáneo de otros medicamentos que afectan la serotonina ben ser evitadas. Es necesario prestar atención a las interacciones farmacológicas ya que pueden se causa de sobredosificación, especialmente cuando se administran fármacos que interactúan con el citocromo P450 como los antifungicos azolicos, macrolidos, diltiazem y verapamil¹⁶ (Figura 4).

CONVERSIÓN DE LA DOSIS DE OPIOIDE EN METADONA PARA EL INICIO DE LA PAUTA DE DESHABITUACIÓN

Para la deshabituación se recomienda conversión de dosis equivalente de opioide intravenoso a metadona oral por su vida media más larga, esta dosis de metadona permite mantener el efecto analgosedativo del opioide intravenoso.

Paso 1.

Tomaremos como unidad referencia la morfina oral.

Dosis equianalgésica de opioides:

OPIOIDES: Potencia relativa a morfina oral			
Morfina oral	1	Codeina oral	0,1
Morfina SC - IV	2 - 3	Tramadol oral	0,2
Oxycodona oral	2	Diamorfina oral	1,5
Oxycodona SC o IV	3	Diamorfina SC o IV	3
Fentanilo transderm, IN, SC o IV	100	Bupremorfina trasderm	60
Hidromorfona oral	3,6-7,5	Metadona	Variable

Hain RDW, F. S. (2012). Pharmacological approaches to pain. 1: "By the ladder" - the WHO approach to management of pain in palliative care. *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. New York.

Ejemplo practico:

Varón de 10 kg de peso con perfusión de fentanilo a 4 mcg/kg/h durante 8 días.

Dosis equianalgésica de morfina oral:

Total de fentanilo diario 960 mcg (0,96 mg). Si el fentanilo es 100 veces mas potente que la morfina oral multiplico por 100 la dosis de fen-

tanilo para obtener la dosis de morfina oral, es decir 96 mg al dia de morfina oral.

Si estuviese utilizando morfina intravenosa a 10 mcg/kg/hora. Dosis total diaria 2400 mcg de morfina iv (2,4 mg al dia), debo multiplicar por 3 la dosis para definir la dosis de morfina oral (2,4 x 3 = 7,2 mg).

Paso 2.

Conversión de morfina oral a metadona oral (dosis equianalgesica)

Dosis total oral de morfina	Requerimiento oral estimado de metadona		
	<i>Gazelle G, Fin. PG.Methadone for the treatment of pain. Palliat. Med. 2003; 6(4).620-1</i>	<i>ROXANE LABORATORIES. INC. COLUMBUS. OH. 43216.</i>	<i>Toombs JD (2005). Americ. Family Physician. 71(7):1353-8</i>
<100 mg	3:1	20%-30%	33%
101-300 mg	5:1	10%-20%	20%
301-600 mg	10:1	8%-12%	10%
601-800 mg	12:1	5%-10%	8%
801-1000 mg	15:1	5%-10%	7%
>1000 mg	20:1	<5%	5%

En nuestro ejemplo para la dosis de metadona, tomaríamos como referencia 96 mg de morfina y calcularíamos una relación de reducción de dosis 3:1.

Partiríamos de una dosis de morfina de 32 mg, esta dosis a su vez debe ser reducida por la duración prolongada de la vida media y el efecto acumulativo de las dosis en un 30% en dosis bajas y en un 50% en dosis altas. En este caso 32 mg menos el 30% 22,4 mg de metadona al día que repartiríamos cada 8-12 horas. Resultado 7 mg de metadona cada 8 horas o 10 mg cada 12 horas.

PAUTA DE RETIRADA DE MEDICACIÓN SEDONALGESICA

Tras la segunda dosis de metadona, iniciar el descenso de perfusión de sedoanalgesia: un 20% de la dosis de la que se parte cada 12 horas hasta suspender en 3 días, si duración de perfusión previa fue de entre 5 y 8 días; o un 10% cada 12 horas hasta suspender en 5 días, si duración de perfusión previa fue de 9 o más días².

- Monitorización de SA Mediante alguna de las escalas validadas para niños: Finnegan Sólo

en menores de 2-3 meses, WAT-1 a partir de 4 meses o Sophia para cualquier edad ^{2,14,15}.

- Si aparición de clínica de SA, se administrarán rescates con morfina iv 0,1-0,2 mg/kg, si son necesarios varios rescates repetidos valorar añadir a la dosis de metadona calculando la equivalencia de los rescates ¹⁷.
- Valorar perfusión de dexmedetomidina 0,2-1,4 µg/kg/hora i.v ².
- Si existe hipertensión arterial iniciar tratamiento con clonidina dosis inicial 1 µg/kg cada 8 horas vía oral, aumentando hasta 4-5 µg/kg según evolución, también puede valorarse añadir perfusión de ketamina iv si clínica grave con mala respuesta al tratamiento ².
- Si a pesar de ir aumentando las dosis anteriores del tratamiento sustitutivo, no respuesta o agravamiento del cuadro, descenso de perfusiones más lento, un 10% cada 12 horas si perfusión entre 5 y 8 días; un 5% cada 12 horas si 9 o más días ².
- Si aparece agitación importante o alucinaciones, haloperidol vía oral, 0,01-0,05 mg/kg/día repartido cada 12 horas ².
- Si no ha aparecido SA Durante el proceso de destete, a las 24 horas de suspender totalmente las perfusiones, iniciar el descenso de metadona un 20-30% al día hasta suspender².
- Comenzaremos el descenso de benzodiacepinas de forma progresiva, disminuyendo un 30% la perfusión intravenosa, tras cada dosis de benzodiacepina oral, cuando llevemos 12 horas disminuyendo la dosis de opioides sin presentar incidencias. Se administrarán de forma alterna con la dosis de metadona diazepam 0,1 mg/kg cada 6 horas, o clorazepato dipotásico 0,2 mg/kg/día, cada 12 horas ².
- Si de nuevo aparece clínica compatible durante el descenso de metadona y benzodiacepinas, aumentar de nuevo las dosis al nivel

en que estaba asintomático, y continuar con descenso más lento ².

CONCLUSIONES

- La aparición de síndrome de abstinencia (SA) supone un peor pronóstico aumentando la morbimortalidad y alargando el tiempo de estancia en las unidades de cuidados intensivos.
- Una duración del tratamiento con opioides mayor de 7-9 días permite predecir un riesgo del 100% de desarrollar síndrome de abstinencia.
- En los pacientes que requieren perfusión de midazolam superiores a 0,35 mg / kg / h es más probable el desarrollo de SA y debe ser monitorizado de cerca para diagnosticar y tratar este evento adverso.
- El principal mecanismo de prevención del síndrome de abstinencia es un adecuado protocolo de sedoanalgesia.
- Los datos actuales respaldan el papel del uso de metadona en pacientes críticamente enfermos para el tratamiento del dolor y como medicación sustitutiva en la deshabitación de opioides. No obstante dada la variabilidad de su biodisponibilidad entre los distintos sujetos y la posibilidad de interacciones con otros fármacos, los efectos adversos deben ser evaluados estrechamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reis M. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU Patients : Which Risk Factors Matter? J Addict Med (Internwet).2016, 10(2), 110-116. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000197>
2. Fernández-carrión F., Gaboli M, González-celador R. Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos . Incidencia y factores de riesgo. Med Intensiva (Internet).2013;37(2):67-74. <http://doi.org/10.1016/j.medin.2012.02.009>

3. Galinkin J, Lee Koh J. Recognition and Management of Iatrogenically Induced Opioid Dependence and Withdrawal in Children. *Pediatrics* (Internet) 2014;133:152-155. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3398.
4. Amigoni A., Vettore E., Brugnolaro V, Brugnaro L., Gaffo D, Masola M, Pettenazzo A. High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients. *Acta Pædiatrica* (Internet) 2014 538-543. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/apa.12777>.
5. Best K. M, Boullata JI, Hall C, Risk **factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: A systematic review and conceptual model** HHS Public Access 2017; 16(2),175-183.
6. Lucas PS, Reis ME, Suelotto T, Machado MC. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU Patients: Which Risk Factors Matter? *J Addict Med* 2016;10: 110-116.
7. Kaitlin M. David Wypij, Lisa A. Asaro, M. Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children, *Critical Care Medicine* Internet 2016; 7-15. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001953>.
8. 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(5):364-369.
9. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004; 20(6):344-51.
10. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(6):2122-32.
11. 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(8):2427-2432.
12. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Kennedy E. Shriver Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/125/5/e1208.
13. Finnegan LP, Connaughton Jr JF, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis*. 1975;2:141-58.
14. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley M, Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. 2012 January ; 153(1): 142-148. doi:10.1016/j.pain.2011.10.003.
15. Ista, E, Hoog M, Tibboel D. Psychometric Evaluation of the Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale in Critically Ill Children, *Pediatr Crit Care Med* (Internet) 2013. Oct;14(8): 761-769. Disponible en: <http://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31829f5be1>.
16. Elefritz JL, Murphy CV, Papadimos, TJ, Lyaker MR. Methadone analgesia in the critically ill. *Journal of Critical Care*. 2016; 34: 84-88.
17. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients : a systematic review of the literature and meta-analysis. *Pediatric Anesthesia* (Internet) 2017; 27,:228-239. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/pan.13056>.

19. Ward RM, Drover DR, Hammer GB, Stemland CJ, Kern S, Tristani-Firouzi M, Lugo RA, Satterfield K, Anderson BJ. The Pharmacokinetics of Methadone and its Metabolites in Neonates, Infants and Children Paediatr Anaesth. 2014; 24(6): 591-601. doi:10.1111/pan.12385.
20. Gazelle G, Fine PG. J Palliat Med. 2003; 6(4):620-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/14516505>.

SCORE DE FINNEGAN

Signos o síntomas	Puntuación
1. Llanto agudo	2
continuo	3
2. Duración del sueño tras la toma <1 hora.....	3
<2 horas.....	2
<3 horas.....	1
3. Reflejo Moro aumentado.....	2
muy aumentado.....	3
4. Temblores leves con estímulo.....	1
moderados con estímulo.....	2
leves espontáneos	3
moderados espontáneos.....	4
5. Hipertonía	2
6. excoriaciones cutáneas	1
7. Mioclonías.....	3
8. Convulsiones.....	5
9. Sudoración.....	1

Signos o síntomas	Puntuación
10. Fiebre <38'4	1
>38'4	2
11. Bostezos	1
12. Cutis marmorata.....	1
13. Congestión nasal	1
14. Estornudos	1
15. Aleteo nasal.....	2
16. Frecuencia respiratoria >60.....	1
>60 y tiraje.....	2
17. Succión excesiva.....	1
18. Inapetencia.....	2
19. Regurgitaciones.....	2
20. Vómitos	3
21. Diarrea pastosa.....	2
acuosa	3

Tabla 2. WAT-1	
Signos o síntomas	Puntuación 0 no, 1 sí
<u>Información 12 horas previas:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. diarrea (0,1) 2. vómitos (0,1) 3. Tª>37'8ºC (0,1) 	
<u>Observación 2 minutos antes de estimulación:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 4. tranquilo 0, irritable 1 5. temblores (0,1) 6. sudoración (0,1) 7. movimientos anormales o repetitivos (0,1) 8. bostezos o estornudos (0,1) 	
<u>Estimulación 1 minuto</u> (llamada por su nombre, tocar de modo suave, estímulo doloroso si no responde a las previas):	
<ol style="list-style-type: none"> 9. sobresalto al tocar (0,1) 10. aumento tono muscular (0,1) 	
<u>Recuperación tras estímulo:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> 11. tiempo hasta que se calma <p style="margin-left: 40px;">< 2 min 0</p> <p style="margin-left: 40px;">2-5 min 1</p> <p style="margin-left: 40px;">> 5 min 2</p>	

Tabla 3. SOS (Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale)
1. Taquicardia (>15% FC basal)
2. Taquipnea (> 15% FR basal)
3. Fiebre > 38'4ºC
4. Sudoración
5. Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo
6. Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico
7. Temblores, espontáneos o a estímulos ambientales
8. Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis
9. Hipertonía muscular, puños y pies apretados
10. Llanto inconsolable
11. Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas
12. Insomnio (sueño < 1 hora)
13. Alucinaciones
14. Vómitos
15. Diarrea

Methadone drug interactions with medications commonly used in critically ill patients

Interaction due to effect on methadone metabolism		Interaction due to additive side effects	
<u>Cytochrome P450 Inhibitors:</u> ¹	<u>Cytochrome P450 Inducers:</u> ²	<u>QT Prolongation:</u>	<u>Serotonin Syndrome:</u>
<i>Azole Antifungals</i>	Rifampin	<i>Azole Antifungals</i>	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
Fluconazole	<i>Anticonvulsants</i>	Fluconazole	Citalopram
Voriconazole	Phenytoin	Voriconazole	Fluoxetine
<i>Protease Inhibitors</i>	Carbamazepine	Itraconazole	Paroxetine
<i>Fluoroquinolones</i>	<i>Barbiturates</i>	<i>Fluoroquinolones</i>	Sertraline
Ciprofloxacin	Phenobarbital (with chronic use)	Ciprofloxacin	<i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>
<i>Macrolides</i>	St. John's Wort	Levofloxacin	<i>SNRIs</i>
Erythromycin		<i>Macrolide Antibiotics</i>	Duloxetine
<i>Calcium Channel Blockers</i>		Azithromycin	Venlafaxine
Diltiazem		Erythromycin	<i>Tricyclic Antidepressants</i>
Verapamil		<i>Atypical Antipsychotics</i>	Desipramine
<i>SSRIs</i>		Haloperidol	Amitriptyline
Fluoxetine		Quetiapine	<i>Other</i>
Paroxetine		Risperidone	Linezolid
Sertraline		Olanzapine	

SSRIs, Serotonin Reuptake Inhibitors; SNRIs, Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

¹ Concurrent use may result in increased concentrations of methadone and development of adverse effects such as respiratory depression; consider starting at lower initial doses.

² Concurrent use may result in decreased concentrations of methadone resulting in inadequate analgesic effect or withdrawal symptoms in patients on chronic methadone therapy.



Inestabilidad hemodinámica en pediatría

Parte I

Laura Vera las Heras,
Marina de la Vega de Carranza,
Noelia Moreno Toro

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. UGC
pediatría y cirugía pediátrica.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

INTRODUCCIÓN

La inestabilidad hemodinámica y su manejo, es un área de la pediatría muy compleja, quedando muchas preguntas aún sin resolver, difiriendo el uso de distintas terapias según edad y período de la vida.

En este artículo abordamos las diferentes fases del shock así como su tratamiento en la práctica clínica, realizando una revisión de la evidencia actual acerca del manejo hemodinámico en el paciente crítico según nos encontremos en etapa neonatal o pediátrica.

DESARROLLO

1. Shock

Podemos definir **inestabilidad hemodinámica** cuando un paciente se encuentra en SHOCK.

Independientemente de la causa que lo produzca, el **shock** es un cuadro agudo caracterizado por **insuficiencia circulatoria generalizada**, es decir, perfusión tisular insuficiente para satisfacer las demandas de los órganos y tejidos vitales.

Los síntomas y signos del shock dependerán de la fase en que este se encuentre y del tipo de shock al que nos enfrentemos.

1.1. Fases del shock

Podemos diferenciar dos fases, una inicial que corresponde a shock compensado, y otra avanzada que corresponde a la fase descompensada.

Shock compensado:

Al inicio del cuadro, ante el aporte **insuficiente de nutrientes** a nivel celular se produce una **respuesta humoral** con elevación de catecolaminas (*adre-*

nalina y noradrenalina, que aumentan la contractilidad del miocardio y el tono vascular) y del factor liberador de corticotropina -> corticotropina -> glucocorticoides, todos ellos contribuyen al aumento de la glucemia. Además, cuando comienza a descender la presión arterial se produce retención de agua y sodio para aumentar el volumen intravascular en respuesta a liberación de **péptido natriurético atrial** y activación del **eje renina-angiotensinaaldosterona**.

Así, en esta fase podemos observar TAQUICARDIA como signo precoz de shock con presión arterial (PA) conservada. Además, pueden aparecer poplipnea, palidez cutánea y cutis reticular, $T > 38^{\circ}\text{C}$ o $T < 36^{\circ}\text{C}$, así como gradiente diferencial $> 2^{\circ}\text{C}$.

Como signo analítico, observaremos acidosis metabólica o láctica (lactato $> 2-4$ mmol/L), en ocasiones sin una etiología específica conocida.

Shock descompensado:

Cuando la respuesta humoral es insuficiente, se produce un daño endotelial ante liberación de radicales libres por activación del sistema del complemento. Al perderse la integridad del endotelio se produce un fenómeno de trasudación, con paso de agua y solutos al intersticio causando edema intersticial, que dificulta aún más el paso de oxígeno de los vasos a los tejidos. El daño endotelial provoca agregación plaquetaria y acumulación de elementos formes sanguíneos, que dificultan la microcirculación en órganos como miocardio, pulmones o riñón. Además, se produce alteración microvascular y disfunción miocárdica por liberación del factor de necrosis tumoral e interleucinas 1 y 6. Todo esto conlleva un aporte insuficiente de oxígeno en los tejidos.

Así, en esta fase observamos HIPOTENSIÓN como signo avanzado de shock, con oliguria (< 1 ml/kg/h durante al menos 12 horas) y pulsos ar-

teriales disminuidos. Nos encontraremos con extremidades frías con relleno capilar enlentecido (> 3 segundos) si nos encontramos ante un shock frío, o bien, extremidades calientes con relleno capilar rápido (< 1 segundo) por vasodilatación si se trata de un shock caliente. Observaremos estado mental alterado si se produce perfusión cerebral deficiente.

Como signo analítico, cobra especial interés la saturación venosa mixta ya que hace una estimación del consumo de oxígeno (muy usado en cuidados intensivos pediátricos).

Una SatVO₂ <60% ha demostrado que aumenta la mortalidad, mientras que una SatVO₂ >70% en sepsis disminuye la morbimortalidad.

1.2. Tipos de shock

- **Hipovolémico:** disminución de la precarga por pérdida de volumen debido a hemorragia, pérdidas gastrointestinales, pérdidas insensibles (como quemaduras) o por tercer espacio.
- **Distributivo:** disminución de la resistencia vascular debido a la vasodilatación causada por afecciones como sepsis, anafilaxia o lesión aguda en la médula espinal o el cerebro. Destaca por su frecuencia en pediatría el shock séptico, más aún en neonatología.
- **Cardiogénico:** disminución de la contractilidad cardíaca causada por afecciones como lesión miocárdica primaria, arritmias, miocardiopatía, miocarditis, enfermedad cardíaca congénita con insuficiencia cardíaca, sepsis o intoxicación.
- **Obstructivo:** aumento de la resistencia vascular causada por afecciones como cardiopatía congénita con lesiones ductus dependientes (como corazón izquierdo hipoplásico) o afecciones obstructivas adquiridas (como neumotórax, taponamiento cardíaco o embolia pulmonar masiva).

1.3. Vulnerabilidad en grandes prematuros

Los prematuros son una población especialmente vulnerable al shock. El parto prematuro impone un estresante significativo sobre un sistema cardiovascular diseñado para trabajar en un ambiente de precarga adecuada y postcarga baja sostenido por la placenta. Tras el parto, se altera la precarga y se eleva la postcarga, complicándose aún más por la persistencia de derivaciones fetales (ductus arterioso, forman oval permeable). Además, el miocardio en los prematuros posee un aparato contráctil inmaduro (riesgo de disfunción sistólica) y una estructura de fibra rígida inmadura (riesgo de disfunción diastólica), lo que hace que el corazón neonatal sea poco tolerante a las condiciones de precarga y postcarga deterioradas. A todo ello, se añade la falta de inervación adrenérgica adecuada, la inmadurez del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (déficit en la producción de glucocorticoides), y una propensión a que los vasos periféricos estén en un alto tono vascular en reposo. Por todo ello, esta población requiere vigilancia hemodinámica estrecha desde el nacimiento.

2. Monitorización hemodinámica

2.1. Frecuencia cardíaca

Debemos prestar atención a la aparición de taquicardia sin causa justificada como signo precoz de shock. La frecuencia cardíaca varía según edad, siendo un indicador fisiológico importante del estado circulatorio ya que es una respuesta compensatoria a mala perfusión tisular. En esta situación, una disminución de la frecuencia cardíaca con la fluidoterapia puede ser un indicador valioso de una buena respuesta al tratamiento.

2.2. Presión arterial

En fase descompensada de shock, el signo principal es la hipotensión. No obstante, la presión arterial baja no es por sí sola un indicador de mala per-

fusión, siendo imprescindible prestar atención al resto de signos clínicos y analíticos (relleno capilar alterado, lactato >2 mmol/L, oliguria < 1 ml/kg/h).

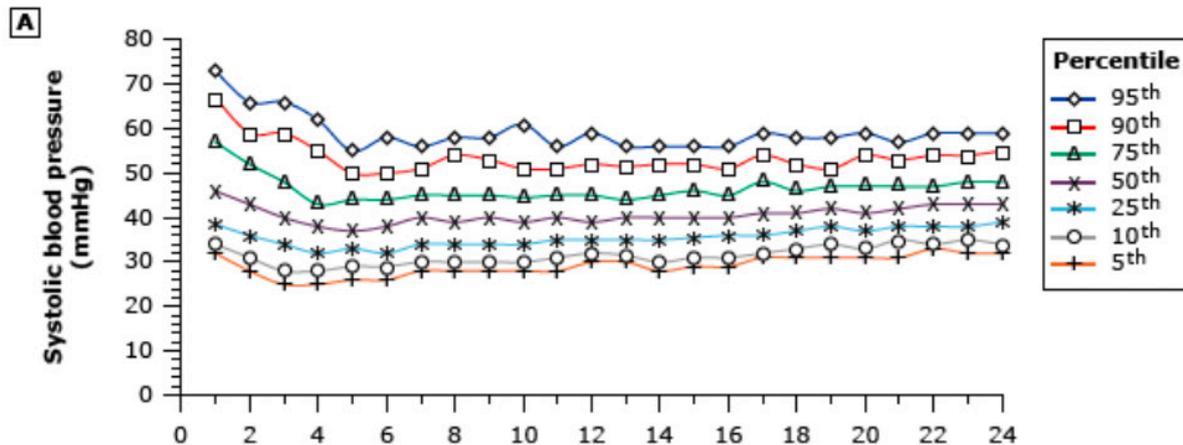
— Población neonatal y grandes prematuros

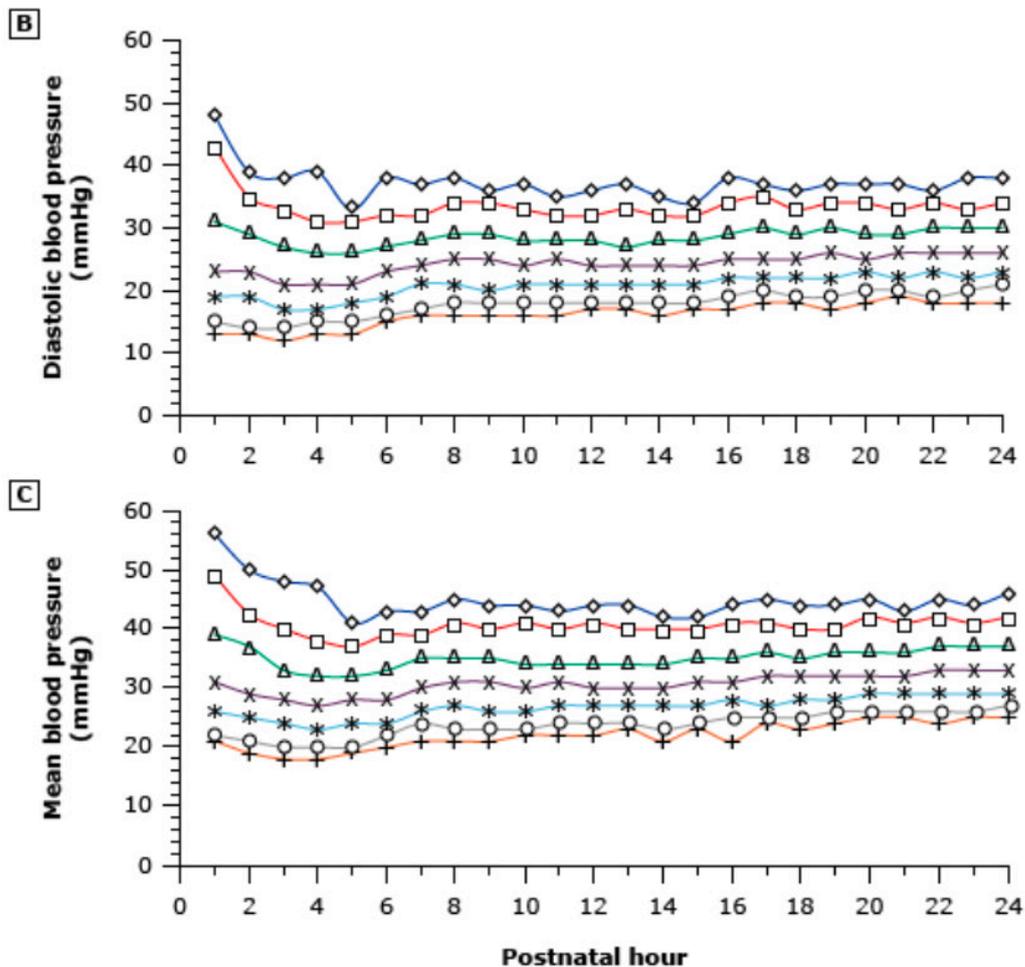
Merece una especial mención la población neonatal y, más aún, los grandes prematuros, ya que los valores de PA en los prematuros varían considerablemente según el peso al nacer, la edad gestacional y la edad postnatal. Incluso entre los prematuros con la misma EG y la misma edad postnatal, existe una considerable variabilidad de la PA. La mayoría de los prematuros con los valores de PA < p10 tienen una perfusión adecuada. Estos valores de PA "bajos" suelen ser transitorios, reflejan los cambios fisiológicos esperados después del parto y no son un signo de un proceso patológico subyacente. Además,

la diferencia entre el p5 y p10 de PA es sólo de 1 a 2 mmHg durante los primeros días postnatales. La PA aumenta espontáneamente con el aumento de la edad postnatal a una tasa de aproximadamente 4 mmHg por día durante las primeras 72 horas después del nacimiento, lo cual dificulta la evaluación de la respuesta al tratamiento. Todos estos factores dificultan la determinación de lo que es una PA normal, existiendo más de 15 definiciones de PA baja. De entre ellas, las más usadas son PA sistólica, diastólica o media inferiores o iguales al quinto percentil; presión arterial media (PAM) ≤ 25 mmHg; y PAM inferior o igual al equivalente de EG del lactante (*en semanas*), sumando 1 mmHg por día de vida a la PAM inicial.

En estas tablas podemos ver los valores aproximados de TA en prematuros <28 S:

Normative blood pressure values for extremely preterm infants (gestational age ≤ 28 weeks) over the first 24 hours





— Población pediátrica

En pacientes pediátricos los valores de normalidad de PA son más claros y más definidos, existiendo tablas con percentiles según edad.

Con esta regla sencilla, obtenemos una PAS que se corresponde con, al menos, el quinto percentil para la edad: 60 mmHg en lactantes hasta 1 mes de edad, $70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{edad en años}]$ en niños de 1 mes a 10 años de edad, 90 mmHg en niños de 10 años o mayores. En cuanto a la PAD, ésta debe ser al menos $2/3$ de la PAS.

— Métodos de medición de la PA

Medición no invasiva: requiere la selección del manguito de tamaño adecuado para el sitio elegido (brazo, muslo) y minimizar el movimiento de la extremidad durante la medición.

Medición invasiva: precisa un catéter arterial, en neonatos de elección arteria umbilical (menor riesgo de complicaciones en posición alta, D6-D10) y en pacientes pediátricos arteria radial (se recomienda realizar prueba de Allen modificada para demostrar el flujo colateral a través del arco pal-

mar superficial antes de la canulación) o femoral (de segunda elección, debe ir acompañado de una estrecha monitorización de los pulsos distales). El transductor de presión debe nivelarse adecuadamente para obtener una forma de onda razonable, debiendo considerar el impacto potencial de las infusiones a través del catéter. La ecografía es útil para conseguir el acceso de forma más exitosa y con menor número de complicaciones, siendo las principales hematoma, infección, trombosis arterial, embolia arterial y pérdida de sangre iatrogénica (con menor frecuencia embolia gaseosa, pseudoaneurisma y fistula arteriovenosa).

2.3. Electrocardiograma (ECG)

En todo paciente crítico debe realizarse monitorización continua con ECG de tres derivaciones a pie de cama, para valoración de FC y aparición de posibles arritmias.

2.4. Ecocardiografía

La ecocardiografía es de gran utilidad para valorar la función cardíaca global y la estimación de la precarga, sobre todo en pacientes pediátricos. Tiene además otras aplicaciones, como colapsabilidad de la vena cava para valorar depleción de volumen, cada vez más empleadas.

2.5. Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS)

El NIRS ofrece una medida directa, continua y no invasiva del equilibrio de oxígeno de un órgano específico. Se utiliza con mayor frecuencia para medir la oxigenación y la perfusión cerebral. Nos aporta información de demanda y consumo de oxígeno, siendo una técnica disponible a pie de cama, no invasiva y que aporta información en tiempo real, siendo muy sensible para detectar alteraciones hemodinámicas de forma muy precoz, incluso más temprana que la caída de la PA o de la saturación de oxígeno con pulsioximetría.

2.6. Mostcare

Herramienta de monitorización avanzada validada para edad pediátrica, que únicamente requiere la señal de presión de un catéter arterial periférico. De gran utilidad en pacientes postquirúrgicos cardíacos, ya que permite obtener el cálculo de variables esenciales en su manejo, como son el volumen sistólico, las resistencias vasculares, el índice cardíaco y el gasto cardíaco.

3. Manejo hemodinámico

Aunque es difícil orientar en algunas ocasiones la etiología inicial de un paciente en shock, es importante descartar de forma prioritaria situaciones que requieren un manejo específico, como es una hemorragia masiva en un paciente politraumatizado (*que requerirá infusión rápida de productos sanguíneos*) o shock de tipo obstructivo como un neumotórax a tensión o un taponamiento cardíaco (*que requerirán drenaje urgente*).

De forma generalizada, quitando estas situaciones especiales, las terapias destinadas a aumentar la PA incluyen la reanimación con líquidos con cristaloideos isotónicos (por lo general, SSF) o medicamentos vasoactivos y corticosteroides (ej, hidrocortisona).

El acceso vascular debe obtenerse rápidamente tan pronto como se identifica compromiso circulatorio, inicialmente periférico y, si precisa, posteriormente central. Se debe realizar una canulación intraósea si no se puede asegurar un acceso intravenoso rápido ante hipotensión franca.

4. Expansión de la volemia - líquidos

La administración de líquidos sigue siendo una intervención clave durante la fase de estabilización en pacientes con inestabilidad hemodinámica, con el objetivo de aumentar el gasto cardíaco y mejorar

el aporte de oxígeno. Sin embargo, sigue habiendo poca evidencia concluyente sobre qué tipo de fluidos usar, cuándo usarlos y a qué velocidad, y cómo evaluar la eficacia o el daño potencial de estas prácticas, sobre todo en neonatología. Existe una evidencia cada vez mayor en los entornos de cuidados intensivos pediátricos y adultos de que la terapia de bolo de líquidos y los balances de líquidos positivos están relacionados con resultados adversos.

Fisiopatología

En un individuo cuyo corazón funciona en la parte pronunciada de la curva de Frank-Starling, el aumento de precarga mediante volumen intravascular adicional incrementa el volumen sistólico y con ello el gasto cardíaco, mejorando así la perfusión tisular. Estos son los principios fisiológicos en los que se basa la terapia de bolo de líquidos, sin embargo, las características de los recién nacidos que responden a esta estrategia y en qué entorno clínico está indicado, sigue sin estar claro.

En el modelo original de Frank-Starling que explica los cambios de líquido entre los compartimentos intravascular y extravascular, postulaba que el flujo neto de líquido a través de un capilar, favorecía la filtración en el extremo arterial y la resorción de líquido en el extremo de la vénula. Este hecho, se atribuyó a las diferencias en la presión oncótica hidrostática y coloide en el capilar en relación con el compartimento intersticial. Este principio proporcionó una justificación para la reanimación con líquidos hiperoncóticos, como seroalbúmina al 20%. La ecuación de Starling se ha revisado en los últimos años, después de que se demostrara que la filtración se produce en realidad a lo largo de toda la longitud de un capilar y que la absorción neta no se produce cuando la presión oncótica coloide intravascular supera la del compartimento del líquido intersticial. Además, se ha reconocido el papel integral del glucocálix, una capa de glucoproteínas y

proteoglicanos en la superficie interna de las células endoteliales vasculares que influye en el intercambio de fluidos. La diferencia de presión oncótica a través del glucocálix se opone a la filtración, siendo un factor importante en la determinación de los cambios del líquido vascular, ya que, parece ser que el aumento en el volumen intravascular circulante tras infusión de albúmina se debe a la extracción de líquido del compartimento del subglucocálix en lugar del espacio intersticial. Por tanto, la base fisiológica del uso de albúmina para aumentar la presión oncótica coloide intravascular para llevar el líquido intersticial de regreso al espacio intravascular es cuestionable. Esto vuelve controvertido el uso de coloides para tratar el edema o en el contexto de la sepsis, estando en desuso las soluciones hiperoncóticas como seroalbúmina 20%.

4.1. UCIN

Efectos secundarios en grandes prematuros

Pueden ocurrir efectos adversos para todos los tipos de bolos de líquidos, que incluyen sobrecarga de volumen, alteraciones electrolíticas, reducción de hemoglobina, hemorragia intraventricular, coagulopatía por dilución e hipotermia.

Debido a que cada fluido tiene diferentes propiedades bioquímicas y físico-químicas, cada situación concreta puede requerir el uso de un determinado tipo solución, pudiendo tener cada uno de ellos diferentes efectos adversos:

- Alteraciones electrolíticas: el **cloruro de sodio al 0,9%**, es un cristaloiide con altas concentraciones de sodio y cloruro, por lo que las infusiones de gran volumen pueden producir acidosis hiperclorémica. Los cristaloides balanceados, como la **solución de lactato de Ringer y Plasma-Lyte**, contienen más potasio, pudiendo producirse hiperpotasemia con grandes volúmenes de infusión.

- Reducción de hemoglobina: los bolos de líquido, pueden causar una reducción en la concentración de hemoglobina, lo que provoca una disminución de la oxigenación de los tejidos, un aumento del metabolismo anaeróbico y la consecuente acidosis metabólica, pudiendo desembocar en disfunción respiratoria y neurológica, y con ello, un aumento de la mortalidad.
- Hemorragia intraventricular (HIV): en los recién nacidos prematuros, múltiples bolos de líquido se asocian con una sobrecarga de volumen y HIV, mientras que la administración total de líquidos más baja en la primera semana de edad se correlaciona con una disminución de enfermedad pulmonar crónica, HIV y mortalidad. Las propiedades y el volumen del líquido infundido más indicado siguen sin estar claras.
- La administración total de líquidos altos en los primeros días de vida puede aumentar el riesgo de conducto arterioso persistente (DAP) en los recién nacidos prematuros, que se ha demostrado que además se asocia con peores resultados respiratorios en esta población.

Aunque la administración de cargas de volumen es una práctica común, no hay evidencia clara disponible para apoyar el uso rutinario de la expansión de volumen temprana ni un beneficio demostrado incluso pudiendo ocasionar compromiso cardiovascular. Por el contrario, estudios observacionales recientes, han sugerido un posible efecto perjudicial del bolo de líquido empírico en recién nacidos prematuros, especialmente sin indicaciones claras. Las decisiones con respecto a la expansión de volumen en los prematuros se complican por la falta de una definición validada de hipotensión, así como por la dificultad para evaluar la perfusión en el período neonatal temprano, debido a cambios fisiológicos rápidos y complejos a medida que se pro-

duce la transición de la vida fetal a la extrauterina. Actualmente, no existe ningún ensayo controlado aleatorizado que compare el efecto clínico de la expansión de volumen en prematuros que reciben bolos de líquido.

Revisión de la evidencia actual

- Los bolos de líquidos pueden incluir cristaloideos como el cloruro de sodio al 0,9% o coloides como seroalbúmina (*máximo recomendado al 10%*) o productos sanguíneos, incluido el plasma, que tienen diferentes propiedades bioquímicas. Si bien esta terapia representa una parte establecida del tratamiento del compromiso hemodinámico en recién nacidos, el volumen, el tipo de líquido, el momento y las indicaciones de esta práctica no están bien descritos ni comprendidos.
- El tipo más común de líquido utilizado es cloruro de sodio al 0,9% a 10 ml/kg durante 30 min.
- La solución salina isotónica es tan eficaz como la seroalbúmina al 5% para el tratamiento de la hipotensión en los recién nacidos prematuros y tiene la ventaja adicional de provocar una menor retención de líquidos en las primeras 48 horas.
- Dada la eficacia comparable del suero salino fisiológico, junto con su coste y disponibilidad relativamente bajos, debe considerarse el tratamiento inicial de elección en este contexto.
- En pacientes con shock distributivo (el más frecuente en neonatos), un volumen de 20 a 30 ml/kg de líquido isotónico suele ser adecuado para restaurar el volumen sanguíneo intravascular. Si el recién nacido tiene signos continuos de shock a pesar de la expansión de volumen adecuada, se debe iniciar la terapia con vasopresores (generalmente, si no hay respuesta tras dos cargas de volumen).

— Precaución en lactantes extremadamente prematuros (edad gestacional <28 semanas): los bolos de líquidos deben administrarse con precaución ya que la administración rápida de líquidos superior a 30 ml/kg se asocia con un

mayor riesgo de hemorragia intraventricular y muerte en esta población.

Debe evaluarse la mejoría de los signos clínicos después de cada bolo.

Solution/ Properties	pH	Osmolality, mOsm/L	Na, mmol/L	K, mmol/L	Cl, mmol/L	HCO ₃ mmol/L	Lactate umol/L	Acetate mmol/L	Gluconate mmol/L	Possible Adverse Effects	Comments
Human plasma	7.35–7.35	291	135–145	4.5–5.5	94–111	23–27	—	—	—	—	—
0.9% sodium chloride	5.4	308	154	—	154	—	—	—	—	Hyperchloremic acidosis	—
Compound sodium lactate ^a	6.5	280.6	131	5.4	111	—	29	—	—	—	—
Balanced salt solution ^b	7.4	294	140	5	98	—	—	27	23	—	—
Albumin 4% (Albumex)	—	250	148	—	128	—	—	—	—	Fluid overload	Plasma expansion duration <24 h Plasma half-life 16–24 h

^a Common examples: Lactated Ringer and and Hartmann solutions.

^b Common example: Plasma-Lyte.

4.2. UCIP

En niños hipotensos sin signos de sobrecarga de líquidos, se debe realizar una infusión rápida de 20 ml / kg durante cinco minutos (según las nuevas recomendaciones de la ILCOR 2021, primer bolo se recomienda administrarlo a 10 ml/kg). La ecografía nos puede ayudar a identificar a pacientes con función cardíaca deficiente o edema pulmonar en los que puede ser necesario modificar la administración de líquidos. Los pacientes con shock compensado también deben recibir de 10 a 20 ml / kg durante 5 a 20 minutos siempre que no haya signos de shock cardiogénico u obstructivo, cetoacidosis diabética (CAD) u otras afecciones que puedan empeorar con la administración de líquidos.

Para los niños con signos de shock cardiogénico que pueden ser hipovolémicos, se deben adminis-

trar líquidos con precaución (volumen más bajo y durante un período de tiempo más largo [p. Ej., 5 a 10 ml / kg durante 15 a 30 minutos]).

Debe evaluarse la mejoría de los signos clínicos después de cada bolo.

En los pacientes con shock refractario a fluidos y / o inotropos se debe realizar una monitorización adicional de indicadores fisiológicos más precisos (es decir, presión venosa central [PVC] y saturación venosa central de oxígeno [ScvO₂]).

Tipo de líquido:

Para los niños con shock, se sugieren soluciones cristaloides balanceadas, como solución salina fisiológica o Ringer lactato, en lugar de coloides porque los resultados clínicos son similares y la terapia

con cristaloides está más ampliamente disponible, es menos costosa y se han descrito menos reacciones adversas a ellas.

Los ensayos aleatorizados y los metaanálisis no han logrado demostrar de manera consistente una diferencia entre coloide y cristaloides para el tratamiento del shock en adultos.

Muchos pacientes en estado de shock tienen hiperglucemia, por lo que es conveniente excluir la glucosa de los líquidos de reanimación.

Volumen y frecuencia:

Para los niños sin signos de sobrecarga de líquidos con shock hipotensivo, hipovolémico o distributivo (como por pérdidas gastrointestinales, hemorragia traumática, sepsis o anafilaxia), deben administrarse rápidamente cristaloides isotónicos (por ejemplo SSF o solución de Ringer lactato) en un volumen de 10-20 ml / kg y, en pacientes sin mejoría, repetir bolos de líquido de 20 ml / kg según sea necesario hasta dos veces más durante 30 a 60 minutos.

Es importante iniciar fármacos vasoactivos de forma precoz ante shock que no responde a expansión de volumen y plantear intubación endotraqueal y ventilación mecánica ante signos de edema pulmonar.

Al igual que en los grandes prematuros, en UCIP existen diferentes estudios que ya hablan de aumento de mortalidad en aquellos pacientes que reciben un exceso de líquidos durante el shock, como el propuesto por Márquez-González et al en el que se demuestra que una sobrecarga hídrica >10% se relaciona con aumento de la mortalidad definiéndolo como %SH = $\frac{\text{Ingresos (l)} - \text{Salidas (l)}}{\text{peso en kg} \times 100}$.

CONCLUSIONES

— Para valorar un paciente, tanto en edad pediátrica como neonatal, hemodinámicamen-

te inestable, es necesario realizar una valoración global de forma conjunta, basándose en parámetros clínicos y analíticos empleando todas las herramientas de monitorización que tengamos disponibles, siendo más o menos invasivos según la criticidad del paciente.

- A menor edad y, sobre todo en pacientes prematuros, más inespecífica es la clínica, siendo de vital importancia prever las posibles complicaciones y estar alerta a todos los signos indirectos que nos puedan orientar hacia un deterioro hemodinámico.
- Las cargas de líquido no están exentas de riesgos. A pesar de seguir siendo en general una de las medidas iniciales ante un paciente en shock, debemos individualizar cada caso y ser conscientes del impacto negativo que puede tener tanto en la población pediátrica como neonatal, debiendo valorar el momento óptimo de inicio de soporte inotropeo y / o terapia con corticoesteroides, del que trataremos en el siguiente capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patrick Van de Voorde et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Elsevier.
2. EM Dempsey, F Al Hazzani, KJ Barrington. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009.
3. Beau Baton MD et al. Use of antihypotensive therapies in extremely preterm infants. Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1865-73.
4. Shubham Bakshi et al. Effect of Fluid Bolus on Clinical Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(5):437-444.

5. Erin Grace et al. Fluid Therapy: Friend or Foe? *Clin Perinatol* 47 (2020) 515– 528
6. Mark Waltzman, Susan B Torrey. Manejo inicial del shock en niños. Up to date. 2020
7. Roberto Velasco Zúñiga. Unidad de Urgencias Pediátricas. Shock. Hospital Universitario Río Hortega. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;1: 167-176.
8. Amy K Keir et al. International, multicentre, observational study of fluid bolus therapy in neonates. *J Paediatr Child Health.* 2019 Jun; 55(6):632-639.
9. Horacio Márquez-González et al. Relation between fluid overload and mortality in children with septic shock. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):105-113
10. K Wo S et al. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. 1997 Jan;76(1): F43-6
11. Melisa J Oca et al. Ensayo aleatorizado de solución salina normal versus albúmina al 5% para el tratamiento de la hipotensión neonatal. *J Perinatology.* Septiembre de 2003; 23 (6): 473-6.
12. Lalit Bajaj et al. Punción y canulación arterial en niños. Up to Date 2020.
13. Eugene Dempsey et al. Clinical Trials in Hemodynamic Support Past, Present, and Future. *Clin Perinatol* 47 (2020) 641–652
14. Scott L Weiss. Shock séptico en niños: tratamiento continuo después de la reanimación. Up to date. 2020.
15. Scot L Weiss. Surviving Sepsis Campaign Directrices internacionales para el tratamiento del shock séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis en niños. *Pediatric clinical Care.* Febrero 2020.

A blurred background image showing a family of four (mother, father, and two children) sitting on a paved surface, possibly a park or plaza. The image is out of focus, with soft bokeh effects.

SPAO

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

<https://www.spao.es/publicaciones/boletin-spao>