

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE CASTILLA Y LEÓN



TESIS DOCTORAL

**MONITORIZACIÓN MEDIANTE ÍNDICE BIESPECTRAL
DE NIÑOS SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS INVASIVOS
BAJO SEDOANALGESIA CON PROPOFOL Y FENTANILO
EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS**

Pedro Gómez de Quero Masía

Director:

Dr. Félix Lorente Toledano

Tutor:

Dr. Manuel Sánchez Malmierca

2016



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de
CIENCIAS BIOMETICAS Y DEL DIAGNOSTICO

D. FELIX LORENTE TOLEDANO, Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina y Jefe del Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado **“MONITORIZACIÓN MEDIANTE ÍNDICE BIESPECTRAL DE NIÑOS SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS INVASIVOS BAJO SEDOANALGESIA CON PROPOFOL Y FENTANILO EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS”**, ha sido realizado bajo mi dirección por **D. Pedro Gómez de Quero Masía**, y reúne a mi juicio originalidad y contenidos suficientes para optar al Grado de Doctor, autorizando su presentación.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Salamanca 6 de abril de 2016.

Fdo. Félix Lorente Toledano

D. MANUEL SÁNCHEZ MALMIERCA, Catedrático de Histología del Departamento de Biología Celular y Patología de la Facultad de Medicina.

CERTIFICA

Que la tesis doctoral titulada:

“MONITORIZACIÓN MEDIANTE ÍNDICE BIESPECTRAL DE NIÑOS SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS INVASIVOS BAJO SEDOANALGESIA CON PROPOFOL Y FENTANILO EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS” ha sido redactada en castellano y describe el trabajo de investigación realizado por **D. Pedro Gómez de Quero Masía** bajo mi tutorización en los últimos 3 años.

Se trata de un trabajo que supone la validación de una herramienta de neuromonitorización, como el índice biespectral en niños bajo el efecto de la sedación. Los datos aportados constituyen una aportación original y suponen un avance en el ámbito de la monitorización cerebral.

Por todo ello, considero que esta tesis reúne la calidad y rigor científicos necesarios para que sea defendida en la Universidad de Salamanca como requisito para que **D. Pedro Gómez de Quero Masía** opte al grado de “Doctor” por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmo el presente certificado.

Dr. Manuel Sánchez Malmierca

Salamanca 6 de abril de 2016

DEDICATORIAS:

A mis padres (Joaquín Gómez de Quero y Ángeles Masía), a los que todo debo en esta vida. Vuestro esfuerzo y los valores en los que me habéis educado han conseguido que hoy sea quien soy.

A mis hijos (Marcos, Nacho y Ana). Con vosotros he sabido lo que significa el amor infinito.

A mi mujer, Ana Santos Arribas, punto de equilibrio en mi existencia. Gracias por tu amor y por perdonarme que mi vocación nos haya robado tanto tiempo de disfrutar juntos.

A mis grandes maestros Toni Melián Machín y Nacho Sánchez Díaz. Ustedes, como diría Toni, me enseñaron en mis comienzos y me hicieron amar esta subespecialidad: los cuidados intensivos pediátricos.

A mis compañeros (enfermeras, auxiliares y médicos) de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de Salamanca. Para mí es un orgullo rodearme de profesionales de tanto nivel y humanidad. Esta tesis se debe, en gran parte, a vuestro apoyo, trabajo y esfuerzo.

A mi Director de tesis Félix Lorente Toledano, por su apoyo y motivación constantes para que este trabajo viera la luz.

A los padres de los niños críticamente enfermos que he tratado y trataré. El principal objetivo de mi trabajo diario no es solo curar y cuidar a vuestros hijos, sino intentar aliviar vuestro inmenso sufrimiento. Espero conseguirlo.

AGRADECIMIENTOS:

A Manuel Sánchez Malmierca, mi Tutor de tesis y Director del Programa de Doctorado en Neurociencias de la Universidad de Salamanca. Espero que este trabajo clínico contribuya a que la investigación de esta área siga avanzando de tu mano en Salamanca.

A Purificación Galindo Villardón y Antonio Blázquez Zaballos por su disposición y ayuda en el análisis estadístico de este trabajo.

ABREVIATURAS.

AAP	Academia Americana de Pediatría
AMO	Aspirado de médula ósea
ASA	Sociedad Americana de Anestesiólogos (<i>American Society of Anesthesiologists</i>)
BIS	Índice biespectral
BMO	Biopsia de médula ósea
CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CSI	Índice de estado cerebral (<i>Cerebral State Index</i>)
ECG	Electrocardiograma
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EEG	Electroencefalograma
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EMG	Electromiograma
ESUM	Escala de Sedación de la Universidad de Michigan
FR	Frecuencia respiratoria
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PIC	Presión intracraneal
PSI	Índice de estado de paciente (<i>Patient State Index</i>)
QIT	Quimioterapia intratecal
RCP	Reanimación cardiopulmonar
SAHS	Síndrome de apneas-hipopneas del suelo
SECIP	Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos
SNG	Sonda nasogástrica

TA	Tensión arterial
TC	Tomografía computarizada
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

ÍNDICE.

	Págs.
1. Introducción	1
1.1. Sedoanalgesia para procedimientos en Pediatría	1
1.2. Fármacos sedantes: propofol	13
1.3. Fármacos analgésicos: fentanilo	17
1.4. Monitorización de la sedación	19
1.4.1. Métodos clínicos: escalas de sedación	20
1.4.2. Métodos instrumentales	28
1.5. Monitorización con índice biespectral (BIS)	29
1.5.1. Bases de la monitorización con BIS	29
1.5.2. Aplicaciones del BIS en Pediatría	34
1.5.3. Limitaciones del BIS	38
2. Hipótesis	43
3. Objetivos	45
4. Material y métodos	47
4.1. Criterios de inclusión	48
4.2. Criterios de exclusión	48
4.3. Protocolo de sedoanalgesia	48
4.4. Registro de datos del proceso de sedoanalgesia	57
4.5. Análisis estadístico	58
5. Resultados	61
5.1. Análisis descriptivo	61
5.1.1. Descripción de la muestra	61
5.1.2. Patología de los pacientes	64
5.1.3. Tipos de procedimientos	69
5.1.4. Proceso de la sedoanalgesia	70
5.1.5. Complicaciones	72
5.2. Análisis inferencial	74
5.2.1. Relación entre el índice biespectral (BIS) y el nivel de sedación clínico	74

5.2.2. Relación entre el índice biespectral (BIS) y el nivel de sedación clínico por grupos etarios	75
5.2.3. Punto de corte para valorar la profundidad de la sedación con BIS	78
5.2.4. Relación entre el índice biespectral (BIS) y la aparición de complicaciones secundarias a la sedoanalgesia	79
5.2.5. Relación entre el índice biespectral (BIS) y la presencia de complicaciones respiratorias	80
5.2.6. Relación entre el índice biespectral (BIS) y la aparición de complicaciones hemodinámicas	82
5.2.7. Relación entre complicaciones y la utilización o no de ketamina	83
5.2.8. Relación entre tipo de procedimiento y complicaciones	86
6. Discusión	89
6.1. Análisis de nuestra población	89
6.2. Tipo de patologías y procedimientos realizados	90
6.3. Análisis del proceso de sedoanalgesia	90
6.4. Monitorización clínica de la sedación	92
6.5. Monitorización instrumental de la sedación: BIS	93
6.6. Análisis de las complicaciones secundarias a la sedoanalgesia	101
7. Conclusiones	111
Anexos	113
8. Bibliografía	115

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. SEDOANALGESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN PEDIATRÍA.

En las Unidades de Pediatría se realizan procedimientos diagnósticos y terapéuticos capaces de generar ansiedad en el paciente, además de dolor, fuera del entorno del quirófano¹. Por ello la utilización de la sedación en los niños, en particular en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), en Radiología pediátrica y en Urgencias es frecuente, y cada vez es mayor debido, entre otras razones, a la aparición de nuevos fármacos con mejores perfiles de acción y seguridad y al mayor conocimiento que se tiene sobre ellos^{2,3,4}. Las dos situaciones más frecuentes en UCIP en las que se usa la sedación en los niños son: la realización de técnicas y procedimientos y el mantenimiento de la ventilación mecánica⁵.

En los últimos años, dentro de la cartera de servicios de la mayoría de las UCIP españolas se incluye, además de la atención al niño críticamente enfermo y el cuidado postoperatorio, la realización de procedimientos dolorosos bajo sedoanalgesia^{4,6}. Para ello se requieren recursos materiales y humanos necesarios, así como un espacio físico adecuado. Además, es importante contar con protocolos escritos y guías prácticas sobre sedación y analgesia para pediatras no anestesistas¹, puesto que el objetivo fundamental es realizar los procedimientos con la mayor seguridad posible para el paciente⁷.

Se define sedación como un estado de disminución del nivel de conciencia del entorno que nos rodea inducido farmacológicamente. En un reciente consenso se ha decidido dar un paso más y se ha dado la definición de sedoanalgesia para procedimientos como al “acto en el que se utilizan fármacos ansiolíticos, sedantes, analgésicos o anestésicos disociativos que atenúan el dolor, ansiedad y movimiento del paciente para facilitar la realización de un procedimiento diagnóstico o terapéutico necesario, proporcionando un grado adecuado de amnesia y de disminución de la conciencia, y garantizando la seguridad del paciente”⁸.

El grado de profundidad que se alcanza va a ser diferente, según el tipo de procedimiento, la edad del niño y otras circunstancias. Tradicionalmente se divide en los siguientes niveles definidos por la “*American Society of Anesthesiologists*” (ASA)¹:

- Sedación mínima, superficial o ansiólisis. Es el estado en el cual el niño puede ser despertado fácilmente con estímulos verbales, aunque el estado cognitivo y coordinación motora puedan estar alterados. Se conservan los reflejos protectores de la vía aérea y la función cardiovascular.
- Sedación moderada. En esta situación el niño puede despertarse mediante estímulos verbales o táctiles ligeros. No suele ser necesario realizar ninguna intervención para el manejo de la vía aérea. La función cardiovascular se suele mantener normal.
- Sedación profunda. Es aquella en la que el paciente no se despierta con facilidad, existiendo la posibilidad de perder los reflejos que protegen la vía aérea y la respiración espontánea. Sin embargo, la función cardiovascular no suele alterarse.
- Por último, la anestesia sería un grado de pérdida de conciencia tal que los niños no responden a estímulos dolorosos y suelen necesitar soporte ventilatorio por depresión respiratoria o pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea, así como existe la posibilidad de alteración de la función cardiovascular^{1,9}.

En algunos hospitales, aunque cada vez son menos en los países de nuestro entorno, los procedimientos invasivos no se realizan con una sedoanalgesia adecuada. Sin embargo, la Carta Europea de los Niños y Niñas Hospitalizados describe el derecho a no soportar sufrimientos físicos y morales que puedan evitarse. Por ello la sedoanalgesia para procedimientos en el paciente pediátrico se debe utilizar con la finalidad básica de mejorar la atención al niño hospitalizado, planteándose unos objetivos para ello que son:

1. Garantizar la seguridad del paciente.
2. Eliminar o disminuir el dolor debido a la técnica.
3. Controlar la ansiedad, minimizando el trauma psicológico e intentar que no se recuerde el procedimiento.

4. Procurar el menor movimiento posible del niño, que permita la realización de la técnica o procedimiento de forma segura.
5. Devolver al niño a un estado tras la sedación similar al anterior¹⁰.

El lugar idóneo para realizar un procedimiento bajo sedoanalgesia debe ser aquél que esté provisto de los recursos materiales y humanos adecuados para llevar a cabo los cinco objetivos descritos. En principio, las UCIP y las Unidades de Urgencias son entornos adecuados. En algunos hospitales se realizan en salas independientes anexas o cercanas a la UCIP que, probablemente es lo idóneo, ya que cuentan con el personal y material de la UCIP, pero se evita el contacto o la visualización con pacientes críticos que puede afectar psicológicamente al niño, así como minimiza el riesgo de infección nosocomial.

Todo procedimiento bajo sedoanalgesia en UCIP se compone de una serie de fases que son:

- Fase de preparación.
- Fase de realización del procedimiento (incluye la inducción de la sedación y su mantenimiento mientras dura la técnica diagnóstica o terapéutica).
- Fase postsedación.

a) Fase de preparación.

Cuando se vaya a realizar una sedación a un paciente, es un requisito indispensable llevar a cabo una evaluación previa a la misma, que incluya una anamnesis y exploración física, para determinar si existen factores que puedan influir en la selección del tipo de sedación o en la seguridad del paciente^{8,11}.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la ASA consideran que aquellos niños que en la clasificación de la ASA (tabla 1) son, por su patología de base, unas clases I y II pueden ser candidatos para la realización de un procedimiento bajo sedoanalgesia fuera del quirófano. Sin embargo, para aquellos niños que son clase III y IV de la ASA, con necesidades especiales, alteraciones de la vía aérea o hipertrofia amigdalal grave, es necesario realizar una consideración individualizada, sobre todo si se va a realizar una sedación moderada o profunda¹⁰.

Tabla 1. Clasificación del estado físico de la ASA (reproducida de Coté CJ et al¹⁰).

Clase I	Paciente sano
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica moderada controlada (por ejemplo, un niño con asma controlada)
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave (por ejemplo, un niño con una crisis de asma)
Clase IV	Paciente con una enfermedad sistémica grave que es una constante amenaza para su vida (por ejemplo, un niño con un estatus asmático)
Clase V	Paciente moribundo que no se espera sobreviva más de 24 horas

- La anamnesis dirigida debe incluir las siguientes preguntas:

- Síntomas de la enfermedad actual.
- Existencia de alergia a medicamentos o a alimentos, en particular, reacciones anafilácticas al huevo o a la soja.
- Medicaciones que se estén administrando en el momento actual (anticoliciales, psicotrópicos, corticoides, etc.), incluyendo también hierbas medicinales, ya que algunas pueden interferir en el metabolismo de los sedantes.
- Enfermedades previas de interés. Se debe preguntar, además, si es roncador, tiene dificultad habitual para respirar o hablar, lo que puede significar la presencia de un síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) que dificulte la sedación¹².
- Tiempo de ayuno desde la última ingesta y tipo de alimento (sólido o líquido).
- Realización de procedimientos previos bajo sedación o anestesia.

Estas cuestiones a preguntar en la anamnesis y para no olvidarlas nunca, en algunos manuales, se simplifican en la mnemotecnica SAMPLE: S (síntomas de la enfermedad actual), A (alergias), M (medicaciones actuales), P (patología previa), L (última ingesta, del inglés "last"), E (eventos previos con sedaciones)¹³.

- Exploración física. Debe realizarse una exploración minuciosa de la anatomía bucal y del cuello, intentando predecir aquellos niños en los que se espera encontrar una vía aérea difícil¹⁴. Para ello se realizan algunas de las siguientes maniobras:

- La más práctica de ellas es la visualización del paladar a la apertura bucal, mediante la clasificación de Mallampati (figura 1)¹⁵. Con ella se pueden establecer cuatro grados: el grado I es aquél en el que se visualizan con la apertura bucal el paladar blando, orofaringe, úvula y pilares anteriores y posteriores; en el grado II no se visualizan los pilares faríngeos; en el grado III solo se ven el paladar blando y parte de la úvula; por último, el grado IV es cuando el paladar blando no es del todo visible. Se considera que a partir de un grado II, existe posibilidad de vía aérea difícil.

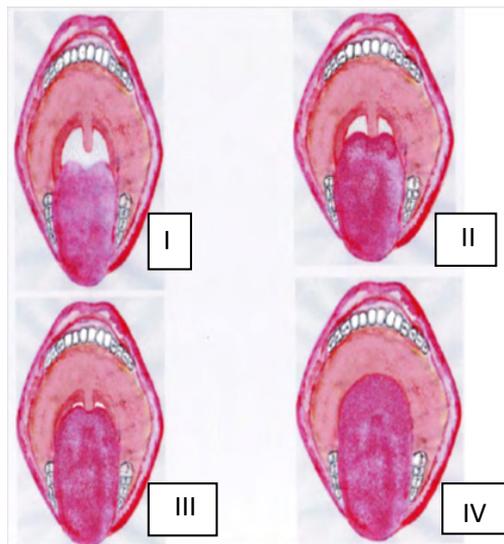


Figura 1. Clasificación de Mallampati (adaptado de Mallampati SR et al¹⁵).

- Valoración de la movilidad del cuello.
- Exploración de la movilidad de la articulación tèmpero-mandibular. Esto se realiza mediante la maniobra de protrusión mandibular. Si los incisivos inferiores adelantan a los superiores se considera un grado I, si quedan a la misma altura es un grado II, y si los superiores quedan por delante es un grado III e indica probabilidad de vía aérea difícil.

- Estimación de la apertura bucal, mediante la medición de la distancia entre incisivos superiores e inferiores. Se considera normal 1 cm en el lactante, 2 cm en el niño y 3 cm en el adolescente.
- Medición de la distancia tiromentoniana o escala de Patil-Aldreti (entre cartílago tiroides y el borde inferior de la sínfisis mandibular), que se considera indicador de vía aérea difícil en el lactante si es menor de 3 cm, menor de 4 cm en el niño pequeño y menor de 5 cm en el niño mayor.
- Distancia del plano frontal de la cara al mentón (figura 2). Es la distancia en el plano frontal entre el puente de la nariz y el mentón. Ésta parece ser la medida con mayor valor predictivo en niños y se asociaría a vía aérea difícil si es mayor de 2 cm¹⁶.
- Siempre hay que tener en cuenta las características fenotípicas de algunos síndromes genéticos que se asocian a vía aérea difícil, como el síndrome de Down, secuencia de Pierre Robin, síndrome de Goldenhar, síndrome de Treacher Collins, síndrome de Apert, síndrome de Wiedeman-Beckwith, etc.

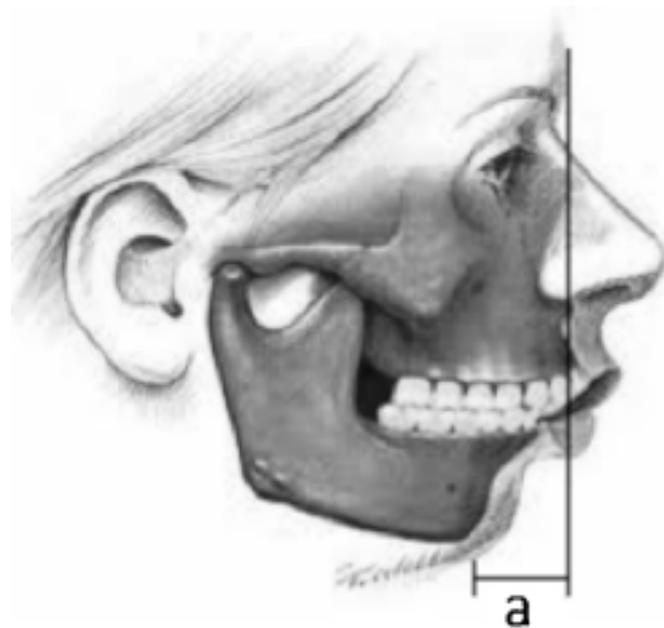


Figura 2. Distancia plano frontal-mentón (adaptado de Marques A et al¹⁶)

Además, se debe pesar al paciente y tomar unas constantes básicas (temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y saturación periférica de oxígeno).

Cuando se va a comenzar la realización del procedimiento bajo sedoanalgesia se consideran cada vez más importantes los listados de verificación (*“check-list”*) para que nada se pase por alto. Se trata de una lista de tareas para un procedimiento en la que se determinan los profesionales que deben realizar cada una de ellas. En el procedimiento de sedoanalgesia intervienen auxiliares de enfermería, enfermeros/as y médicos. Cada uno tiene su responsabilidad y debe confirmar mediante verificación en la hoja del *“check-list”* que ha realizado las distintas tareas del procedimiento que le competen.

Entre las labores del facultativo, es fundamental la existencia de un consentimiento informado para los padres o tutores y para el niño, si se trata de un niño mayor de 12 años. El consentimiento debe verificarse por escrito y en él se deben incluir los beneficios y riesgos de la sedoanalgesia, así como las limitaciones de la misma y la existencia de alternativas¹.

Otro aspecto importante a valorar en este momento es el período de ayuno. El riesgo de aspiración pulmonar en un procedimiento bajo sedación, aunque es menor que en la anestesia general con intubación endotraqueal y manipulación de la vía aérea, no está bien definido. Por tanto, a pesar de las controversias que existen y trabajos recientes que ponen en duda la necesidad del ayuno previo¹⁷, las recomendaciones aceptadas internacionalmente son las que marca el comité de expertos de la ASA (tabla 2) ^{1,18}.

Tabla 2. Recomendaciones de la ASA sobre el tiempo de ayuno antes de realizar procedimientos electivos.

Tipo de alimento	Mínimo tiempo de ayuno
Líquidos claros (agua, zumos sin pulpa, bebidas con gas, té claro, café solo)	2 h
Leche materna	4 h
Leche de fórmula	6 h
Leche no humana	6 h
Sólidos ligeros	6 h

Se debe tener en cuenta, no obstante, que independientemente del ayuno, existen unos factores que aumentan la probabilidad de aspiración pulmonar: reflujo gastroesofágico, presencia de una vía aérea difícil, clasificación de riesgo anestésico de la ASA III o superior, alteración en el nivel de conciencia y edad inferior a 6 meses⁶.

b) Fase de inducción y mantenimiento de la sedación.

En esta fase se deben valorar los siguientes elementos: el personal que realiza el procedimiento, la monitorización del paciente y la elección de los agentes analgésicos y sedantes, según las características del niño, así como la titulación de los mismos para conseguir el nivel de sedoanalgesia deseado.

i) Personal.

En cuanto al personal, se necesita como mínimo un médico pediatra responsable de la sedoanalgesia, una enfermera y una auxiliar de enfermería. El pediatra debe tener conocimientos y habilidades en todo lo que concierne al proceso de la sedoanalgesia. Por tanto, debe estar adiestrado adecuadamente en:

- Manejo de la vía aérea y de las maniobras de resucitación cardiopulmonar.
- Selección y preparación del paciente.
- Interpretación de la monitorización.
- Reconocimiento de los distintos niveles de sedación.

- Farmacología de los medicamentos utilizados.
- Tratamiento de las posibles complicaciones de la sedoanalgesia y del procedimiento que se va a realizar.

Es función de la enfermera la preparación y administración de los fármacos, así como la monitorización del niño antes, durante y después del procedimiento hasta que el paciente cumpla los requisitos necesarios para ser dado de alta. La auxiliar de enfermería es la encargada de la preparación de todo el material tanto para la técnica⁶. Todo ello debe estar referido en el “*check list*”, si lo hubiera. Además, entre las funciones de la auxiliar se deben incluir los siguientes elementos:

- Preparar sondas del tamaño adecuado y comprobar el correcto funcionamiento del sistema de aspiración.
- Verificar que hay fuente de oxígeno adecuada y preparar su sistema de administración (cánulas nasales).
- Dejar preparado el material para el manejo de la vía aérea (bolsa autoinflable y mascarilla adecuadas, cánula orofaríngea, tubos endotraqueales, estiletes).
- Proveer de medicaciones de emergencia que puedan necesitarse.
- Verificar el correcto funcionamiento de los sistemas de monitorización del paciente.
- Tener disponibles equipos especiales como el desfibrilador¹⁰.

ii) Monitorización.

La monitorización mínima que debe tener un niño que va a ser sometido a un procedimiento bajo sedoanalgesia depende del grado de sedación que se quiera alcanzar. Como en muchos de ellos se va a llegar a un nivel moderado o profundo de sedación, las recomendaciones internacionales sugieren que la monitorización básica debe ser la siguiente:

- Pulsioximetría, siendo preferible que el sonido varíe su tono con el nivel de saturación.

- Función ventilatoria mediante inspección torácica o auscultación. La capnografía espirada se recomienda cuando sea necesario llegar a un nivel profundo de sedación, o bien cuando se realicen procedimientos en los que la función ventilatoria no puede ser vigilada de otra manera, como sucede en la realización de resonancia magnética u otros procedimientos radiológicos. Este tipo de monitorización viene incorporado en las cánulas nasales de oxígeno y ha demostrado que permite anticipar la detección de compromiso respiratorio o apnea y, así, minimizar la hipoxemia^{19,20}, aunque suele presentar falsos positivos frecuentes¹⁰. Una alternativa es la utilización de capnografía transcutánea con la que existen resultados prometedores²¹.
- Tensión arterial no invasiva, que debe ser medida antes de la técnica y posteriormente en intervalos de 5 minutos, a menos que interfiera con el procedimiento (como en la resonancia magnética).
- Monitorización electrocardiográfica cuando el grado de sedación que se vaya a alcanzar sea profundo o cuando el paciente presente patología cardiovascular de base.
- Monitorización del nivel de sedación. La ASA y la AAP recomiendan firmemente que la sedación sea monitorizada para disminuir los riesgos de la misma cuando es moderada y profunda¹.

Todos estos parámetros deben ser registrados por la enfermera antes de procedimiento, a intervalos regulares durante el mismo, tras finalizarlo y justo antes de ser dado de alta el paciente¹.

Por otro lado, el uso de oxígeno suplementario se debe considerar en la sedación moderada y se debe administrar en la sedación profunda, salvo que éste se encuentre contraindicado por la patología del paciente (en algunas cardiopatías, por ejemplo)¹.

iii) Selección de los fármacos sedantes y analgésicos.

La selección adecuada de los agentes sedantes y analgésicos para cada paciente es muy importante. Un procedimiento indoloro (como una técnica

radiológica) se realizará únicamente con agentes hipnóticos/sedantes. Pero cuando el procedimiento es invasivo se debe utilizar una combinación de fármacos sedantes y analgésicos.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que la sedoanalgesia en los niños es distinta a la de los adultos y depende de la edad. En general, los niños menores de 6 años o con retraso en el desarrollo mental, requieren niveles de sedación más profundos para controlar su comportamiento. Además, en este grupo de edad es bastante común el paso brusco de niveles ligeros de sedación a niveles profundos. Sin embargo, para niños mayores y cooperadores otras medidas como técnicas de distracción, la presencia de los padres en el procedimiento, anestésicos tópicos y el entretenimiento con imágenes o televisión pueden disminuir la necesidad de fármacos para la sedación o que el nivel requerido sea menos profundo¹⁰.

Cuando se utilicen fármacos sedantes y analgésicos por vía intravenosa se debe titular el efecto, es decir, administrar dosis pequeñas crecientes hasta alcanzar el nivel de sedación deseado.

En cuanto a la selección adecuada del fármaco, ésta va a depender de varios factores:

- La experiencia y conocimiento del equipo con distintos fármacos. De esta forma, siempre es preferible utilizar fármacos con los que el equipo médico esté familiarizado. La existencia de un protocolo escrito con la dosis y velocidad de infusión de las medicaciones a utilizar mejora la seguridad del paciente.
- La edad del niño. Se debe conocer la distinta farmacodinamia de algunos medicamentos en los niños, así como saber que el uso de estos fármacos fuera de las indicaciones (*"off label"*) es frecuente en la población pediátrica.
- La duración prevista del procedimiento.
- El nivel de sedación requerido.
- El grado de dolor estimado en la técnica a realizar.
- La existencia de patología de base o alteraciones en la vía aérea.

- La presencia de alergia a fármacos o alimentos.

En la actualidad existen distintas alternativas de fármacos a usar. Las combinaciones propofol y fentanilo o remifentanilo, propofol y ketamina, midazolam y ketamina, midazolam y fentanilo o remifentanilo, o la más reciente dexmedetomidina son las más utilizadas en la práctica diaria, existiendo protocolos escritos de todos ellos (tabla 3)⁶.

Tabla 3. Fármacos recomendados en sedoanalgesia para procedimientos (adaptado de González E et al⁶).

Tipo de procedimiento	Fármacos
Técnicas no dolorosas	Óxido nitroso, midazolam, propofol, hidrato de cloral, dexmedetomidina
Técnicas poco dolorosas	Midazolam, propofol, óxido nitroso, dexmedetomidina. Añadir anestesia local
Técnicas invasivas con respiración espontánea	Ketamina ± midazolam, propofol + fentanilo o remifentanilo, "ketofol" (propofol + ketamina), midazolam o dexmedetomidina + fentanilo o remifentanilo
Técnicas invasivas con ventilación mecánica	Midazolam o propofol + fentanilo o remifentanilo. Si precisan relajación muscular, rocuronio

c) Fase postsedación.

Una vez finalizado el procedimiento, se debe continuar monitorizando al paciente hasta que pueda ser dado de alta de la Unidad, puesto que se han descrito complicaciones de la sedación durante la media hora posterior a finalizar la infusión de fármacos. En ocasiones, cuando se usan sedantes con un efecto más prolongado, la observación debe continuar en zonas con una vigilancia menos intensiva antes de dar de alta al paciente a su domicilio. Pero el aspecto más importante es que cuando sea dado de alta del hospital cumpla unos criterios mínimos para garantizar la seguridad del niño. Estos criterios son¹⁰:

- La función cardiovascular es estable y la permeabilidad de la vía aérea satisfactoria. Si durante el procedimiento ha precisado oxigenoterapia, la situación respiratoria debe regresar al mismo punto que estaba antes de la sedación.
- El niño se despierta fácilmente y los reflejos protectores están intactos.
- El paciente puede hablar (si tiene edad para ello).
- Se puede sentar sin ayuda (si su edad lo permite).
- Si el niño es muy pequeño o presenta algún tipo de discapacidad, se debe asegurar que su reactividad es similar al estado de antes de la sedación.
- La hidratación es adecuada.

Todos estos criterios pueden acompañarse de una escala de sedación (como la de la Universidad de Michigan) en la que el niño cumpla un nivel bajo de sedación (0 o 1) y un monitor instrumental, como el índice biespectral, con valores superiores a 90. Además, se ha descrito una maniobra muy práctica que se conoce como Test modificado del mantenimiento del despertar, el cual consiste en que, si el paciente se mantiene despierto durante más de 20 minutos en un entorno tranquilo, se considera candidato para ser dado de alta^{22,23}.

1.2. FÁRMACOS SEDANTES: PROPOFOL.

La incorporación del propofol a la Anestesiología en 1977 supuso una revolución en el campo de la anestesia intravenosa. Se trata de un agente hipnótico y sedante perteneciente al grupo de los alquilfenoles cuya fórmula química es 2,6-diisopropilfenol (figura 3)²⁴. La incorporación de dos radicales isopropilo a los carbonos

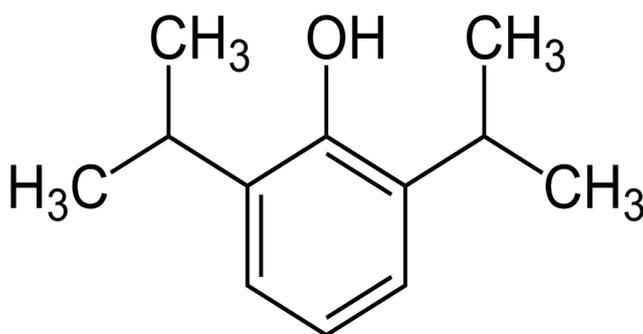


Figura 3. Estructura química del propofol.

2 y 6 del fenol, le confieren su actividad anestésica. El compuesto es un aceite a temperatura ambiente y, dada su baja solubilidad en agua, comercialmente se dispensa en una emulsión al 1 o al 2% (10 mg/mL o 20 mg/mL) de aceite

de soja, glicerol, fosfolípidos purificados y lecitina de huevo para poder administrarse por vía intravenosa. Además, lleva en su composición edetato disódico (EDTA) para retrasar el crecimiento bacteriano. Su apariencia macroscópica es blanca lechosa²⁵ y aporta 1,1 kcal/mL²⁶.

No se conoce muy bien su mecanismo de acción, aunque a nivel de la membrana celular es posible que actúe potenciando el efecto excitatorio del ácido γ -amino butírico (GABA) acoplado a los canales de cloro, aumentando su conductancia y, por otro lado, tenga cierto efecto sobre la modulación de los canales de sodio por inhibición indirecta de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Además, se ha comprobado que a nivel del área postrema disminuye la concentración de serotonina²⁷ y en el núcleo accumbens aumenta la concentración de dopamina²⁸.

En cuanto a su farmacocinética, es altamente lipofílico y se distribuye ampliamente por todos los tejidos equilibrándose rápidamente su concentración plasmática con el cerebro, por lo que su efecto se inicia a los pocos segundos. Se liga a proteínas, fundamentalmente albúmina, en más del 95% y su distribución sigue un modelo lineal tricompartmental. Comienza en el compartimento central (V1) formado por el plasma y los tejidos bien irrigados (cerebro, corazón, hígado, riñones y pulmones), que reciben el 75% del gasto cardíaco. Posteriormente llega al compartimento periférico rápido (V2) donde hay tejidos peor irrigados, como la masa muscular. Por último, pasa al compartimento periférico lento (V3), donde se encuentran los tejidos peor irrigados (piel y grasa). Como sucede con todos los fármacos liposolubles, el compartimento V3 es reservorio del propofol y su retorno a los otros compartimentos es lento. Su metabolismo es hepático (glucuronización y sulfoconjugación) a través del citocromo CYP2B6 y produce metabolitos solubles en agua, por lo que su eliminación es renal en un 88% y un 2% es excretado por las heces. El aclaramiento metabólico excede el flujo sanguíneo hepático, por lo que se sugiere la existencia también de un aclaramiento pulmonar²⁹. La rápida redistribución a los tejidos, al ser muy lipofílico y atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, hace que el comienzo de acción sea muy rápido (en torno a 40 segundos). La vida media de distribución es de 2 a 4 minutos y la eliminación de 20

a 60 minutos. El tiempo en despertar tras el cese de una infusión se sitúa de 10 a 15 minutos³.

La dosis de inducción anestésica en adultos oscila entre 1,5 a 3 mg/kg de peso con velocidades de infusión de mantenimiento de 3-6 mg/kg hora dependiendo de la profundidad de sedación requerida³⁰. En los niños, debido a que presentan un compartimento central mayor y un aclaramiento más rápido, precisa aumentar la dosis en torno a un 50% para la inducción y un 50-100% para el mantenimiento³¹. La administración es dolorosa en un número significativo de pacientes, lo cual se puede minimizar si se añade lidocaína (0,5 mg/kg) a la inyección del bolo de propofol²⁴.

Aunque inicialmente se introdujo para la inducción y mantenimiento anestésico, el perfil farmacodinámico del propofol, con un inicio casi inmediato, tiempo de recuperación rápido y la ausencia de metabolitos activos, ha hecho que se generalice su uso como sedante para procedimientos fuera del quirófano²⁵.

En el sistema nervioso central, además de los efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y anestésicos, el propofol produce una disminución del flujo sanguíneo cerebral por aumento de las resistencias vasculares, por lo que disminuye la presión intracraneal (PIC). Por otro lado, disminuye el metabolismo neuronal, a altas dosis tiene propiedades anticomiciales, es antiemético, pero no posee ningún efecto analgésico²⁴.

Efectos adversos.

Como muchos agentes sedantes, el propofol tiene efectos depresores respiratorios que pueden potenciarse si se administran de forma concomitante opioides. De ellos destacan por su frecuencia la obstrucción de la vía aérea superior por relajación de la musculatura faríngea, hipoventilación y apnea. Estos efectos dependen de la dosis y de la velocidad de administración, pero con variabilidad individual. La hipoxia es frecuente (hasta el 30%), que se minimiza (hasta un 5%) cuando rutinariamente se aporta oxígeno al inicio de la administración de propofol²⁹. Se han descrito efectos broncodilatadores y disminución de la hiperreactividad bronquial, por lo que puede

ser útil en el estatus asmático en pacientes con intubación orotraqueal y ventilación mecánica.

El propofol puede producir hipotensión arterial por vasodilatación y depresión de la contractilidad cardiaca, y además tiene un efecto cronotrópico negativo. Estos efectos están directamente relacionados con la dosis y la rapidez en la administración, y con el estado clínico del paciente, siendo mayores en aquéllos que ya se encuentran hemodinámicamente inestables por vasodilatación o depresión miocárdica. Se estima que la hipotensión ocurre hasta en la mitad de los pacientes con un descenso medio de 25 mmHg de la presión arterial sistólica. Este efecto se revierte con la administración de un bolo de cristaloides (suero salino fisiológico a 20 mL/kg) o bien cloruro cálcico (10 mg/kg), aunque no suele ser preciso en la mayoría de los casos³⁰.

El efecto adverso más temible del propofol es el conocido como síndrome por infusión de propofol, descrito por primera vez por Bray³², y que es más frecuente en niños que en adultos. El uso de altas dosis (por encima de 4 mg/kg hora) por períodos superiores a 48 horas se ha relacionado claramente con el mismo. Consiste en un cuadro de shock cardiogénico con disminución de la contractilidad y bradiarritmias, junto con graves alteraciones metabólicas (acidosis láctica e hipertrigliceridemia) y rabdomiolisis. Se cree que la causa es una alteración en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos, debido a la inhibición de la enzima carnitín palmitoil transferasa en la membrana externa de la mitocondria y por alteración directa de la cadena respiratoria mitocondrial³³. De hecho, se han encontrado elevaciones transitorias de malonilcarnitina y C5-acilcarnitina durante este cuadro³⁴. Como factores predisponentes al síndrome se han descrito: la edad (en niños es más frecuente), enfermedad grave del sistema nervioso central o respiratoria, uso de catecolaminas a dosis altas, escaso aporte de hidratos de carbono, administración de corticoides y la existencia de una enfermedad mitocondrial de base³⁵. Tiene una mortalidad muy alta, cercana al 30%³⁶, y su único tratamiento es la suspensión del fármaco y el inicio precoz de técnicas de reemplazo renal, e incluso el soporte cardiorrespiratorio con oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Sin embargo, no se ha descrito

este síndrome cuando el propofol se utiliza en períodos cortos para la realización de procedimientos.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que en su composición lleva lecitina de huevo, pero que la alergia al huevo no implica alergia al propofol. La mayoría de las situaciones de alergia al huevo se deben a la ovoalbúmina de la clara, por lo que, salvo historia de reacción anafiláctica al huevo, ésta no es una contraindicación absoluta para la administración de propofol.

Además, al ser una emulsión lipídica, puede provocar hipertrigliceridemia cuando se utiliza durante largo tiempo²⁶. Por último, se debe conocer que la excreción de metabolitos fenólicos puede teñir de coloración verdosa la orina.

1.3. FÁRMACOS ANALGÉSICOS: FENTANILO.

Fentanilo es un opioide sintético del grupo de las fenilpiperidinas con el nombre químico N-(1 fentanilo-4-piperidil) propioanilida citrato (1:1) (figura 4).

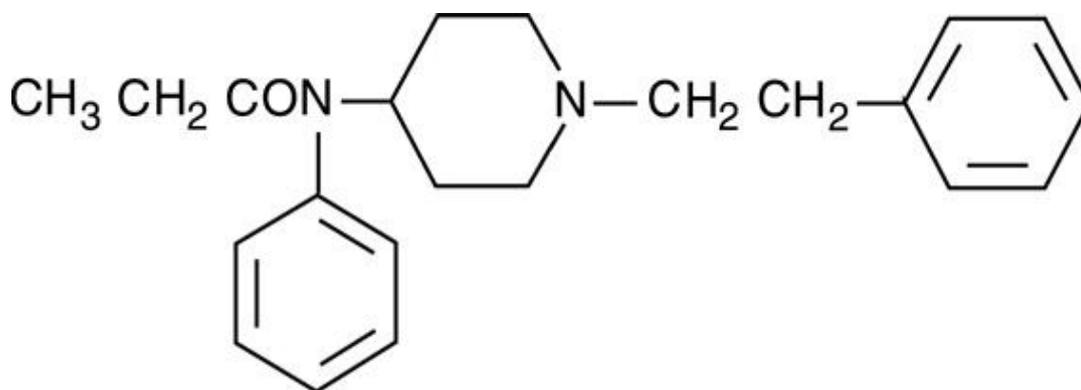


Figura 4. Estructura química del fentanilo.

Se trata de un fármaco disponible en presentaciones parenteral, transdérmica y transbucal. Tiene un efecto analgésico 75 a 125 veces más potente que la morfina. Al igual que ésta, es un agonista puro de los receptores opioides, con selectividad fundamentalmente por los Mu (μ) y en cierto grado por los Delta (δ). Los receptores Mu (μ) se encuentran a nivel del cerebro (lámina III y IV del córtex), tronco cerebral, sustancia gris periacueductal, tálamo y en la parte superficial del asta posterior de la

médula espinal. Se dividen en dos subtipos Mu 1 ($\mu 1$) y Mu 2 ($\mu 2$). La unión del fentanilo a los receptores Mu 1 ($\mu 1$) produce analgesia supraespinal, mientras que la unión a los Mu 2 ($\mu 2$) es la responsable de analgesia espinal, pero también de los efectos como sedación, vómitos, depresión respiratoria, espasmo del esfínter de Oddi, prurito, euforia, retención urinaria, miosis, bradicardia y dependencia física. Los receptores Delta (δ) se encuentran ampliamente en el cerebro y producen analgesia a nivel espinal, además de sensación de disforia^{37,38}.

En lo que se refiere a su farmacocinética, tras su administración por vía intravenosa y pasar al plasma, se une a proteínas plasmáticas en un 84% (α -1-glicoproteína). Su distribución, como la mayoría de los fármacos utilizados en anestesiología, sigue el modelo tricompartmental. Cuando se administra por vía intravenosa su comienzo de acción es rápido (en el primer minuto), con efecto máximo a los 5 a 15 minutos y su duración también relativamente corta (30 a 60 minutos), lo que, junto a la ausencia de liberación de histamina, hace que sea preferible su uso como analgésico para procedimientos cortos frente a la morfina. Es liposoluble y el metabolismo es hepático vía citocromo CYP3A4. Su vida media de eliminación es de 2 a 4 horas, aunque si se administra en infusión continua, la vida media se prolonga debido a su amplio volumen de distribución. Se elimina por orina en forma de sus metabolitos en un 75% y hasta en un 10% sin metabolizar y un 9% por heces.

La dosis del fentanilo en niños es de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en bolo intravenoso, aunque los niños menores de 3 años pueden precisar dosis mayores. En infusión continua la dosis inicial habitual es de 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hora³⁹.

Efectos adversos.

La depresión respiratoria puede ocurrir con cualquier opioide, ya que a dosis equipotente a nivel del sistema nervioso central, producen disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la hipoxia e hipercapnia e interaccionan con los centros respiratorios a nivel de la médula y tronco cerebral, en donde se produce la regulación del ritmo respiratorio. Esto se acentúa más si se combinan con otros fármacos depresores a nivel respiratorio, como benzodiazepinas o propofol³⁰. Un

efecto negativo a tener en cuenta con el fentanilo es un cuadro que se conoce como rigidez torácica. Se ha descrito fundamentalmente en neonatos y lactantes pequeños y se relaciona con la administración de fentanilo a dosis altas y, sobre todo, con una administración rápida^{40,41}. Su tratamiento es la administración de naloxona e incluso, relajantes musculares, para poder manejar la ventilación del paciente³⁰.

Otros efectos adversos son la reducción del gasto cardíaco por descenso de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, libera menos histamina que la morfina, lo que conduce a menor índice de broncoespasmo e hipotensión^{42,43}.

1.4 MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN.

El objetivo de la sedación en Pediatría es que el niño esté tranquilo y evitar su sufrimiento, producir amnesia y garantizar su seguridad⁴⁴. Sin embargo, se debe tener en cuenta que cuando se utiliza la sedación para procedimientos en niños no colaboradores, el grado de profundidad que se debe conseguir para realizar dicha técnica de forma segura es tal, que las complicaciones inherentes a la sedación son relativamente frecuentes⁴⁵. Por ello el nivel de sedación debe ser monitorizado como cualquier otro parámetro en estos pacientes, intentando evitar la infrasedación y la sobrededación⁴⁶.

La infrasedación aumenta los síntomas de estrés, ansiedad y agitación con aumento del catabolismo, provoca alteración del patrón respiratorio y de la motilidad intestinal. También puede producir síntomas cardiovasculares como taquicardia, hipertensión y aumento del consumo de oxígeno, alteraciones en los tiempos de coagulación y en la función plaquetaria, y retraso en la curación de heridas o quemaduras. Además, en el caso de los pacientes con ventilación mecánica, se corre el riesgo no solo de mala adaptación al ventilador, sino también de extubación accidental^{46,47}.

Por otra parte, la sobrededación (más difícil de reconocer clínicamente) conlleva riesgos como la depresión respiratoria, hipotensión, prolongación en el tiempo de

ventilación mecánica, neumonía nosocomial, mayor riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia, trombosis venosa, aumento de la estancia hospitalaria y, por tanto, aumento de los costes^{3,36,46}.

A pesar de que está demostrado que monitorizar la sedación mejora el confort del paciente, evita complicaciones y disminuye la estancia hospitalaria en UCIP, no es una práctica general en España ni en la mayoría de los países⁴⁶. De hecho, un reciente estudio multicéntrico en el que participaron la mayor parte de las UCIP españolas, demostró que, aunque un 64% tenían un protocolo escrito de sedoanalgesia, más de la mitad de las unidades no usaban escalas clínicas de sedación y la tercera parte nunca habían usado en método instrumental para su monitorización⁴⁸.

La elección del instrumento utilizado no es tan importante como el que su aplicación sea regular para una evaluación sistemática del grado de confort y sedoanalgesia de los niños⁴⁹, aunque sería deseable que el método fuera uniforme por todo el personal que trabaja en un hospital². Se pueden distinguir los métodos clínicos o subjetivos, fundamentalmente las escalas de sedación, y los métodos instrumentales u objetivos.

1.4.1. Métodos clínicos: escalas de sedación.

Se han descrito más de treinta escalas distintas de sedación⁵⁰. Para considerar idónea una escala, según las recomendaciones de la AAP y la ASA, ésta debe tener las siguientes características⁴⁴:

- Simple en su uso.
- Aplicable a todas las situaciones clínicas y todas las edades.
- Reproducible, es decir, si la repiten dos observadores distintos o el mismo observador, que el resultado no varíe.
- Que sea capaz de discriminar los distintos niveles de sedación, en particular del nivel moderado al profundo.

Sin embargo, las escalas de sedación tienen una serie de limitaciones, entre las que se encuentran: que la evaluación, generalmente, requiere la estimulación del paciente; que en ocasiones es difícil distinguir si las alteraciones que se producen en el niño son por el dolor o por la ansiedad; y que los sistemas de puntaje son ineficaces para pacientes paralizados o con una sedación muy profunda, porque son incapaces de responder a estímulos. En estos pacientes, por tanto, se hace necesaria la utilización de métodos instrumentales⁵¹.

- **Escala de Ramsay** (tabla 4). Se trata de una herramienta subjetiva creada hace casi cuarenta años para valorar la sedación en UCI con el agente anestésico intravenoso alfaxalona-alfadolona⁵². Es la escala más ampliamente utilizada y con la que se compara para validar nuevas escalas o métodos objetivos de valoración de la sedación. Se describen seis niveles de sedación, aunque existe una versión modificada que amplía las categorías a ocho (tabla 5). Tiene como ventajas su sencillez y rapidez de medición, pero presenta entre sus limitaciones que no ha sido validada en niños⁵³, hay discrepancias en cuanto a capacidad de ser reproducible⁵⁴, no se ha demostrado su utilidad en pacientes con relajación muscular y, además, utiliza estímulos auditivos y dolorosos para valorar la respuesta, lo que aumenta la subjetividad en la valoración⁵⁵. Además, la agitación se considera un nivel 1 cuando, en ocasiones, estos pacientes están muy cerca de la inconsciencia⁴⁷.

Tabla 4. Escala de Ramsay.

Nivel 1	Paciente ansioso o agitado
Nivel 2	Paciente colaborador, orientado y tranquilo
Nivel 3	Paciente dormido que obedece a órdenes
Nivel 4	Paciente dormido con respuesta a estímulos auditivos intensos
Nivel 5	Paciente dormido con respuesta mínima a estímulos
Nivel 6	Paciente dormido sin respuesta a estímulos

Tabla 5. Escala de Ramsay modificada.

Nivel 1	Paciente despierto, ansioso, agitado o inquieto
Nivel 2	Paciente despierto, colaborador, orientado y tranquilo
Nivel 3	Paciente somnoliento, pero responde a órdenes verbales
Nivel 4	Paciente somnoliento, pero responde a estímulos auditivos intensos o estímulos táctiles ligeros
Nivel 5	Paciente dormido con lenta respuesta a estímulos auditivos intensos o estímulos táctiles fuertes
Nivel 6	Paciente dormido con respuesta únicamente a estímulos dolorosos
Nivel 7	Paciente dormido con respuesta involuntaria de extensión a estímulos dolorosos
Nivel 8	Paciente dormido sin respuesta a estímulos, incluidos dolorosos

- **Escala OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale)** (tabla 6). Fue diseñada para valorar la utilidad del fármaco flumazenilo para revertir la sedación con benzodiazepinas⁵⁶. Tiene la ventaja de ser más comprensible y discriminar mejor los niveles de sedación que la escala de Ramsay². Ha sido validada en niños y adultos, pero no en pacientes intubados⁴⁷.

Tabla 6. Escala OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale).

Respuesta	Responde rápidamente al nombre en tono normal	5
	Respuesta letárgica al nombre en tono normal	4
	Responde sólo cuando se repite o grita el nombre	3
	Responde a leve zarandeo o pinchazo	2
	No responde a leve zarandeo o pinchazo	1
Verbal	Normal	5
	Algo enlentecido o trabado	4
	Farfullando o muy lento	3
	Palabras poco reconocibles	2
Expresión facial	Normal	5
	Relajación leve	4
	Relajación marcada (mandíbula blanda)	3
Ojos	Claros, no ptosis	5
	Vidriosos o leve ptosis (menor de la mitad del ojo)	4
	Vidriosos y ptosis marcada (la mitad del ojo o más)	3

- **Escala de Sedación de la Universidad de Michigan (ESUM)** (tabla 7). Es una escala observacional, similar a la de Ramsay, pero validada para niños en el año 2002. Divide el nivel de sedación en cinco categorías y mide la profundidad tras valorar la respuesta a distintos estímulos verbales y táctiles. Se ha utilizado, sobre todo, para evaluar la sedación de procedimientos en Urgencias o en exploraciones radiodiagnósticas. Ha demostrado ser una herramienta simple y eficaz que cumple las características que define la AAP y la ASA⁵⁷.

Tabla 7. Escala de Sedación de la Universidad de Michigan (ESUM).

Nivel	Descripción
0	Despierto/Alerta
1	Sedación mínima (cansado/adormilado con respuesta apropiada a estímulos verbales)
2	Sedación moderada (somnoliento/dormido, se despierta fácilmente con estímulo verbal o táctil suave)
3	Profundamente sedado (sueño profundo, se despierta sólo con estímulos táctiles significativos)
4	No se despierta

- **Escala de sedación del Hospital del Niño Jesús (HNJ)** (Tabla 8)⁵⁸. La Unidad de Tratamiento del Dolor del Hospital del Niño Jesús (Madrid) ha publicado una escala en la que valora el grado de sedación para procedimientos en cuatro niveles: sedación mínima, moderada, profunda y anestesia general.

Tabla 8. Escala del Hospital Niño Jesús (HNJ).

Nivel	Descripción
1	Despierto. Alerta. Orientado
2	Letárgico. Despierto y orientado al hablarle
3	Dormido. Despierta desorientado solo con estímulos físicos
4	Sin respuesta a estímulos físicos

Nivel 1-2: Sedación consciente (si no manifiesta agitación). Nivel 3-4: Sedación profunda.

- **Escala de COMFORT** (tabla 9). Fue diseñada y validada para niños intubados en UCIP y engloba dos parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca y tensión arterial) y seis de comportamiento (nivel de conciencia, agitación, respuesta respiratoria, movimientos, tono muscular y tensión facial) que se puntúan de 1 a 5 y son recogidos durante 2 minutos de observación, con lo que el rango de la escala es de 8 a 40⁵⁹. Según el valor numérico que se obtiene de la suma, indica el grado de sedación con los siguientes intervalos: 8-10 sedación muy profunda, 10-17 sedación profunda, 18-26 sedación superficial y 27-40 sin sedación. Las ventajas de esta escala son su utilidad en todas las edades y niveles de desarrollo neurológico y que no se requiere aplicar ningún estímulo para realizar la valoración. Es la escala que recomienda en niños el Grupo de Sedoanalgesia de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) y las guías de consenso británicas⁴². En cuanto a sus limitaciones se encuentran: que es más lenta y complicada de valorar, que analiza parámetros subjetivos y objetivos, incluye variables como la frecuencia cardíaca y la tensión arterial que se alteran en el paciente crítico por muchos otros factores y tampoco ha sido validada en niños con relajación muscular. Por ello algunos autores recomiendan utilizar la escala de COMFORT b en pacientes no intubados, omitiendo la frecuencia cardíaca y la presión arterial, ya que, aunque los criterios son más objetivos, pueden afectarse por otros factores además del nivel de estrés del niño. En el caso de la escala COMFORT b el rango de valores es de 6 a 30. Valores entre 6 y 10 se consideran sobrededación, entre 11 y 23 sedación moderada y de 24 a 30 sedación ligera⁶⁰.

Tabla 9. Escala de COMFORT.

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

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

- Basada en esta escala pediátrica, en adultos se ha desarrollado la **escala ATICE (*Adaptation to the Intensive Care Enviroment*)** (tabla 10) que valora la adaptación del paciente al entorno e incluye items dirigidos en dos dominios, el de la consciencia (nivel de consciencia y comprensión) y el de la tolerancia al ambiente (agitación, sincronía respiratoria y relajación facial). Fue descrita y validada en pacientes adultos en ventilación mecánica⁶¹.

Tabla 10. Escala ATICE (adaptada de De Jonghe BD et al⁶¹).

Dominio de la consciencia		Dominio de la tolerancia		
Consciencia (de 0 a 5)	Comprensión (sumar 1 punto por respuesta)	Agitación (de 0 a 3)	Sincronía respiratoria (sumar 1 punto por cada uno)	Relajación facial (de 0 a 3)
Oj-os cerrados, no mímica 0 puntos	Abre y cierra los ojos 1 punto	Agitación que amenaza la vida 0 puntos	Puede iniciar la inspiración 1 punto	Mueca permanente 0 puntos
Ojos cerrados, mímica facial tras estímulo doloroso intenso 1 punto	Abre la boca 1 punto	Agitación que no responde a órdenes verbales 1 punto	Frecuencia respiratoria <30 rpm 1 punto	Mueca importante provocada 1 punto
Ojos abiertos tras estímulo doloroso intenso 2 puntos	Mírame 1 punto	Agitación que responde a órdenes verbales 2 puntos	No tose 1 punto	Mueca ligera provocada 2 puntos
Ojos abiertos tras estímulo doloroso ligero 3 puntos	Di sí o no con la cabeza 1 punto	Tranquilo 3 puntos	No emplea los músculos respiratorios accesorios 1 punto	Cara relajada 3 puntos
Ojos abiertos tras orden verbal 4 puntos	Cierra los ojos y abre la boca 1 punto			
Ojos abiertos espontáneamente 5 puntos				

- **Escala de Agitación-Sedación de Richmond** (tabla 11). Se ha mostrado bastante reproducible y es fácil de aprender⁵⁰. Fue creada por un equipo multidisciplinar de personal de UCI de adultos en el año 2002⁶². Tiene la ventaja de que además de valorar la sedación, incluye también la agitación. Ésta es puntuada con valores positivos y la profundidad de la sedación con valores negativos. El nivel 0 sería un paciente tranquilo y despierto, el + 4 es la máxima agitación y el -5 el mayor nivel de inconsciencia.

Tabla 11. Escala de agitación-sedación de Richmond.

Puntuación	Término	Descripción
+ 4	Combativo	Manifiestamente combativo o violento, peligro inmediato para el personal
+ 3	Muy agitado	Tira o se quita tubos o catéteres o exhibe comportamiento agresivo hacia el personal
+ 2	Agitado	Movimiento frecuente involuntario o asincronía paciente-ventilador
+ 1	Intranquilo	Ansioso pero los movimientos no son agresivos o vigorosos
0	Alerta y calmado	
- 1	Somnoliento	No completamente alerta, pero se mantiene > 10 seg despierto con contacto visual a la voz
- 2	Sedación ligera	Despierta brevemente (< 10 seg) con contacto visual a la voz
- 3	Sedación moderada	Cualquier movimiento (pero sin contacto visual) a la voz
- 4	Sedación profunda	No respuesta a la voz, pero se mueve ante estímulos físicos
- 5	Sedación muy profunda	No respuesta a la voz ni a estímulos físicos

1.4.2. Métodos instrumentales.

La herramienta ideal para medir la profundidad de la sedación debería tener las siguientes características: ser de uso simple; no precisar calibración; tener una alta sensibilidad y especificidad para predecir el grado de sedación de los pacientes; no estar influenciado por la edad del paciente, patología de base, artefactos externos, tipos de sedantes o combinaciones de ellos⁶³. Desgraciadamente, no existe un monitor que cumpla todas estas características.

Entre los métodos objetivos para tratar de evaluar la sedación se encuentran: la determinación de la concentración plasmática de fármacos, la electromiografía de los músculos frontales, la contracción del esfínter esofágico inferior y el estudio del electroencefalograma (EEG)⁵⁰. De todos ellos los que han alcanzado un mayor desarrollo son aquellos sistemas que analizan la actividad cortical y procesan el EEG.

Aunque ya desde el año 1937 se describió la relación entre los fármacos sedantes y la actividad eléctrica cerebral⁴⁴, no fue hasta la última década del siglo XX cuando se han comenzado a aplicar herramientas de monitorización basadas en el análisis del EEG. De ellas caben destacar por su desarrollo el índice biespectral (BIS), la entropía, los potenciales auditivos evocados de latencia media, el índice de estado del paciente (PSI), el índice de estado cerebral (CSI), el Narcotrend y otros^{44,64}. Se han realizado estudios comparando distintos sistemas de monitorización, como los potenciales auditivos evocados de latencia media^{65,66,67}, el PSI^{68,69}, la entropía^{66,70} y el CSI⁷¹, encontrándose correlación entre el nivel de conciencia del paciente y los diferentes herramientas de monitorización en distintos escenarios, aunque con resultados dispares. Sin embargo, de todos ellos es el BIS el más avalado por la literatura en el momento actual.

Para entender cuál es la base fisiológica de estos métodos, se debe recordar que el EEG es una señal fisiológica compleja en forma de onda que representa la suma de toda la actividad cerebral producida por la corteza, recogida a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo. Se caracteriza por ser de baja amplitud (20-200 μ V) y de frecuencia variable (0-50 Hz). Los agentes anestésicos, en general, producen

aumento en la amplitud y disminución de la frecuencia y la aparición de períodos de silencio que son dosis dependiente. A dosis bajas, producen un aumento paradójico de la amplitud de las ondas beta (14-30 Hz). Posteriormente las frecuencias dominantes del EEG disminuyen hasta el rango de theta (4-8 Hz) y posteriormente a delta (1-4 Hz) con aumento de la amplitud. Cuando la concentración de anestésicos es muy alta aparece el patrón de brote-supresión, e incluso el EEG llega a ser isoelectrico^{72,73}. Esta observación, y la cuantificación de esos cambios a través de algoritmos matemáticos, han permitido obtener instrumentos objetivos en la monitorización del grado de sedación.

1.5. MONITORIZACIÓN CON ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS).

1.5.1. Bases de la monitorización con BIS.

El monitor de índice biespectral (BIS) (*Covidien PLC, Dublin, Irlanda*) apareció en los hospitales en octubre del año 1996 y en enero de 2.004 la “*Food and Drug Administration*” (FDA) aprobó su indicación para prevenir el despertar intraoperatorio durante la anestesia general⁷⁴. Se ha demostrado que el uso del BIS en quirófano ofrece las siguientes ventajas: reduce los requerimientos de fármacos sedantes^{75,76,77}, disminuye el recuerdo y el despertar intraoperatorio^{78,79,80}, acelera la recuperación de la anestesia^{76,81}, reduce la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios⁸² e incluso, se ha visto un descenso de la mortalidad en la anestesia guiada con BIS⁸³.

El despertar intraoperatorio es un tema que ha suscitado un gran interés en el campo de la Anestesiología⁸⁴. Su prevención clásica ha sido el mantenimiento, durante la anestesia, de una concentración teleespiratoria adecuada de los gases anestésicos. Con la llegada de la monitorización BIS, parte de este problema comenzó a solucionarse. Pero hay que destacar que no se trata, en realidad, de un monitor de consciencia “*per se*”, sino que se correlaciona con el grado de actividad eléctrica cerebral⁷², el cual a su vez se modifica con la reducción metabólica cerebral que se produce, entre otras situaciones, con el uso de fármacos anestésicos como el propofol o el isoflurano⁸⁵. Es de destacar que se ha visto una correlación, no sólo

entre la concentración teleespiratoria de gases y el BIS, sino también entre los modelos teóricos farmacocinéticos de propofol y el BIS⁸⁶.

Sin embargo, no es una monitorización exclusiva en el ámbito del quirófano y de ahí ha dado el salto a la UCI^{46,87,88}, de tal forma que la reciente guía de práctica clínica española para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo, recomienda el uso de BIS cuando no sea posible evaluar la sedación con escalas y en pacientes que necesiten sedación profunda o bloqueantes neuromusculares⁵⁰.

En cuanto a su uso en niños, existen cada vez más trabajos publicados en los últimos años, habiendo pasado de ser un monitor exclusivo de quirófanos a comenzar a usarse por pediatras para valorar la profundidad de la sedación de los niños en distintos escenarios como Urgencias, UCIP y Radiodiagnóstico.

El índice bispectral (BIS) es un sistema de monitorización no invasivo, a través de sensores o electrodos colocados en la región frontal (figura 5), que recogen las señales del EEG, las transmiten hasta un convertidor que amplifica y digitaliza la señal, a la vez que elimina artefactos, enviándolo a un monitor para su procesamiento y análisis. En el momento actual son cuatro electrodos cuando se monitoriza un hemisferio cerebral o siete electrodos para monitorizar ambos hemisferios, existiendo tamaño pediátrico y de adulto. Puede estar conectado a un monitor específico (BIS-XP, BIS-VISTA) (figuras 6 y 7), o bien, a través de un módulo, a la mayoría de los monitores multiparamétricos que se utilizan en la UCIP. La señal del EEG se divide en segmentos de 2 segundos y tras un algoritmo complejo, en el



Figura 5. Sensores del BIS: tamaño pediátrico (arriba), adulto (abajo).



Figura 6. Monitor BIS-XP.



Figura 7. Monitor BIS-VISTA.

que se incluye un análisis del poder espectral mediante la transformada de Fourier, un análisis biespectral con el grado de sincronización a baja y alta frecuencia y un análisis basado en el tiempo, calcula un número adimensional de 0 a 100, que se relaciona con el estado de consciencia del paciente. El valor de 0 indica la ausencia de actividad cerebral y cuando está cercano a 100 se corresponde con un paciente despierto. En anestesia, la pérdida del recuerdo ocurre en la mayoría de los pacientes con valores de 75-80 y cifras entre 40 o 45 como límite inferior y 60 como límite superior, se consideran adecuados para evitar el despertar intraoperatorio⁷⁴. Sin embargo, valores inferiores a 40 no han encontrado beneficio y se consideran sobredosificación. Por debajo de 30 comienzan a aparecer rachas de supresión eléctrica hasta llegar a un patrón de brote supresión.

El algoritmo del BIS es bastante complejo. Aunque está guardado en secreto y no ha sido publicado⁸⁹, sí se conoce que fue obtenido después de analizar el EEG de más de 2000 sujetos sanos del ejército americano que recibieron uno o más agentes hipnóticos (isoflurano, propofol, midazolam y tiopental). El estado hipnótico fue valorado a través de evaluación clínica, respuesta a estímulos, concentración en plasma de los fármacos y tests de memoria⁹⁰. Con esos datos y un método matemático complejo se obtiene el número BIS. Los tres componentes que se analizan para formar parte del algoritmo dinámico son⁹¹:

- Análisis en el dominio de la frecuencia. Es el cálculo del poder espectral mediante el algoritmo de Cooley y Tukey de la transformada rápida de Fourier⁴⁴, valorando el grado de actividad de frecuencias beta (14-30 Hz). Cada uno de los segmentos de 2 segundos en los que se divide el EEG se analiza como si la señal del EEG fuera una luz que atraviesa un prisma y se divide en los distintos colores. En este

caso, la onda del EEG se desdobra en las distintas frecuencias con la potencia que tiene cada una de ellas^{47,92}. De ellas se tiene en cuenta lo que se denomina “beta ratio”, que es la correlación que tienen las frecuencias beta (mayores de 14 Hz) con respecto al resto de las ondas. Si se analiza una onda del EEG a lo largo de un tiempo (figura 8), se puede medir la potencia que tiene cada una de las frecuencias. Esto se puede representar en un histograma (figura 9) y ver la potencia relativa que significa cada frecuencia en cada segmento analizado del EEG del paciente.

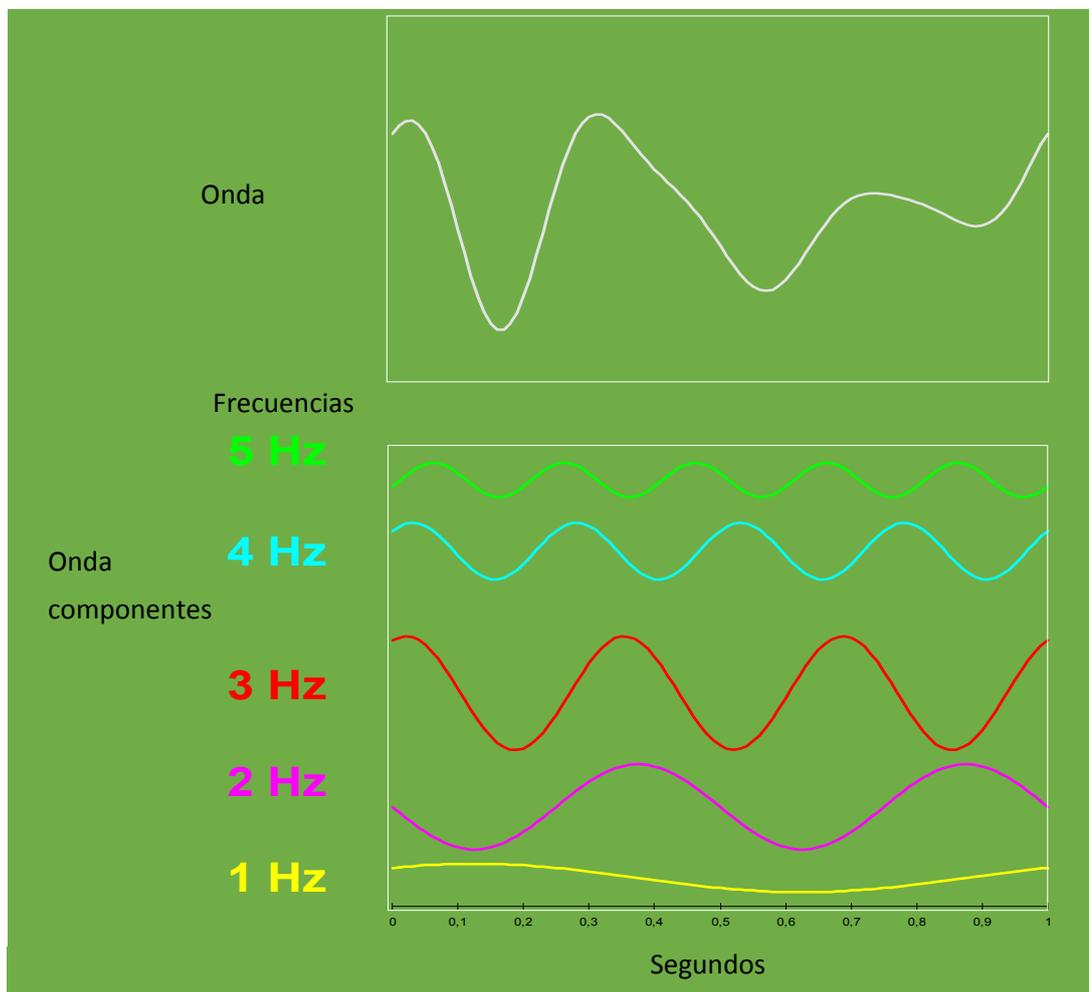


Figura 8. Onda del EEG dividida en distintas frecuencias

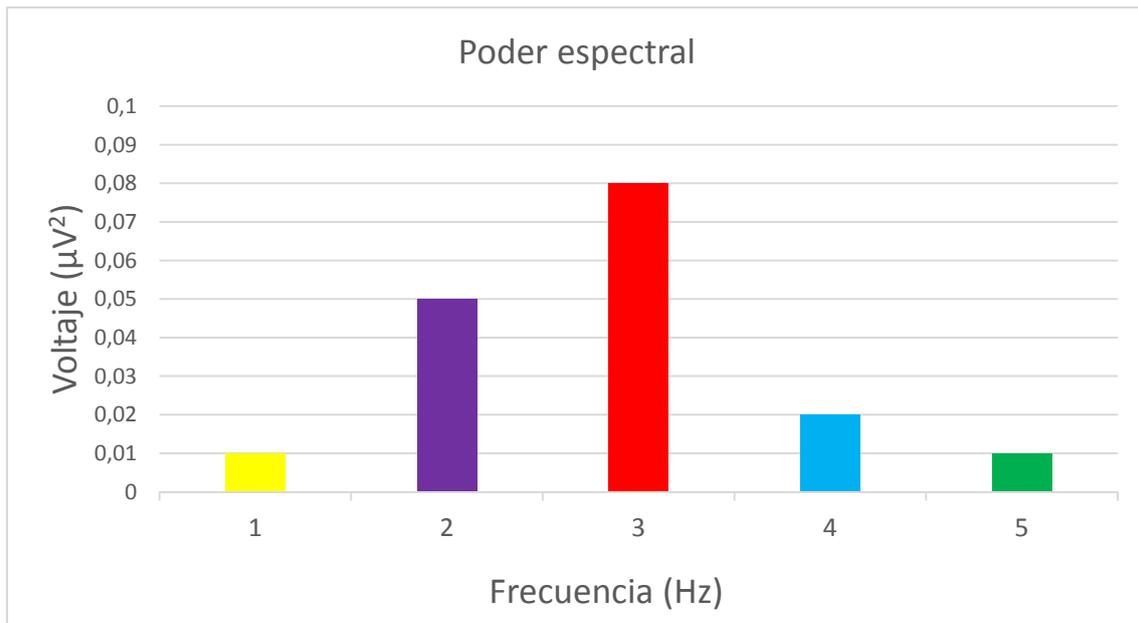


Figura 9. Poder espectral de cada frecuencia

- Análisis en el dominio del tiempo: porcentaje del tiempo en supresión total o casi supresión (“*Quazi index*”)⁹³. Estas situaciones en las que la frecuencia es muy baja y la amplitud también, se correlacionan con estados de anestesia profundos.
- Análisis biespectral. Consiste en lo que se llama “*SynchFastSlow*”, es decir, el grado de sincronización existente entre ondas lentas y rápidas. Cuando esto se produce, el grado de sedación es, al menos, moderado⁹². Se ha visto que el análisis biespectral es útil para distinguir los distintos grados de sedación⁹⁴.

El monitor BIS no solo nos aporta el número BIS adimensional, sino que además existen otros datos que pueden ser importantes:

- Tendencia del número BIS, en el rectángulo inferior del monitor queda dibujada la línea de tendencia del BIS en la última hora.
- Índice de calidad de señal. Nos indica la calidad de la señal del EEG que se recibe⁸⁸. Se presenta en una escala de valor relativo del 0 al 100 con intervalos de 10 en 10. Si la calidad de señal disminuye por debajo del 50%, solo aparece el contorno del número, y si esta calidad es muy baja, el número BIS desaparece.
- Electromiograma (EMG). Los electrodos colocados en la frente también detectan la actividad electromiográfica y la analizan. Refleja la actividad muscular que puede producirse por dolor, movilidad de los ojos, convulsiones o movimiento

voluntario. Se visualiza en un gráfico de barras que muestra la potencia (en decibelios) en el rango de frecuencia de 70-110 Hz, y cuanto más a la derecha esté desplazado, más potencia de la actividad electromiográfica existe. La potencia de EMG también se puede ver en el área de tendencia, si la elegimos como variable secundaria de visualización.

- Ondas del EEG. Las ondas del EEG filtradas se pueden visualizar en una zona del monitor a una velocidad de barrido de 25 mm/seg y a una escala de 25 μ V por división.
- Tasa de supresión. Es el porcentaje del tiempo de los últimos 63 segundos del análisis en el cual la línea del EEG ha sido isoeléctrica. Una tasa de supresión del 100% indica silencio eléctrico (EEG plano).
- Matriz de densidades espectrales. Muestra los cambios producidos a lo largo del tiempo en la distribución del espectro de potencias. Por una parte, traza los espectros absolutos a lo largo del tiempo en una escala de potencia (de 0.0625 a 4 μ V). La escala de frecuencia se sitúa en el eje horizontal con un rango de 0 a 30 Hz. De este análisis podemos obtener el límite espectral del 95% que indica el valor por debajo del cual se encuentran el 95% de las frecuencias del EEG⁶⁴.
- Si utilizamos una monitorización con BIS bilateral, permite monitorizar por separado el BIS en ambos hemisferios, visualizar el número de brotes por minuto y la asimetría de potencia existente entre ambos hemisferios.

1.5.2. Aplicaciones del BIS en Pediatría.

En Pediatría, fuera del ámbito quirúrgico, la monitorización BIS puede ser útil para valorar la sedación en los siguientes entornos: monitorizar la sedación en pacientes sometidos a procedimientos, valorar el nivel de sedación en niños en ventilación mecánica profundamente sedados o incluso paralizados, diagnóstico de muerte encefálica, valoración del coma barbitúrico y como índice pronóstico en pacientes con lesión neurológica aguda⁹⁵.

a) Monitorización de la sedación en pacientes sometidos a procedimientos.

Como se ha referido, el número de procedimientos realizados fuera del quirófano ha ido aumentando progresivamente en las Unidades de Pediatría, en

particular en UCIP y en Urgencias. Aunque las escalas subjetivas son útiles, fracasan cuando la sedación es profunda para distinguir los distintos niveles de sedación. Por ello es importante disponer de un método objetivo de monitorización de la profundidad de la sedación para titular la dosis de los agentes sedantes y evitar la sobredosificación y sus complicaciones, como la depresión respiratoria⁹⁵.

Existen distintas publicaciones en pacientes pediátricos con resultados positivos en cuanto a la correlación entre el BIS y escalas clínicas de sedación (Ramsay, ESUM, OAA/S) para monitorizar la realización de procedimientos, aunque son estudios con poca muestra de pacientes y distintos regímenes de sedoanalgesia (diferentes fármacos a dosis variables). Algunos de ellos son pacientes recogidos de diferentes entornos del hospital o fuera de él^{96,97}, otros son niños de unidades de Urgencias, en los que se utilizan distintos fármacos para la sedoanalgesia^{98,99}. Otro aspecto a tratar es el rango de BIS en el que hay que mantenerse para la realización de una técnica invasiva fuera de quirófano. En adultos parece que el rango para realizar un procedimiento con garantías (menor depresión respiratoria, sin dolor y escaso recuerdo) se sitúa entre 70-85¹⁰⁰. Sin embargo, en niños no está claro el punto de corte para ello, pero la mayoría de los trabajos señalan el 70 como un buen nivel de sedación en niños que van a ser sometidos a técnicas invasivas bajo sedoanalgesia¹⁰¹. El objetivo de todo ello no solo es garantizar la seguridad del paciente, sino también la titulación de fármacos y disminuir el tiempo de procedimiento, así como el gasto de fármacos¹⁰². Por todo ello, aunque en estas situaciones se monitorice clínicamente la sedación con la escala elegida, sería muy interesante el poder contar con la monitorización BIS para anticipar efectos adversos por sobredosificación de los sedantes e incluso, y posiblemente disminuir la cantidad de sedante utilizado en los procedimientos.

b) Monitorización de la sedación en pacientes paralizados.

Aunque en algunas unidades se utilizan únicamente las escalas subjetivas o en parámetros fisiológicos¹⁰³, uno de los usos más extendidos del BIS es valorar objetivamente la sedación de los pacientes en ventilación mecánica, que

precisen estar profundamente sedados o, incluso, paralizados^{104,105,106}. La sobresedación en pacientes paralizados es algo bastante común, y por otra parte las escalas de sedación basadas en parámetros fisiológicos y menos aún los conductuales, no son útiles para valorar la profundidad de la sedación¹⁰⁷. De hecho, se ha visto que la escala más recomendada en este tipo de pacientes (COMFORT) se correlaciona con el BIS en pacientes en ventilación mecánica^{106,108,109}, e incluso, es inferior al BIS para prevenir la sobresedación⁵⁹. Por todo ello el BIS en estos casos es útil⁹⁰, aunque aún es difícil determinar el rango en el que hay que manejarse cuando un niño en ventilación mecánica se encuentra paralizado. En principio, se estima que ese rango óptimo en pacientes pediátricos podría estar entre 50 y 70¹¹⁰. Por otra parte, se ha demostrado el ahorro de fármacos, como el propofol, en UCIP si se realiza una sedación basada en el número BIS, lo que conduce a un menor gasto⁸⁸.

c) Coma barbitúrico.

Los barbitúricos son fármacos que cada vez se utilizan con menor frecuencia en UCIP. Sin embargo, existen dos situaciones clínicas en las que aún están indicados: el estatus convulsivo refractario¹¹¹ y la hipertensión intracraneal que no ha respondido a medidas de primer nivel^{112,113,114}. En ellas se recomienda la monitorización del EEG para asegurar que se llegue al patrón de brote-supresión. No siempre se dispone en las unidades de EEG continuo a pie de cama. El BIS, en estas situaciones, puede ser de utilidad ya que se ha correlacionado el patrón de brote-supresión (3-5 brotes/minuto) con valores de BIS entre 10 y 20 y tasa de supresión mayor del 60%^{92,112,115}. Existen autores que opinan, además, que es posible que la tasa de supresión dé una representación más adecuada de la supresión eléctrica que el hecho de contar el número de brotes por minuto en el EEG¹¹⁶. De todas formas, el nuevo software del BIS también lee el número de brotes por minuto.

d) Muerte encefálica.

La ausencia de actividad eléctrica cerebral se manifiesta en el BIS con un valor de 0 y una tasa de supresión del 100%. Al ser una monitorización incruenta y que no precisa la movilización al paciente de la UCIP, el BIS es una herramienta útil para el diagnóstico de muerte encefálica^{117,118}. No es, por supuesto, un método válido desde el punto de vista legal, pero sí que tendría su papel en el diagnóstico rápido, incruento y a pie de cama para poner en marcha exploraciones con validez legal en aquellas situaciones en las que se quieren acortar los períodos y preservar la calidad de los órganos de un posible donante¹¹⁹. Además, se ha observado una excelente correlación en el diagnóstico de muerte encefálica con métodos validados legalmente como el EEG, la angiografía o la ecografía doppler transcraneal^{120,121}. En algunas ocasiones, se han visto falsos negativos, es decir, valores que no llegan a 0 en muerte encefálica por contaminación con el EMG, lo cual se evita con la administración de un relajante muscular¹²².

e) Pronóstico neurológico.

Como el BIS es un parámetro que se modifica independientemente de la causa de la inconsciencia en cada sujeto¹²³, se ha comenzado a utilizar en niños y adultos con patología neurológica aguda (traumatismo craneoencefálico grave, patología vascular cerebral, encefalopatía hipóxico-isquémica, etc.) para predecir el pronóstico neurológico. Se han encontrado diferencias significativas en el valor BIS entre aquellos pacientes con una lesión neurológica aguda que evolucionan con recuperación del nivel de conciencia y los que no lo recuperan^{124,125}. También se ha descrito que en pacientes que sufren una parada cardiorrespiratoria (PCR), el valor medio del BIS en las primeras 12 horas después de la PCR predice el pronóstico neurológico a los 6 meses¹²⁶. En definitiva, si en ausencia de sedación o con una sedación estándar, los valores BIS de un sujeto son anormalmente bajos o aparece tasa de supresión, indicaría un pronóstico neurológico más desfavorable^{127,128}. Por ello se postula como una herramienta de monitorización sencilla y no invasiva, que puede aportar información del

pronóstico en pacientes con patología aguda neurológica, como puede ser el traumatismo craneoencefálico grave^{129,130}.

1.5.3. Limitaciones del BIS.

A pesar de todos los escenarios descritos en los que el BIS podría ser útil, existen una serie de situaciones fisiológicas o patológicas, algunas de ellas frecuentes en el niño crítico, que habitualmente no se encuentran en los pacientes anestesiados, con las que se deben hacer consideraciones especiales en cuanto al BIS:

a) Interferencia del EMG.

La contaminación más frecuente del BIS en pacientes sedados es el electromiograma (EMG). Esto se produce por aumento del tono de los músculos frontales, lo cual se observa en los pacientes con una sedación ligera o bien con dolor¹³¹. Esta situación no es exclusiva del BIS, sino que el EEG también se puede ver contaminado por el EMG. Las señales del BIS se recogen en el rango de frecuencias de 0,5 a 47 Hz, mientras que las del EMG se encuentran entre 30 y 300 Hz. Por tanto, en el rango 30 y 47 Hz se solapan y el monitor puede interpretar las ondas del EMG como ondas de baja amplitud y alta frecuencia y elevar falsamente el valor del BIS^{74,101}. A pesar de ello, se debe conocer que la actividad EMG está indicada en una barra del monitor por debajo del índice calidad de señal en el modelo BIS-XP y a la derecha del número BIS en el modelo BIS-VISTA, por lo que podemos estimar si hay contaminación del EMG en el valor de BIS. Se debe tener en cuenta que el dolor puede ser la causa de una actividad EMG alta¹³², de tal forma que en estos pacientes es recomendable optimizar la analgesia¹³³. Del mismo modo, una inadecuada relajación muscular puede aumentar la actividad EMG y, por tanto, el número BIS^{134,135}.

b) Limitaciones con algunos sedantes.

Existen algunos hipnóticos que no son monitorizados efectivamente por el BIS. La sedación con halotano, isoflurano, óxido nitroso y ketamina no es bien estimada por el BIS^{74,136}. El óxido nitroso, utilizado con frecuencia en unidades

de urgencias, no parece alterar el BIS porque su efecto fundamental es analgésico y menos hipnótico. Pero de ellos el más significativo, por su uso en Pediatría es la ketamina, un anestésico disociativo que produce efectos excitatorios sobre el EEG, con lo cual, en ocasiones, el niño puede estar bien sedado por escalas clínicas y el BIS prácticamente no modificarse¹³⁷. Por otro lado, los opioides producen poco o ningún efecto sobre el BIS por sí mismos, aunque cuando se administran con sedantes pueden inhibir la respuesta al estímulo nociceptivo que aumentaría el BIS¹³⁸.

c) Interferencia con aparataje.

Existen distintos aparatos eléctricos en las UCIP que pueden interferir con los valores del BIS: marcapasos^{139,140,141}, bombas de infusión, máquinas de hemofiltración y mantas calentadoras^{142,143}. Esto, como la interferencia con el EMG, era más frecuente con las primeras versiones del BIS (el modelo A-2000)¹⁴⁴, aunque con el nuevo software estos problemas se han minimizado.

d) Patología neurológica.

Aunque existen aún muchas preguntas sin responder sobre el BIS en pacientes con daño neurológico, que podrían limitar su uso en ellos^{131,145,146,147}, publicaciones recientes apoyan su uso en distintas situaciones en las unidades de cuidados intensivos. El BIS se correlaciona bien con las escalas de sedación en pacientes con daño neurológico con o sin sedación. Además, ha demostrado su valor en predecir la recuperación de la conciencia en el coma tras daño cerebral grave¹²⁴. Se ha encontrado algún caso de EEG con voltaje bajo determinado genéticamente y que en situación de vigilia presentaba valores de hasta 40, pero parecen casos anecdóticos¹⁴⁸. También se describe que los pacientes con una edad mayor de 75 años con demencia tienen un umbral de BIS más bajo para despertar que los que no presentan demencia¹⁴⁹, como también aquellos niños con parálisis cerebral tetraplégica¹⁴⁵. Por otro lado, situaciones con bajo metabolismo cerebral (hipotermia, hipoglucemia¹⁵⁰, hipotensión) pueden dar valores bajos de BIS, ya que la actividad cortical cerebral en estos pacientes está

disminuida. Además, en pacientes con procesos neurológicos focales (traumatismo, hemorragia, ictus) los valores del BIS son distintos en el hemisferio afecto con respecto al sano, por lo que habrá que tener en cuenta el lado (izquierdo o derecho) en el que se han colocado los sensores. Esta situación se puede evitar si en estos pacientes se utiliza el BIS bilateral.

e) El BIS en niños.

El BIS es un sistema de monitorización creado para adultos, por lo que su valor en niños podría ser cuestionable, por las diferencias con el EEG del adulto^{151,152}. Durante el crecimiento del niño se sabe que el trazado del EEG cambia, aumentando la frecuencia de las ondas y disminuyendo la amplitud, apareciendo progresivamente ritmos alfa centrales^{153,154}. Sin embargo, el efecto de los agentes anestésicos sobre el trazado del EEG es el mismo⁸⁹ y también se ha visto, como en adultos, la correlación inversa que existe entre el BIS y la concentración teleespiratoria de sevoflurano en cirugía¹⁵⁵ o la concentración sérica de propofol. Por otro lado, los niños tienen un mayor riesgo de morbilidad asociada a la anestesia por infra y sobredosificación de la medicación. Ello es debido a la necesidad de una dosis superior en general, y a la mayor incidencia de inestabilidad hemodinámica. Un estudio reciente en anestesia pediátrica con propofol y remifentanilo, indica que el BIS es significativamente más alto en niños que en adultos en el momento de perder la conciencia durante la anestesia, al igual que recuperan la misma con BIS más alto. Esta diferencia es aún más llamativa en el subgrupo de niños menores de 5 años¹⁵⁶.

Aunque existen evidencias de su utilidad en niños menores de 6 meses⁹⁶, en este grupo de edad y, sobre todo, en neonatos se deben tomar con cautela los datos obtenidos¹⁵⁷. Se sabe que el neonato presenta fisiológicamente en su EEG períodos de salva-supresión en el sueño y cuando están despiertos hay ondas irregulares de baja frecuencia y poca amplitud¹⁵⁸, por lo que como el algoritmo que emplea el BIS incluye los períodos de salva-supresión, el número BIS será menor que en el niño mayor. Sin embargo, por encima de los 6 meses distintos trabajos han demostrado su validez^{106,109,159}.

f) El BIS durante el sueño.

El BIS se modifica en esta situación fisiológica. En el sueño se definen dos estados fisiológicos distintos: la fase no REM y la fase REM (de movimientos oculares rápidos). Los estadios profundos de la fase no REM del sueño (estadios 3 y 4) se caracterizan por la presencia de ondas delta (0'5-4 Hz) ocupando del 13-23% del tiempo de sueño, principalmente en el primer tercio de la noche. En esta fase los valores de BIS se sitúan entre 20 y 70, es decir, como en una sedación profunda¹⁶⁰. Por tanto, el BIS tiene una sensibilidad y especificidad para detectar esta fase del sueño, aunque es incapaz de distinguir el despertar de la fase REM¹⁶¹.

Estos hallazgos permiten concluir que BIS es un monitor que no distingue la causa por la que se produce la disminución del nivel de conciencia (fisiológica, farmacológica o patológica).

2. HIPÓTESIS.

Las guías y organismos nacionales e internacionales para el manejo del niño grave, recomiendan como criterio de calidad valorar la profundidad de la sedación en los pacientes cuando se utilizan fármacos sedantes. Las escalas subjetivas tienen la ventaja de ser fáciles de interpretar, en general, y con escasa variabilidad interpersonal. Aunque muchas de ellas no están validadas en niños, otras como la escala de la Universidad de Michigan sí lo está. Ha demostrado ser útil, fácil y reproducible. Sin embargo, las escalas clínicas tienen la desventaja de tener que estimular a paciente para valorar la profundidad de la sedación y que cuando el nivel de profundidad de la sedación es alto, no discriminan el estado de sobrededación, lo cual es muy importante para prevenir complicaciones. Por otro lado, el índice biespectral ha demostrado ser una herramienta objetiva útil para evaluar la profundidad de la anestesia en adultos en quirófano.

Por ello, la hipótesis de trabajo inicial es demostrar que el índice biespectral (BIS) se correlaciona con las escalas clínicas subjetivas para valorar la sedación de los niños, y que puede ser un instrumento útil para guiar la actuación del clínico cuando se realiza un procedimiento invasivo bajo sedoanalgesia con propofol y fentanilo fuera del ámbito del quirófano.

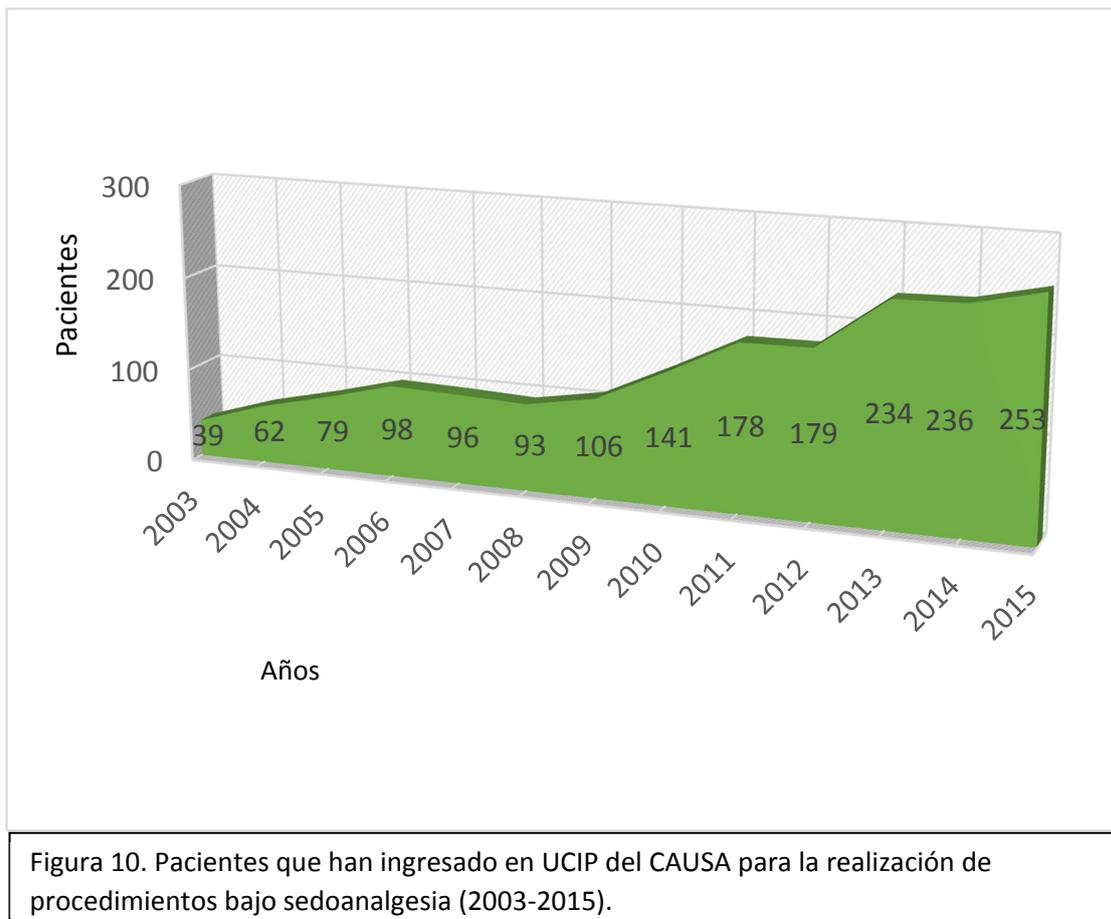
3. OBJETIVOS.

El **objetivo principal** es intentar comprobar que un método instrumental, como el BIS, validado para estimar la profundidad de la sedación en adultos bajo anestesia general en quirófano, es útil para discriminar y valorar la profundidad de la sedación en niños a los que se realiza un procedimiento bajo sedoanalgesia, utilizando como fármacos fentanilo y propofol, si se compara con una escala clínica validada en el paciente pediátrico que es la escala de la Universidad de Michigan. Como objetivos secundarios se encuentran:

1. Valorar si el protocolo actual es adecuado para conseguir una óptima sedoanalgesia en la realización de un procedimiento invasivo.
2. Estimar aquel valor de BIS a partir del cual se considera nivel profundo de sedación.
3. Estudiar las diferencias del BIS en los distintos grupos etarios para un mismo nivel de sedación según escalas clínicas.
4. Analizar la incidencia de efectos adversos secundarios a la sedoanalgesia, tales como depresión respiratoria (desaturación, apnea), hipotensión arterial o reacciones alérgicas.
5. Valorar si existe correlación entre los distintos efectos adversos secundarios a la sedoanalgesia y valores más bajos de BIS.
6. Estimar el valor del BIS por debajo del cual la incidencia de efectos adversos aumenta significativamente.
7. Analizar las complicaciones en aquellos pacientes cuyo régimen de sedación es solo con propofol y fentanilo, frente a aquéllos en los que se añade ketamina al propofol y fentanilo previo para optimizar analgesia.
8. Valorar la existencia de problemas técnicos para la monitorización de la sedoanalgesia con el BIS.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

La UCIP del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), por su cartera de servicios y número de ingresos al año, es una unidad de nivel II según los estándares que rigen en la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)¹⁶². Se trata de la primera unidad de este tipo de la Comunidad de Castilla y León, creada en julio de 2003. Forma parte del Servicio de Pediatría, que tiene la cartera de servicios más amplia de toda la Comunidad. Consta de 6 camas, de las cuales una de ellas se trata de un puesto aislado para niños inmunodeprimidos o con enfermedades infectocontagiosas. De los otros cinco puestos, uno de ellos es el lugar que se destina para la realización de procedimientos invasivos bajo sedoanalgesia. Como en el resto de las unidades del país, este apartado de la asistencia en las UCIP ha ido aumentando progresivamente (figura 10), alcanzando en estos momentos unos 250 pacientes al año.



Sobre esta muestra de pacientes, se ha llevado a cabo el presente trabajo, que es prospectivo, observacional de cohorte única con comparaciones internas entre los pacientes. El período de estudio comprende desde el 1 de noviembre de 2003 hasta el 1 de febrero de 2015 (11 años).

4.1. Criterios de inclusión.

Niños que ingresan en la UCIP para llevar a cabo un procedimiento en los que el régimen de sedoanalgesia se realiza con propofol y fentanilo, y se utiliza como herramienta objetiva para valorar el grado de sedación el índice biespectral (BIS).

4.2. Criterios de exclusión.

Aquellos niños sometidos a procedimientos bajo sedoanalgesia en los que no se ha utilizado la combinación propofol y fentanilo, para evitar el sesgo que puede suponer usar distintos fármacos sedantes. Tras el protocolo de sedoanalgesia con propofol y fentanilo, el siguiente fármaco más utilizado es la ketamina sola o en combinación con midazolam que, como se ha indicado en la introducción, por sus características de anestésico disociativo, no se puede monitorizar con el BIS. Se han excluido también aquellos pacientes en los que, por su patología de base o tipo de procedimiento (como puede ser la extracción de un cuerpo extraño por endoscopia digestiva), se realice intubación electiva por seguridad o indicación del médico responsable de la sedoanalgesia; los niños con un retraso mental profundo o patología grave del sistema nervioso central que, como es bien conocido, pudieran alterar el valor del BIS; aquellos niños que, por tener una sensibilidad importante de la piel, impidiera colocar el sensor; o aquéllos en los que los familiares rechacen la sedoanalgesia o la colocación del sensor. Por último, se han excluido aquellos procedimientos que, por dificultades técnicas no se ha conseguido un valor BIS con un índice de calidad de señal suficiente, considerándose este como mayor del 50%.

4.3. Protocolo de sedoanalgesia.

- a) **Fase presedación.** El protocolo que se ha seguido en el procedimiento invasivo bajo sedoanalgesia es el siguiente:

- **Protocolo de ingreso.** El niño ingresa procedente del Hospital de Día, planta de hospitalización, Urgencias pediátricas o directamente desde su domicilio. La mayoría de las ocasiones ingresa con una vía intravenosa canalizada, a través de la cual se van a infundir los fármacos sedantes y analgésicos.
- **Anamnesis y exploración física.** Se interroga si el paciente está en ayunas para la realización del procedimiento, según los criterios de la ASA (tabla 2). A continuación, se realiza una anamnesis y una exploración física completas, haciendo hincapié en alergia a fármacos o alimentos, experiencias previas con anestesia o sedación. En la exploración física, se lleva a cabo una valoración general, sobre todo, teniendo en cuenta si el niño tiene algún síntoma respiratorio que pueda contraindicar la realización de la sedación. Se valora, además, la existencia de signos de vía aérea difícil para tener preparado, en su caso, material para el manejo de la misma (estiletes, videolaringoscopio, mascarilla laríngea, etc.).
- **Consentimiento informado.** En ese momento se informa al padre y/o madre y/o tutor del procedimiento que se va a llevar a cabo. También se informa al niño en un lenguaje adaptado a su nivel de comprensión y se entrega un consentimiento informado aprobado por el Comité Ético del CAUSA (anexo 1). El facultativo responsable explica, sobre todo si es la primera vez que el niño ingresa en UCIP, el procedimiento que se va a realizar, el tipo de sedoanalgesia que se va a utilizar, las ventajas e inconvenientes que presenta el procedimiento bajo sedoanalgesia y las alternativas que existen, así como se advierte del uso de monitorización con índice biespectral para guiar la profundidad de la sedación. En este impreso, que se realiza por duplicado, firma el padre o tutor del niño, el facultativo, un testigo y, si es un menor maduro mayor de 12 años, también lo firma el niño. Si el procedimiento precisa de otro consentimiento informado (endoscopia digestiva, broncoscopia, canalización de vía central) se entrega el consentimiento propio de la técnica por el especialista implicado en ella.
- **Preparación del material.** La auxiliar de enfermería, en el mismo instante, comprueba el funcionamiento de dos tomas de oxígeno a la red central del hospital de 15 litros por minuto y el aspirador. Además, prepara y comprueba el

material que puede necesitarse ante un eventual efecto adverso de la sedación: mascarilla buconasal de tamaño adecuado al paciente y bolsa de ventilación, que conecta a una de las tomas de oxígeno; cánulas nasales conectadas a la segunda toma de oxígeno; tubos endotraqueales para la edad del niño; pala de laringoscopio adecuada; suero salino fisiológico 0,9% para el tratamiento de las posibles complicaciones desde el punto de vista hemodinámico.

- **Monitorización del paciente.** La enfermera asignada al niño pasa a monitorizar en el paciente los siguientes parámetros (figura 11):
 - Electrocardiograma (ECG), a través de unos electrodos autoadhesivos, conectados al monitor de cabecera del paciente.
 - Frecuencia respiratoria, que se obtiene con uno de los electrodos del ECG.
 - Pulsioximetría, habitualmente con una cinta adhesiva en un dedo del pie o de la mano (niños pequeños) o con una pinza (niños mayores), conectado también al monitor de cabecera.
 - Tensión arterial no invasiva, colocando un manguito adecuado al tamaño del niño, programándose en el monitor la toma automática cada cinco minutos.
 - Índice biespectral.



Figura 11. Monitorización de un procedimiento bajo sedoanalgesia: capnografía, ECG, FR, TA no invasiva, BIS.

- En la mayoría de los pacientes de los últimos años se añade además la capnografía transcutánea.
- **Monitorización con índice biespectral.** Los cuatro electrodos que componen el sensor (*Covidien PLC, Dublin, Irlanda*) son autoadhesivos. De los dos sensores (pediátrico y adulto) se utiliza el de un tamaño adecuado para la edad y cabeza del niño (figura 2). La piel de la región frontal debe estar limpia y seca. Si no es así, se aplica una toallita de alcohol isopropílico (o una gasa con alcohol al 70%) y se deja secar. La posición de cada electrodo es la que indica las instrucciones del fabricante: el electrodo 1 se coloca en la línea media 3-5 cm por encima del puente nasal, el electrodo 4 se coloca en la región frontal del hemisferio que se va a monitorizar por encima de la ceja paralelo a ella, el electrodo 3 en la fosa temporal de dicho hemisferio, justo en la línea de proyección del ojo a unos 2 cm y el electrodo 2 entre el 1 y el 4 (figuras 12 y 13).



Figura 12. Colocación de BIS en niños mayores y adultos.



Figura 13. Colocación de BIS en niños pequeños.

Tras ponerse en funcionamiento el BIS con la tecla de encendido, el aparato hace una serie de comprobaciones internas y cuando lo indica en pantalla, el sensor puede ser conectado. Este se conecta a través del cable adecuado que va al dispositivo denominado XP, que es donde se analiza y digitaliza la señal proveniente del sensor. Este es el alma del funcionamiento del BIS, en donde sus versiones de software se van actualizando para mejorar el análisis y eliminar los artefactos, siendo la versión actual de software la 4.1. De ahí el cable se dirige al monitor propio de BIS (modelos BIS-XP o BIS-VISTA). Realiza una comprobación de la impedancia de cada electrodo del sensor y comienza a funcionar,

obteniendo un valor inicial por encima de 90 (correspondiente a un paciente despierto), con un índice de calidad de señal superior al 50% y sin interferencia EMG significativa. Si la señal no es aceptable, no se obtiene número BIS o solo el contorno del mismo, lo que indica que el índice de calidad de señal es inferior al 50% y no puede ser tomado como válido. Si sucede esto, se presiona levemente con la yema del dedo en cada sensor para mejorar su captación hasta obtener un índice de calidad de señal adecuado. Siempre se debe tener en cuenta que la calidad de la señal puede verse afectada si existe interferencia del EMG cuando el paciente está nervioso o con dolor, pues la contracción de los músculos frontales produce una señal eléctrica que capta el BIS y provoca dicha interferencia.

Desde el año 2015 se ha añadido a este protocolo un documento de verificación o “*check list*” (figura 14), en el que todos los profesionales que participan en el acto del procedimiento bajo sedoanalgesia, deben verificar por escrito que han realizado todos los aspectos que le conciernen. El objeto del mismo no es otro que garantizar aún más la seguridad del paciente.

CHECK-LIST SEDACIONES

<u>NOMBRE PACIENTE:</u>		
<u>NHC:</u>	<u>F. nacimiento:</u>	<u>F. procedimiento:</u>
<u>Patología:</u>	<u>Técnica:</u>	

1. PREVIO A LA SEDACIÓN:

Sedación programada	urgente	Residente/Adj
Firmado consentimiento informado		Residente/Adj
Alergias alimentarias (huevo, soja)		Residente/Adj
Ayuno adecuado: <ul style="list-style-type: none"> • Agua 2 horas • Lactancia materna 4 horas • Sólidos 6 horas 		Residente/Adj
Identificado proceso a realizar		Enf/Auxiliar
Preparado material específico para técnica		Enf/Auxiliar
Recibidos y comprobados peticiones o tratamientos a administrar		Enf/Auxiliar
Hoja de sedación rellena y comprobada		Enf/Auxiliar
Hoja de medicación de urgencia rellena y comprobada		Enf/Auxiliar
Comprobación material necesario: <ul style="list-style-type: none"> • Caudalímetro 15 lpm doble • Sistema de aspiración • Gafas nasales • Ambú® o bolsa anestesia • Mascarilla adecuada • Monitorización colocada y/o estabilizada • SSF • Vía • Medicación urgencia 		Auxiliar Auxiliar Auxiliar Auxiliar Auxiliar Enf Enf Enf Enf
Comprobada situación paciente: <ul style="list-style-type: none"> • Secreciones: • Sospecha vía aérea difícil 		Residente/Adj Residente/Adj
Comprobación seguridad sedación en informes previos		Residente/Adj
Avisados especialistas		Residente/Adj

2. DURANTE LA SEDACIÓN:

Registro de sedación	Enf
----------------------	-----

3. AL ACABAR LA SEDACIÓN:

Retirada de sedante sobrante y aspirado de vía	Enf
Identificación muestras recogidas	Enf/residente
Administración medicaciones adicionales	Enf
Identificación destino paciente	Enf
Informes pertinentes, base de datos	Residente/Adj
Hoja información padres	Enf

Figura 14. Check-list sedación.

b) Fase sedación.

El protocolo farmacológico para la sedoanalgesia (figuras 15 y 16) se rellena antes de iniciar la sedación y en el anverso se indican las dosis de fentanilo y propofol que se deben administrar según el peso del paciente. Dicho protocolo ha sido consensuado por el equipo médico de la UCIP. Las bombas a través de las cuales se administra el propofol son bombas inteligentes, es decir, están ya programadas para que, únicamente introduciendo el peso del paciente, administren la dosis y velocidad descritas en el protocolo. Las diluciones de la medicación que pueda utilizarse son siempre las mismas para garantizar la seguridad del paciente y prevenir un error de medicación, ya que los fármacos que se prescriben y administran se consideran de alto riesgo.

Una vez que la enfermera revisa que las constantes del niño antes de la sedación son normales y que toda la monitorización funciona adecuadamente, coloca al niño unas cánulas nasales de oxígeno a un flujo de 1 litro por minuto. Después administra la analgesia con fentanilo a una dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso durante dos minutos. Tras ello pone en marcha la bomba de infusión inteligente, que administra propofol al 1% a una dosis de 2 mg/kg de peso en un tiempo de 5 minutos. Se titula la sedación. Si el niño no está adecuadamente sedado, se pauta un nuevo bolo a 1 mg/kg de peso. Después del bolo de propofol la bomba automáticamente continúa administrando una perfusión continua de propofol a 5-10 mg/kg y hora. Este rango para profundizar más o menos en la sedación depende del tipo de procedimiento, de la patología previa del paciente y de la edad del niño, siendo mayor la dosis en niños más pequeños (menores de 5 años) y menor en los niños mayores.

Durante el procedimiento, la enfermera recoge en el reverso de la hoja del protocolo, cada 5-10 minutos, las constantes del niño, la oxigenoterapia que recibe, así como si debe administrar algún fármaco o fluidoterapia (suero salino fisiológico, por ejemplo, en el caso de presentar hipotensión).

Etiqueta identificativa

**U.C.I.P. DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
HOJA DE ENFERMERÍA
SEDOANALGESIA PARA PROCEDIMIENTOS CON PROPOFOL Y FENTANILO**

PESO:**Medicación a preparar:**

- **Propofol 1%** (1 ml = 10 mg) en bomba de jeringa.
- **Fentanilo** (1 ml = 50 µg, ampollas de 3 ml = 150 µg)
Dilución standard: 1 ml fentanilo + 9 ml de SSF (1 ml = 5 µg)
- **Ketamina** (1 ml = 50 mg) Dilución standard: 1 ml ketamina + 9 ml de SSF (1 ml=5 mg)
- A veces también: **Anestesia local** (Lidocaína 2% 4,5ml + SSF 4,5ml + Bicarbonato Na 1M 1 ml), o bien parche de EMLA o LAMBDALINA 1 hora antes del procedimiento.

Pasos a seguir:

1. Primera dosis de **fentanilo** (2 µg/kg) → 0.4 ml X ____ Kg = ____ ml de la dilución de fentanilo a pasar en 2 minutos. ____ µg.
2. Primera dosis de **propofol** (2 mg/Kg; máximo 100 mg) → Bolo de ____ ml (0.2 ml X ____ Kg). Ritmo de la bomba ____ ml/hora (2.4 ml X ____ Kg)
Así el bolo pasa en 5 minutos.
3. Dejar **perfusión de propofol** a 5- 10 mg/Kg hora:
0.5-1 ml X ____ Kg = ____ ml/hora, hasta fin de procedimiento.
4. Segunda dosis **fentanilo** (1 µg/kg) → 0.2 ml X ____ Kg = ____ ml de la dilución de fentanilo a pasar en 1 minuto.
5. Si precisa, **anestesia local** se infiltrará ahora.
6. Si no está suficientemente sedado, segunda dosis de **propofol** (1 mg/Kg) → Bolo de ____ ml (0.1 ml X ____ Kg). Ritmo de la bomba ____ ml/hora (1,2 ml X ____ Kg)
Así el bolo pasa en 2,5 minutos.
7. Si el procedimiento se alarga y precisa más analgesia, las siguientes dosis de **fentanilo** serán de 0.5 µg/kg, es decir, 0.1 ml X ____ Kg = ____ ml de la dilución de fentanilo.
8. Si precisa: **Ketamina** 0.5-1 mg X ____ Kg = ____ mg

SIEMPRE TENER PREPARADO PREVIAMENTE:

- Medicación de urgencia.
- SSF 500ml
- 2 tomas de oxígeno: - Primera toma con gafas nasales o mascarilla.
- Segunda toma conectada a bolsa de anestesia o ambú.
- Mascarilla facial del tamaño que corresponda.
- Mascarilla laríngea, laringoscopio con luz y tubo endotraqueal de su tamaño.
- Sistema y Sondas de Aspiración.
- Monitorización: ECG; SAT; TA; BIS; CAPNÓGRAFO

Figura 15. Anverso de la hoja de protocolo de sedoanalgesia para procedimientos con propofol y fentanilo.

HORA																				
	30	41	200	250																
	25	40	175	200																
	20	39	150	150																
	15	38	125	125																
	10	37	100	100																
	5	36	75	75																
	0	35	50	50																
	Resp.	T	F.C. 25	PA																
Sat O ₂																				
BIS																				
E																				
N																				
T																				
R																				
A																				
D																				
A																				
S																				
VALORACIÓN, ACTIVIDADES, EVOLUCIÓN Y OBSERVACIONES DE ENFERMERÍA																				
MAÑANA																				
FIRMA																				

Figura 16. Reverso de la hoja de protocolo de sedoanalgesia para procedimientos con propofol y fentanilo.

c) Fase postsedación.

Una vez que el procedimiento ha finalizado, se para la bomba de sedación y la enfermera en el reverso de su hoja escribe los comentarios acerca del procedimiento e incidencias de la sedoanalgesia, así como las dosis totales administradas de fármacos. Después de ello, el niño se mantiene en observación hasta que su vía aérea es sostenible, no precisa oxigenoterapia, el valor de BIS es mayor de 90 y sus constantes son normales. Desde aquí el niño retorna a la Unidad de la que provenía (Hospital de Día, Urgencias o planta de hospitalización). Si se debe dar de alta directamente a su domicilio, además, el paciente tiene que cumplir unos criterios de seguridad antes de abandonar la UCIP, entre los que se encuentran que su nivel de conciencia sea similar al previo a la sedación, que sea capaz de sentarse y de hablar (si lo permite la edad) y que no tenga náuseas o vómitos secundarios a la sedoanalgesia. También se entrega a los familiares un impreso con recomendaciones al alta y las posibles complicaciones que se deben vigilar en el domicilio.

4.4. Registro de datos del proceso de sedoanalgesia.

A cada sujeto se le asigna una ficha preimpresa que se va rellenando a lo largo del proceso de sedoanalgesia por el médico adjunto de UCIP responsable de la misma. Se numera en la esquina superior derecha por orden de realización. En el anverso (figura 17) de esta ficha se indican las siguientes variables: nombre y apellidos, número de historia, fecha del procedimiento, peso, edad, tipo de procedimiento, patología de base, antecedentes personales de interés (neurológicos, vía aérea difícil o alergia), fármacos utilizados y la dosis empleada, nivel de sedación alcanzado según la escala de la Universidad de Michigan, nivel de analgesia, tiempo en alcanzar un nivel de conciencia normal. También se anotan las dosis totales de propofol y de fentanilo administradas, así como las de otros fármacos que haya sido preciso administrar. En el reverso (figura 18) se añade si ha habido oxigenoterapia suplementaria, el valor de BIS en el momento de realizar la técnica, si se han producido complicaciones secundarias a la sedoanalgesia y su descripción. Estas complicaciones se han definido de la siguiente forma:

- Apnea, ausencia de esfuerzo ventilatorio durante 10 segundos.
- Desaturación, descenso de la saturación de oxígeno por debajo del 90%.

- Laringoespasma, obstrucción completa o parcial de la vía aérea con desaturación causada por el cierre de las cuerdas vocales involuntario y sostenido, que no revierte con maniobras de apertura de la vía aérea o aspiración. En ocasiones, cuando es parcial el cierre, se acompaña de estridor.
- Aspiración pulmonar, sospecha o confirmación de contenido gástrico en la tráquea durante la sedación y signos y síntomas respiratorios que no estaban presentes antes de la sedación.
- Vómito, expulsión de contenido gástrico por la boca o la nariz durante la sedación.
- Secreciones, presencia de secreciones orofaríngeas que comprometen la vía aérea y obligan a utilizar el sistema de aspiración.
- Hipotensión arterial, descenso de la tensión arterial por debajo del percentil 5 teórico para la edad del paciente.

También se debe anotar si se ha monitorizado la capnografía, los valores medios de la presión parcial de CO₂ y si ha habido algún evento respiratorio, el valor en ese instante. Se completa con el tiempo de despertar desde el cese de la infusión de propofol.

Los datos reflejados en las fichas preimpresas se almacenan en carpetas y se transcriben a una tabla de Excel para su análisis estadístico.

4.5. Análisis estadístico.

Se ha llevado a cabo con el programa "IBM SPSS Statistics" versión 23. Se ha realizado un análisis descriptivo para las variables edad, sexo, procedimiento, complicaciones, fármacos y dosis, nivel de sedación por la escala de sedación de la Universidad de Michigan y valor BIS. La comparación entre los valores medios de los distintos niveles de sedación y el BIS se ha hecho con el análisis de la varianza (ANOVA) con comparaciones *post hoc* con el test de Bonferroni. La presencia de complicaciones según el valor de BIS y el nivel clínico de sedación se ha realizado con el test de la t de Student. Se ha considerado significación estadística un valor de $p < 0,05$. Para el análisis de las relaciones entre variable cualitativas se ha hecho un test Chi-Cuadrado proporcionando Odds Ratios y Riesgos Relativos donde era oportuno. Por último, para establecer el punto de corte del valor de BIS capaz de discriminar el nivel profundo de la sedación se han utilizado curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*).

Etiqueta identificativa

Nº

REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS CON SEDACIÓN Y/O ANALGESIA EN U.C.I.P.

Nombre y apellidos: Fecha:

Edad: Sexo: Peso: Nº Historia:

Tipo de procedimiento:

Patología de base:

Alergias:

Vía aérea:

Situación neurológica:

Otros antecedentes:

Medicación:

	Fármaco (X)	Dosis total/Kg	Bolos	Perfusión
Propofol				
Fentanilo				
Midazolam				
Ketamina				
Otro				
Lidocaína				
EMLA				

Evaluación de la sedación:

- Nivel 0: despierto, alerta y orientado.
- Nivel 1: cansado/adormilado con respuesta orientada a estímulos verbales.
- Nivel 2: somnoliento. Despierta al hablarle o con estímulo táctil suave.
- Nivel 3: dormido. Despierta desorientado sólo con estímulos físicos.
- Nivel 4: dormido. Sin respuesta a estímulos físicos.

Evaluación de la analgesia:

- Nivel 1: rechazo del procedimiento o pinchazo con movimientos y llanto vigorosos.
- Nivel 2: rechazo del procedimiento o pinchazo con movimientos y llanto débiles.
- Nivel 3: no rechazo del procedimiento o pinchazo. Movimientos o llanto muy leves.
- Nivel 4: ausencia de movimientos o llanto.

Incidencias durante el procedimiento:

Figura 17. Anverso de la ficha de registro de sedoanalgesia para procedimientos.

-Oxígeno suplementario durante procedimiento: Sí / NO

-Duración de la sedación (hasta nivel 1):

-BIS medio en procedimiento =

-Capnografía No

Sí. Capnógrafo 1/ Capnógrafo 2

-Tipo sensor: pinza oreja / anillo esternón
frontal

otro

-PtCO₂ y SpO₂ **basal** (previa al inicio sedación): PtCO₂= /SpO₂=

-**PtCO₂ máxima alcanzada**=

-Complicaciones respiratorias agudas y nivel PtCO₂/ SpO₂ ese momento

	<u>PtCO₂</u>	<u>SpO₂</u>	<u>Tratamientos aplicados (*)</u>
Desaturación SatpO ₂ < 92%			
Apnea			
Laringoespasma			
Otras:			

(*) Tratamientos aplicados: Estímulo verbal o cutáneo/Apertura vía aérea/Aumento FiO₂/Ventilación con bolsa y mascarilla/Intubación endotraqueal/ Disminuir o suspender sedación/ Finalizar procedimiento/Relajante/Atropina.

-Problemas con monitorización (describir): buena/mala captación, si tarda en estabilizarse, si solicita calibración, si no se fija bien o se despega....

!!!!-Si ha existido complicación ¿qué se altera antes SpO₂ o PtCO₂?

Figura 18. Reverso de la ficha de registro de sedoanalgesia para procedimientos.

5. RESULTADOS.

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

5.1.1. Descripción de la muestra.

Durante el período que comprende el estudio, se llevaron a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) 1569 procedimientos bajo sedoanalgesia con el fin de realizar técnicas invasivas. Los regímenes de sedoanalgesia más utilizados fueron:

- Propofol y fentanilo: 964.
- Propofol, fentanilo y ketamina: 198.
- Ketamina con o sin midazolam: 360.
- 47 otros regímenes, la mayoría con intubación electiva.

De los dos primeros grupos, cuyo protocolo farmacológico incluye propofol y fentanilo (con o sin ketamina), 1162 técnicas, se finalizó el procedimiento en 1159 pacientes. Por tanto, el protocolo fue efectivo, si consideramos como tal la finalización de la técnica en el 99,74% de los niños. Los tres casos que no llegaron a concluirse fueron: dos endoscopias digestivas altas en las que el nivel de sedación no fue el adecuado para la realización del procedimiento y comenzaron con sialorrea y dificultad respiratoria, por lo que el régimen de sedoanalgesia se cambió a otro con intubación endotraqueal; y el tercer caso en el que no pudo concluirse el proceso fue también en una endoscopia digestiva alta, debido a que en la inducción de la sedación la paciente presentó un bloqueo aurículo-ventricular (AV) completo con parada cardiorrespiratoria (PCR) que precisó maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada. Tras el episodio se colocó un marcapasos temporal, diagnosticándose de un bloque AV congénito, desapercibido hasta entonces.

De los 1159 niños que se sedaron con el protocolo farmacológico de propofol y fentanilo y en los que se finalizó la técnica a realizar, solamente cumplían los criterios de inclusión en el estudio 921 procedimientos. En los 238 restantes no fue utilizado el BIS como herramienta de monitorización. En 177 ocasiones por no haber disponibilidad del monitor, en 43 no se consiguió una calidad de señal adecuada durante el procedimiento, 12 eran niños con retraso mental y en 6 hubo rechazo del paciente o padres a que se colocara el sensor del BIS (figura 19).

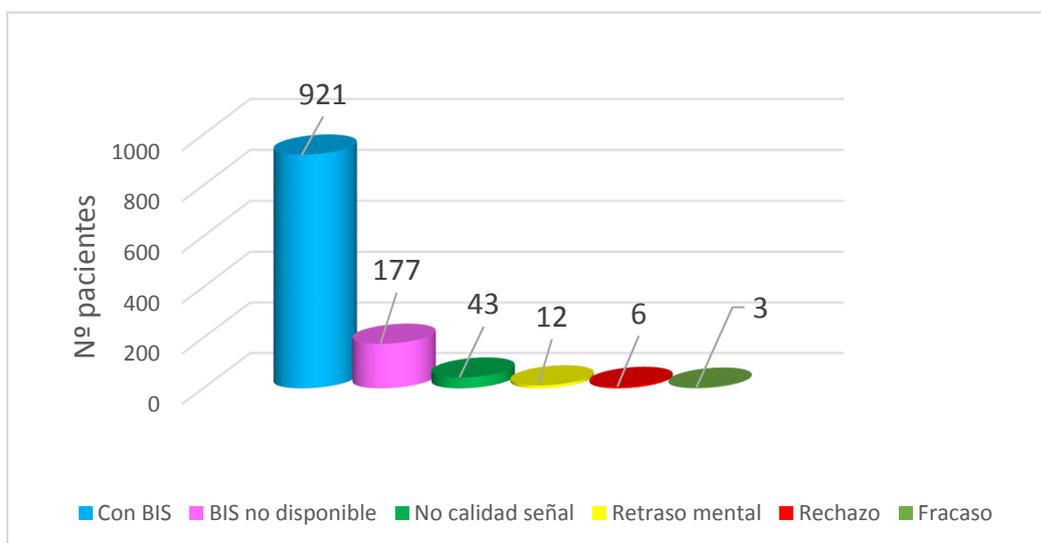


Figura 19. Procedimientos realizados con propofol y fentanilo.

Por tanto, el número de procedimientos bajo sedoanalgesia que se llevaron a cabo en UCIP y que están incluidos en el presente estudio fue de 921, realizados en 435 pacientes distintos, de los cuales casi un 60% (549) son en varones frente a un 40% (372) en mujeres (figura 20).

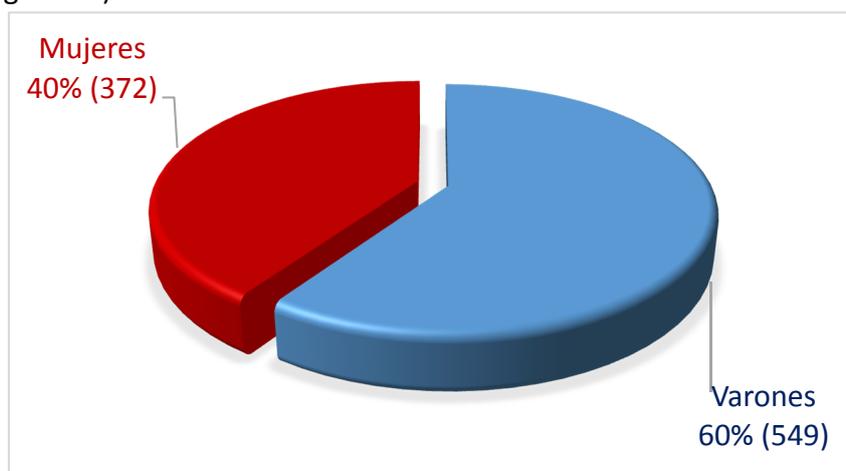


Figura 20. Distribución por sexos.

Si se analiza la cifra de 921 procedimientos en 435 pacientes distintos, se deduce que cada paciente, de media, ha ingresado más de dos ocasiones en la UCIP para realizarse una técnica. La causa de ello es que hay niños a los que, con frecuencia, por su enfermedad de base, se les realizan procedimientos invasivos. En particular, a los pacientes oncológicos se les deben practicar a lo largo de la evolución de su enfermedad numerosas técnicas diagnósticas y/o terapéuticas tales como: aspirado de médula ósea, administración de quimioterapia intratecal, biopsias de piel ante la sospecha de

enfermedad injerto contra huésped (EICH) con afectación cutánea, endoscopia digestiva si se sospecha EICH con participación digestiva, etc. De igual modo, algunos pacientes con enfermedades gastroenterológicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, deben hacerse exploraciones seriadas para comprobar la respuesta al tratamiento.

La edad media de la muestra es de 8 años y 5 meses (\pm 3 años y 9 meses) con un rango desde casi un año hasta los 18 años (tabla 12 y figura 21). La razón de no encontrar en la muestra pacientes menores de un año es porque el propofol en la Unidad no se suele utilizar en niños que no han introducido aún el huevo en su alimentación (en general, al año de vida). Estos pacientes se sedan habitualmente con el régimen que lleva midazolam y ketamina. En el otro extremo, se encuentran pacientes de hasta 18 años, que no son de edad pediátrica, pero en ocasiones determinadas Unidades de pacientes adultos, como Hematología, solicita que a algunos adolescentes se les realice un procedimiento bajo sedación.

Tabla 12. Edad de los pacientes por sexos.

Edad	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Mujer	8,8	3,86	0,9	18,1
Varón	8,1	3,70	1	17,0
Total	8,4	3,79	0,9	18,1

El peso medio de los pacientes es de 31,9 kilogramos (\pm 14,87) (tabla 13 y figura 22), con un rango desde 6,6 kg hasta 80 kg, no existiendo grandes diferencias entre la edad media y el peso de ambos sexos.



Figura 21. Media de edad por sexos.



Figura 22. Media de peso por sexos.

Tabla 13. Peso de los pacientes por sexos.

Peso	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Mujer	33,2	15,36	7,8	74,0
Varón	31	14,48	6,6	88,0
Total	31,9	14,87	6,6	88,0

5.1.2. Patología de los pacientes.

Se pueden dividir los pacientes en cuanto a su diagnóstico de base en distintos grupos, atendiendo al área dentro de la Pediatría a la que pertenecen. La mayoría de los procedimientos, siendo un total de 531 (57,65% de la muestra), se llevaron a cabo en pacientes con una enfermedad hemato-oncológica (tabla 14 y figura 23). De ellos la leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue la patología más frecuente con 337 pacientes (36,59% del total y el 63,7% de los niños con enfermedades hemato-oncológicas) (tabla 15). Hay que destacar que el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca es el único Hospital de referencia para la realización de trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) en la Comunidad de Castilla y León, y que, del total de la muestra del presente estudio, los realizados a niños trasplantados fueron 128 (13,89%). En el período de 2003 a 2015 se realizaron en nuestro hospital 50 TPH en pacientes pediátricos, lo que representa una media de 2,5 procesos por paciente trasplantado.

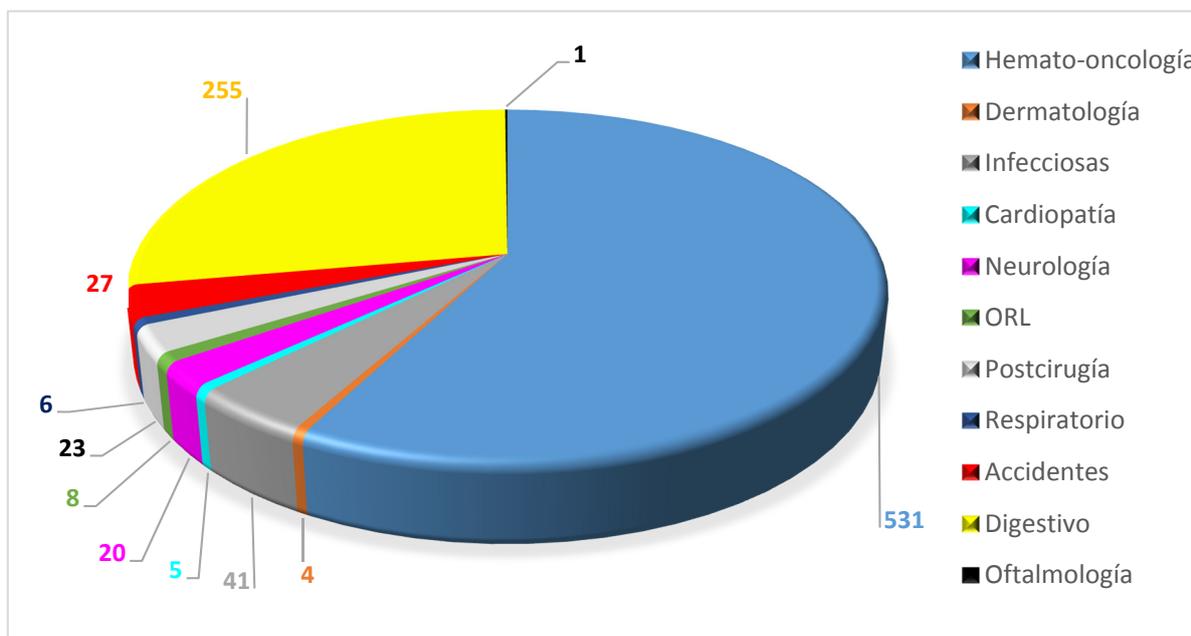


Figura 23. Distribución de procedimientos por grupos de patología.

Tabla 14. Procedimientos por grupo diagnóstico de la enfermedad de base.

PATOLOGÍA DE BASE	NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS	PORCENTAJE
ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS	531	57,65%
ENFERMEDADES DIGESTIVAS	255	27,68%
ENFERMEDADES INFECCIOSAS	41	4,45%
ACCIDENTE O TRAUMATISMO	27	2,93%
POSTCIRUGÍA	23	2,49%
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	20	2,17%
OTORRINOLARINGOLOGÍA	8	0,86%
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS	6	0,65%
CARDIOPATÍAS	5	0,54%
DERMATOLOGÍA	4	0,43%
OFTALMOLOGÍA	1	0.11%

Tras la LLA por orden de frecuencia se sitúan la leucemia mieloide aguda (LMA), linfomas, aplasia medular, síndromes mielodisplásicos, siendo más infrecuentes los tumores sólidos (tumor cerebral, neuroblastoma), o enfermedades hematológicas diversas (anemia, talasemia, neutropenia, trombopenia, poliglobulia) (tabla 15).

Tras las enfermedades hemato-oncológicas la siguiente categoría en frecuencia con 255 niños (27,68%) es la patología digestiva, debido a la necesidad de las técnicas endoscópicas para el diagnóstico de muchas enfermedades gastroenterológicas, como la enfermedad celíaca, el dolor abdominal recurrente, la hemorragia digestiva, o bien la necesidad de dichas técnicas para el control evolutivo de distintas patologías como la esofagitis eosinofílica o la enfermedad inflamatoria intestinal.

El siguiente grupo en frecuencia es el de enfermedades infecciosas con 41 pacientes (4,45%), destacando entre ellas la neumonía con derrame pleural paraneumónico, ya que la toracocentesis diagnóstica y terapéutica en nuestro Hospital se realiza siempre en UCIP por los pediatras intensivistas bajo sedoanalgesia.

Los accidentes y traumatismos representan el 2,9%, destacando que el 60% de ellos son pacientes con ingesta o aspiración de cáustico o cuerpos extraños, a los que se debe realizar una fibroscopia diagnóstica.

Los pacientes subsidiarios de la actuación del cirujano pediátrico representan en la muestra el 2,49%, fundamentalmente la sutura de grandes o profundas heridas, o bien complicaciones de intervenciones quirúrgicas.

Los pacientes neurológicos son el 2,17%, destacando las meningoencefalitis o sospecha de metabopatías que precisan de la realización de una punción lumbar diagnóstica. A destacar que existen pocos pacientes con patología neumológica o de otorrinolaringología, 14 entre los dos grupos, aunque en ellos se realizan fibrobroncoscopias con relativa frecuencia. Esto se debe a que el régimen de sedación que se utiliza en estos pacientes suele ser distinto y, con frecuencia, precisan de intubación orotraqueal y relajación muscular, lo que es un criterio de exclusión del estudio. Por último, otros grupos diagnósticos como cardiopatías, enfermedades de la piel o patología oftalmológica representan un número escaso de procedimientos.

Tabla 15. Diagnósticos de los pacientes a los que se realizan procedimientos.

ENFERMEDAD DE BASE		NÚMERO DE PROCEDIMIENTOS
1. Enfermedades Hemato-oncológicas		531
	Leucemia linfoblástica aguda	337
	Leucemia mieloide aguda	49
	Linfoma	30
	Aplasia	25
	Síndrome mielodisplásico	21
	Tumor cerebral	12
	Talasemia	11
	Neuroblastoma	9
	Aféresis pretrasplante	9
	Trombopenia	8
	Anemia	6
	Neutropenia	5
	Síndrome hemofagocítico	4
	Tumor óseo	2
	Carcinoma de cavum	2
	Poliglobulia	1
2. Enfermedades digestivas		255
	Sospecha de enfermedad celíaca	106
	Dolor abdominal	56
	Rectorragia	25
	Esofagitis eosinofílica	21
	Enfermedad inflamatoria intestinal	19
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11
	Disfagia	7
	Hemorragia digestiva alta	6
	Hepatitis	2
	Colitis pseudomembranosa	2
3. Enfermedades infecciosas		41
	Neumonía y derrame pleural	28
	Sepsis	4
	Síndrome febril prolongado	4
	Meningitis	2
	Osteomielitis	2
	Gastroenteritis con deshidratación	1
4. Accidentes o traumatismos		27
	Ingesta de cáustico	9
	Ingesta/aspiración cuerpo extraño	7
	Quemado	5
	Politraumatismo	4
	Mordedura de animal	2

5. Pacientes quirúrgicos		23
	Herida	13
	Absceso cutáneo	3
	Fístula	2
	Perforación esofágica	2
	Malformación anorrectal	2
	Plastrón apendicular	1
6. Enfermedades neurológicas		20
	Encefalitis	12
	Sospecha de metabolopatía	5
	Mielitis	1
	Pseudotumor cerebrii	1
	Hemiparesia	1
7. Otorrinolaringología		8
	Otitis media aguda	2
	Adenopatías	2
	Estridor	2
	Síndrome de apneas hipopneas del sueño	1
	Atresia de coanas	1
8. Enfermedades respiratorias		6
	Atelectasia	2
	Asma	1
	Bronquiectasia	1
	Neumotórax	1
	Hemotórax	1
9. Cardiopatías		5
	Miocarditis	2
	Endocarditis	2
	Cardiopatía congénita	1
10. Enfermedades dermatológicas		4
	Molluscum	2
	Nevus	2
11. Patología oftalmológica		1
	Perforación ocular	1

5.1.3. Tipos de procedimientos.

En cuanto al tipo de procedimiento (figura 24), las técnicas propias de los pacientes hemato-oncológicos, al tratarse del grupo más numeroso de pacientes, son también las más frecuentes. Hay que destacar, que estos niños, en ocasiones ingresan para la realización de más de una técnica en el mismo acto, como pueden ser aspirado de médula ósea y administración de quimioterapia intratecal o canalización de vía central. Por ello el número de técnicas excede al número de ingresos.

La técnica más frecuentemente realizada fue el aspirado y/o biopsia de médula ósea (AMO/BMO) en 358 procedimientos. Tras ella la endoscopia digestiva alta en 241, ya que no solo se usa en pacientes con patología digestiva, sino que una de las complicaciones después del trasplante de progenitores hematopoyéticos es el EICH digestivo, que precisa de gastroscopia para su diagnóstico. En tercer lugar, la administración de quimioterapia intratecal (QIT) en los niños oncológicos se realizó en 188 ocasiones. La vía venosa central es una técnica frecuente en los pacientes críticos, pero también se precisa en otras circunstancias: imposibilidad de canalización de vía periférica; administración de nutrición parenteral; el inicio del tratamiento de quimioterapia al diagnóstico de una enfermedad oncohematológica, ya que hasta que el paciente tiene una vía tipo reservorio, que se canaliza en quirófano, se realiza a través de un catéter central percutáneo. En esta serie representa 97 procedimientos.

La punción lumbar diagnóstica, en pacientes infecciosos, neurológicos u oncológicos, se llevó a cabo en 91 ocasiones. Otros procedimientos son: endoscopia digestiva baja (49), toracocentesis diagnóstica y/o terapéutica (31), curas diversas (en quemados, abscesos, etc.) (20), biopsia de piel (17) ante sospecha de EICH cutáneo, sutura de heridas (13), fibrobroncoscopia (13), administración de ácido hialurónico intravesical por cistitis hemorrágica (8), biopsia de mucosa (8), realización de gastrostomía endoscópica percutánea (3), reducción de fracturas de miembros (2) y colocación de sonda nasogástrica (SNG) (2).

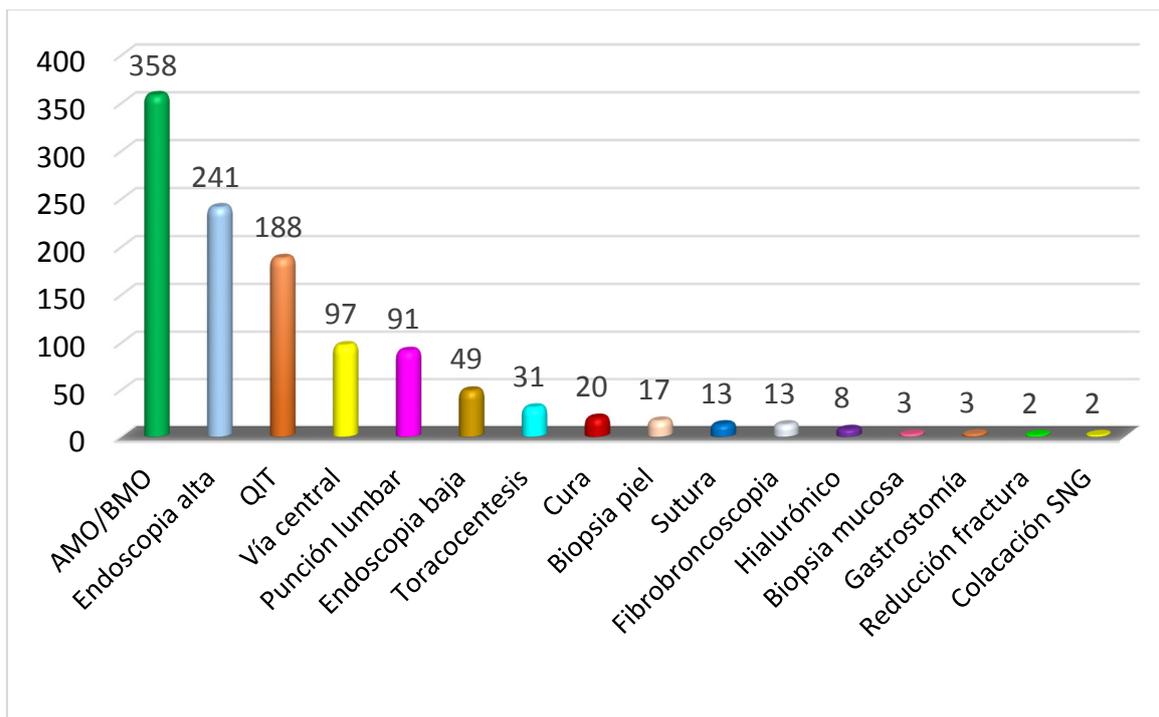


Figura 24. Tipos de procedimientos.

5.1.4. Proceso de la sedoanalgesia.

Con respecto al protocolo farmacológico descrito, las dosis medias de propofol y fentanilo fueron de $4,58 \pm 2,69$ mg/kg de peso y $2,16 \pm 0,62$ µg/kg de peso respectivamente, sin encontrar entre ambos sexos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,578$). En 723 procedimientos únicamente se utilizaron estos dos fármacos y en 198 se usó el denominado “ketofol” que consiste en la administración de propofol, fentanilo y dosis bajas de ketamina. La dosis media de ésta es de 0,8 mg por kg de peso con un rango de 0,3 a 1,5 mg por kg de peso. No hubo diferencias en las dosis de propofol y fentanilo en este último régimen con respecto al que no lleva ketamina, ya que se suele utilizar para optimizar la analgesia.

En cuanto al nivel de sedación clínico medido por la escala de la Universidad de Michigan (tabla 16), la mayoría de los pacientes, un 83,1%, alcanzaron un nivel profundo de la sedación (nivel 3), frente a los que el nivel de sedación fue superficial (nivel 1) o moderado (nivel 2) que sumaron un 16,9%, sin encontrar diferencias significativas si comparamos ambos sexos.

Tabla 16. Nivel de sedación por la escala de la Universidad de Michigan.

Nivel de sedación	Total		Mujeres		Hombres	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
1	14	1,5%	5	1,3%	9	1,6%
2	142	15,4%	50	13,4%	92	16,8%
3	765	83,1%	317	85,2%	448	81,6%
Total	921	100,0%	372	100,0%	549	100,0%

El valor BIS medio de los pacientes en el momento de la realización de la técnica fue de $65 \pm 7,25$, sin diferencias significativas por sexo (tabla 17) con un valor de $p = 0,332$ y con un rango desde 31 a 90.

Tabla 17. Valor BIS de los pacientes.

BIS	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Mujer	64,7	7,25	40	90
Varón	65,2	7,65	31	90
Total	65,0	7,49	31	90

Con respecto al tiempo en despertar desde el final de la sedación, considerado desde el cese de la infusión de propofol hasta que el valor BIS es superior a 90 y el nivel clínico de sedación es 0-1, es un dato no recogido en todos los pacientes. La media en los 738 pacientes en los que se recogió fue de 14 minutos y 42 segundos (tabla 18) con elevada desviación típica. Existen diferencias en cuanto a sexos, siendo el despertar más rápido en mujeres de casi dos minutos, pero no es estadísticamente significativo con valor de p de 0,133.

Tabla 18. Tiempo en despertar tras el procedimiento.

Duración sedación	Recuento	Media	Desviación Típica
Mujer	299	13,6	16,0659
Varón	439	15,5	17,2506
Total	738	14,7	16,7953

5.1.5. Complicaciones.

Se produjo algún tipo de complicaciones en 293 procedimientos, lo que supone un 31,8% de los mismos (tabla 19 y figura 25) sin diferencias en ellas en cuanto al sexo.

Tabla 19. Complicaciones en los procedimientos.

Complicaciones	Total		Mujeres		Hombres	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
NO	628	68,2	248	66,7%	380	69,2%
SI	293	31,8	124	33,3%	169	30,8%
Total	921	100,0	372	100,0%	549	100,0%

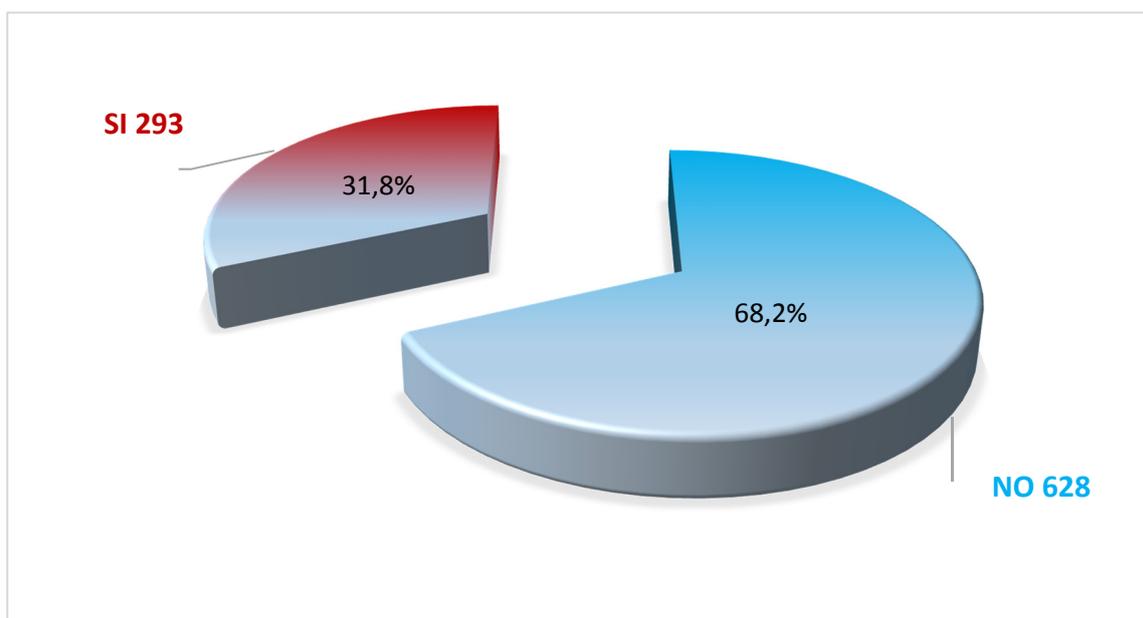


Figura 25. Complicaciones en procedimientos.

La mayoría de los eventos adversos fueron leves y reversibles con medidas estándar de tratamiento. De ellos los más frecuentes fueron los respiratorios. Las complicaciones recogidas por orden de frecuencia fueron: apnea en 206 procedimientos (22,36%), desaturación en 106 (11,5%), hipotensión arterial en 81 (8,79%), aumento de secreciones en 23 (2,5%), laringoespasma en 13 (1,41%), vómitos en 4 (0,43%), hipercapnia visualizada por capnografía 2 (0,21%), extravasación de vía 1 (0,1%) y exantema 1 (0,1%) (figura 26).

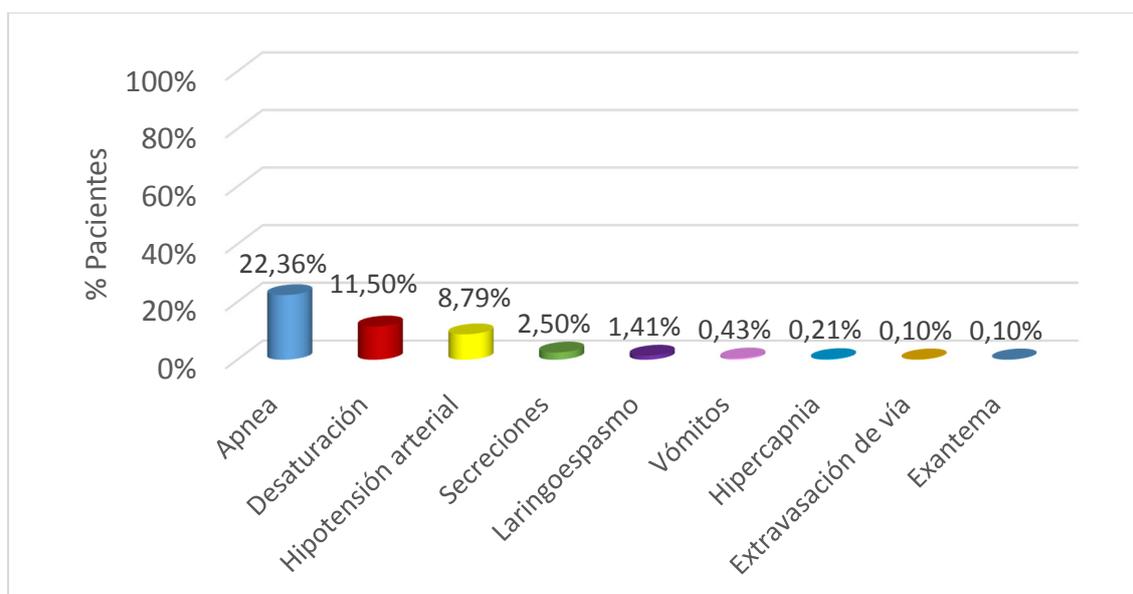


Figura 26. Tipo de complicaciones.

Es importante clasificar las complicaciones en cuanto a su gravedad, de acuerdo al tratamiento que han recibido. Las maniobras para resolverlas fueron:

- Apertura de la vía aérea, mediante la maniobra frente-mentón: 220.
- Aumento de la oxigenoterapia: 175.
- Ventilación manual con bolsa y mascarilla: 134.
- Intubación orotraqueal: 14.
- Aspiración de secreciones: 23.
- Administración de volumen intravenoso en forma de suero salino fisiológico: 69.
- Canalización de nueva vía: 1.

Por ello se pueden dividir las complicaciones respiratorias en **eventos leves**, es decir, aquéllas que solo precisan de apertura de la vía aérea, aspiración de secreciones y aumento de la oxigenoterapia; **eventos moderados** que obligan a ventilación con bolsa y mascarilla y como **eventos graves**, aquéllos que necesitan intubación orotraqueal. De esta forma se puede decir que el 16% de los pacientes sufrieron un evento respiratorio moderado o grave, que obligó a una ayuda instrumental en la ventilación: 134 procedimientos (14,54%) precisaron de ventilación con bolsa y mascarilla, y 14 técnicas (1,52%) necesitaron intubación orotraqueal.

5.2. ANÁLISIS INFERENCIAL.

5.2.1. Relación entre el índice biespectral (BIS) y el nivel de sedación clínico.

Para valorar la correlación existente entre la escala de sedación de la Universidad de Michigan (ESUM) y el índice biespectral se realiza un análisis de la varianza con un único factor, donde la variable a analizar es el BIS y el factor introducido es el nivel de sedación con sus tres categorías: superficial (nivel 1), moderado (nivel 2) y profundo (nivel 3). Los valores que se obtienen en cada grupo, expresados en media y desviación típica, se observan en la tabla 20. En la figura 27 se precian dichos valores expresados con intervalo de confianza del 95% para la media.

Tabla 20. Tabla de contingencia entre valores BIS y ESUM.

ESUM	Recuento	BIS Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Nivel 1	14	76,786	6,4233	64,0	90,0
Nivel 2	142	68,458	7,1614	40,0	90,0
Nivel 3	765	64,137	7,2070	31,0	86,0

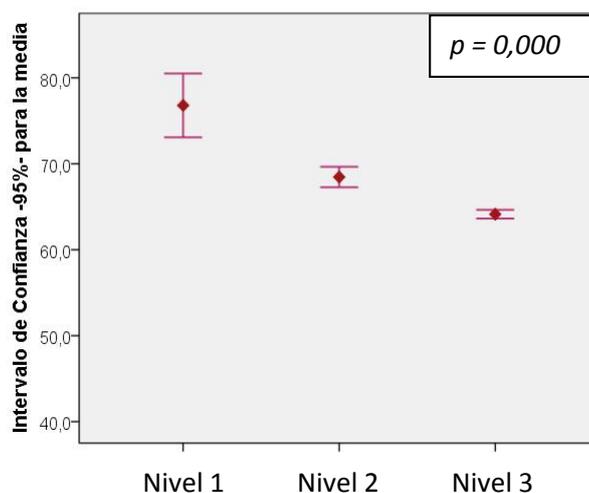


Figura 27. Relación ESUM/BIS.

En las comparaciones de los valores medios del BIS con respecto a los tres niveles de sedación, se encuentran diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p=0,000$ nulo aproximando a tres decimales. Los valores medios más altos del BIS se dan en el grupo de sedación superficial, siendo menor el correspondiente al nivel de sedación moderado y aún más bajo para el valor medio del nivel de sedación profundo.

Si se comparan por parejas mediante el Test de Bonferroni los valores medios de BIS, se encuentran en todos los casos diferencias estadísticamente significativas, con valores de p muy pequeños ($p=0,000$ nulos aproximando a tres decimales).

5.2.2. Relación entre el índice biespectral (BIS) y el nivel de sedación clínico por grupos etarios.

Para observar si hay diferencias en la relación del BIS y la escala de sedación de la Universidad de Michigan (ESUM), según la edad del paciente, puesto que el cerebro del niño se encuentra en desarrollo en los primeros 5 años de edad, se realiza un análisis de la varianza de dos factores analizando la interacción, donde la variable a analizar es el BIS y los factores introducidos son de nuevo la ESUM con sus tres categorías (nivel superficial, moderado y profundo) y el grupo etario (hasta 6 años y por encima de esa edad).

El resultado que proporciona este análisis indica interacción estadísticamente significativa ($p=0,023$) entre el BIS y ESUM en los dos grupos etarios (tabla 21). En ambos grupos se observa cómo disminuyen los valores medios de BIS a medida que se pasa a niveles más profundos de sedación clínica (figura 28).

Tabla 21. Tabla de contingencia BIS/ESUM por grupos etarios.

Medias para el Índice Biespectral (BIS)		
$p = 0,023$	Grupo etario	
ESUM	6 años o menos	Más de 6 años
1	73,0	77,8
2	72,0	66,2
3	66,3	63,3

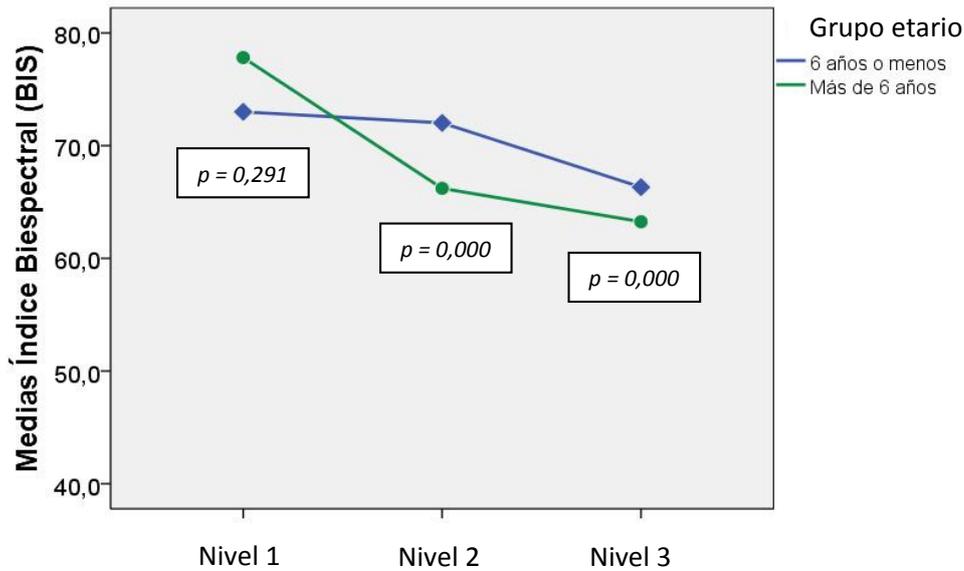


Figura 28. Relación ESUM/BIS por grupos etarios.

Cuando se comparan los valores medios del BIS entre ambos grupos etarios, existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles 2 ($p=0,000$) y 3 ($p=0,000$). Sin embargo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el nivel 1 de la ESUM ($p=0,291$) entre ambos grupos etarios, seguramente motivado por el escaso tamaño de la muestra para este nivel de sedación, puesto que la diferencia de medias observadas se sitúa en un valor intermedio de las que resultan estadísticamente significativas para los niveles 2 y 3. Se debe hacer notar que para este nivel 1 de sedación clínica los valores medios del BIS del grupo de más de 6 años están por encima de los correspondientes a los de 6 años o menos, en contraposición de lo que ocurre con los niveles de sedación clínica 2 y 3. Para los niveles de sedación clínica moderado y profundo se observa que los valores medios de BIS disminuyen en el grupo etario de mayor de edad, sin embargo, en el nivel superficial ocurre lo contrario, el valor medio de BIS es mayor en el grupo etario de mayor edad, aunque la muestra total de este nivel es solo de 14 pacientes.

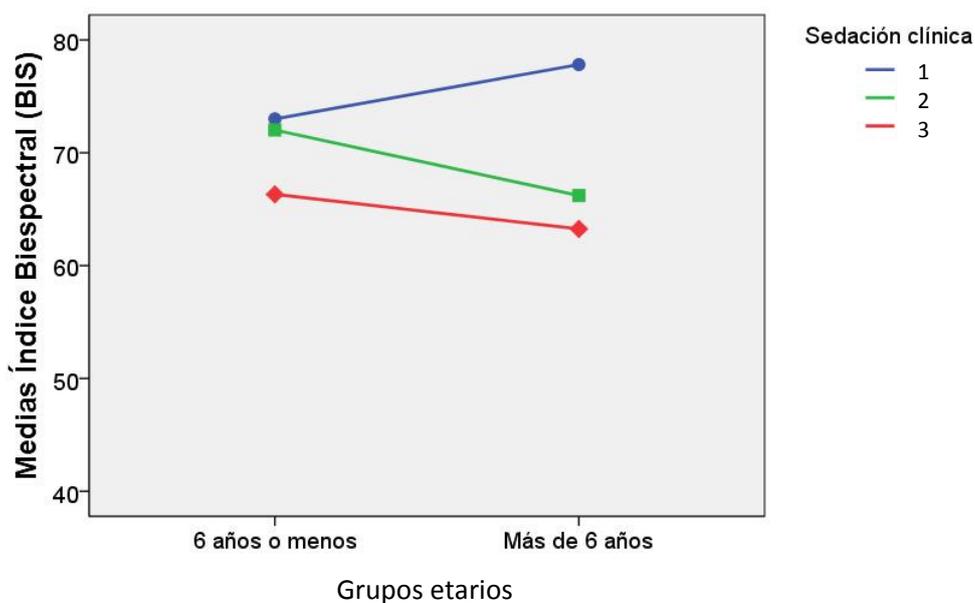


Figura 29. Relación BIS/grupos etarios según nivel clínico de sedación por ESUM.

Para esta segunda representación gráfica (figura 29) se comparan las medias del BIS, separando cada nivel de sedación clínica según el grupo etario. En el grupo de pacientes menores de 6 años, las diferencias de los valores medios de BIS únicamente resultan significativas al comparar los niveles de sedación clínica 2 y 3 ($p=0,000$). En el caso de la comparación de los niveles de sedación clínica 1 y 3 aunque se observan en el gráfico diferencias similares a las existentes entre los niveles de sedación clínica 2 y 3 estas no resultan significativas ($p=0,101$) seguramente por el escaso tamaño muestral del nivel 1. Sin embargo, si comparamos los distintos niveles de sedación clínica en el grupo etario de más de 6 años todas las diferencias resultan significativas: 1-2 ($p=0,000$), 1-3 ($p=0,000$) y 2-3 ($p=0,000$).

5.2.3. Punto de corte para valorar la profundidad de la sedación con BIS.

Para caracterizar el comportamiento entre el valor de BIS y los niveles clínicos de sedación e intentar encontrar un punto de corte en el cual con mayor probabilidad se pasa del nivel moderado de sedación al nivel profundo por la Escala de la Universidad de Michigan, se han establecido unas curvas ROC (*“Receiver Operating Characteristics”*), que presentan la sensibilidad de BIS en función de los falsos positivos, que es el complementario de la especificidad (1-especificidad) para distintos puntos de corte (figura 30). En nuestro trabajo observamos que 67,5 es el valor de BIS cuya sensibilidad y especificidad son máximas. En él la suma de sensibilidad y especificidad alcanza 1,314 (sensibilidad=0.635, especificidad=0,680). Al ser el BIS un número natural, se puede decir que el valor en el cual se debe considerar nivel de sedación profundo es 67.

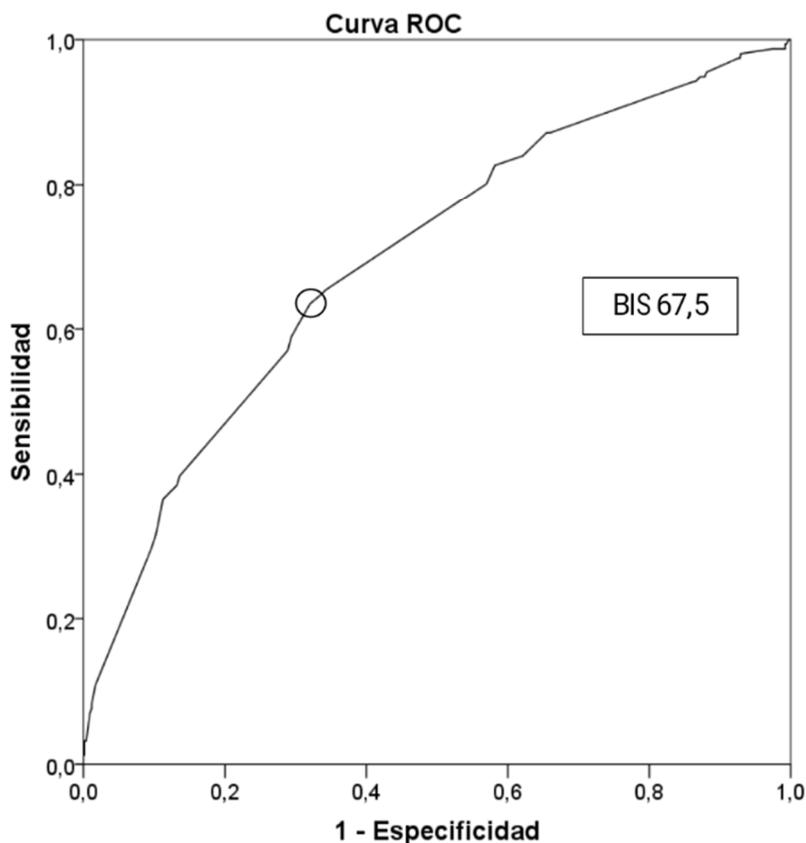


Figura 30. Curva ROC y punto de corte para el BIS cuando nivel de sedación por la ESUM pasa a profundo.

5.2.4. Relación entre el índice biespectral (BIS) y la aparición de complicaciones secundarias a la sedoanalgesia.

Para relacionar una variable cuantitativa continua como el valor de BIS con la variable cualitativa aparición de complicaciones, se utiliza en el análisis estadístico una *t de Student* para comparar los valores medios de BIS en ambos grupos: niños que no presentan complicaciones frente a los que sí (tabla 22 y figura 31). Los valores medios son significativamente inferiores en el grupo de los que presentaban complicaciones ($p=0,003$). Por tanto, existe una asociación estadística entre la presentación de complicaciones en general con el valor del número BIS.

Tabla 22. Tabla de contingencia complicaciones y valores BIS.

Complicaciones	Recuento	BIS Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
NO	628	65,5	7,8055	31	90
SI	293	63,9	6,6659	40	76

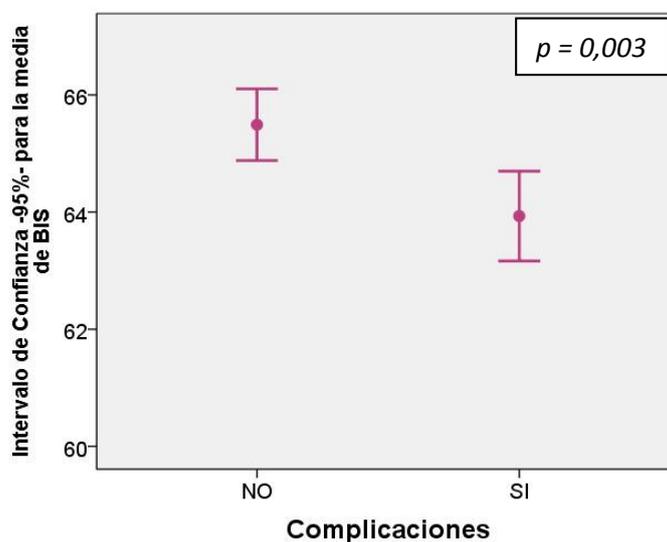


Figura 31. Relación del valor de BIS con la presencia de complicaciones.

En la tabla 23 se refleja el resultado de analizar las complicaciones observadas en pacientes agrupando los valores de BIS en intervalos de unidad diez entre 50 y 80, valores mayores de 80 y menores de 50.

Tabla 23. Tabla de contingencia complicaciones / intervalos BIS.

Intervalos BIS	Complicaciones %	
	No	Si
< 50	72,7%	27,3%
50 – 60	63,0%	37,0%
60 - 70	66,6%	33,4%
70 – 80	70,2%	29,8%
> 80	100,0%	00,0%

Se observa, con la excepción del grupo de valores BIS menores de 50, que el porcentaje de los que sufren alguna complicación disminuye a medida que aumenta el BIS. La relación entre los distintos intervalos de BIS y las complicaciones es estadísticamente significativa de todos los grupos comparando con el de BIS mayor de 80 ($p=0,028$), no existiendo en este último grupo ningún paciente con complicaciones. Sin embargo, no existen diferencias comparando por parejas el resto de los grupos.

5.2.5. Relación entre el índice biespectral (BIS) y la presencia de complicaciones respiratorias.

Al no encontrar diferencias significativas entre valores de BIS y la posibilidad de sufrir complicaciones en la muestra general, más que para el grupo con un valor de BIS superior a 80, se estudiaron los eventos adversos diferenciando las complicaciones respiratorias y hemodinámicas.

Para ellos se utiliza de nuevo la *t de Student* para comparar los valores medios de BIS y la presencia o no de complicaciones respiratorias (tabla 24), observando que los valores medios de BIS no son significativamente diferentes en los grupos que presentan o no complicaciones respiratorias con una $p=0,103$ (figura 32).

Tabla 24. Tabla de contingencia complicaciones respiratorias / BIS.

BIS	Recuento	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
NO	701	65,5	7,82	31	90
SI	220	64,6	6,08	45	76

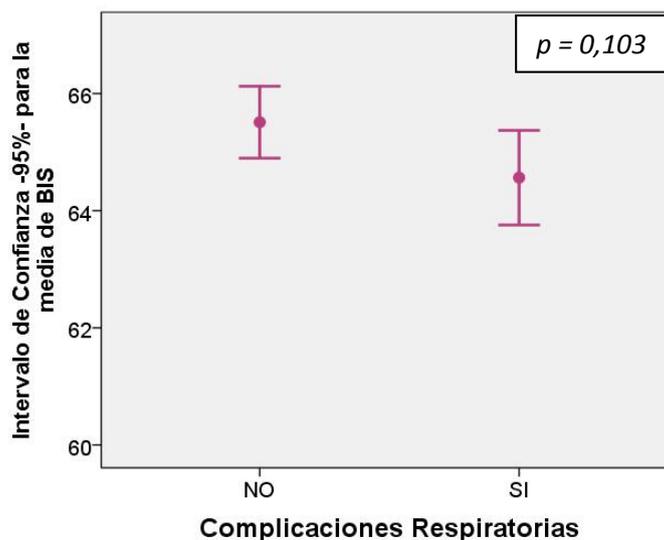


Figura 32. Relación entre BIS y presencia de complicaciones respiratorias.

Al igual que se hizo con la muestra general, los valores de BIS fueron divididos en intervalos de diez unidades (tabla 25), observándose que solo existen diferencias cuando el BIS es mayor de 80.

Cuando el BIS es inferior a 80, el porcentaje de los que sufren alguna complicación respiratoria se sitúa ligeramente por encima del 25%. Sin embargo, todos los que alcanzan un valor de BIS por encima de 80 no tienen complicaciones respiratorias, lo cual es estadísticamente significativo ($p=0,030$). Por tanto, se puede decir que, si el valor de BIS es superior a 80, no habrá eventos respiratorios. Sin embargo, entre los demás grupos, que son los rangos habituales que se alcanzan en la sedación de los niños, no hay diferencias significativas. Resulta llamativo que con BIS menor de 50 el número de complicaciones es del 5,9%, en probable relación al escaso tamaño de la muestra en este grupo (17 pacientes, de los que solo uno sufre un evento respiratorio).

Tabla 25. Tabla de contingencia complicaciones respiratorias / intervalos BIS.

Valor de BIS	Complicaciones respiratorias %	
	No	Si
< 50	94,1%	5,9%
50 – 60	72,5%	27,5%
60 – 70	72,2%	27,8%
70 – 80	74,3%	25,7%
> 80	100%	0%

5.2.6. Relación entre el índice biespectral (BIS) y la aparición de complicaciones hemodinámicas.

En este caso se usa de nuevo la *t de Student* para comparar los valores medios de BIS en el caso de que se presenten o no complicaciones hemodinámicas (tabla 26), observando que son significativamente inferiores en el grupo de los que presentaban complicaciones ($p=0,000$) (figura 33).

Tabla 26. Tabla de contingencia complicaciones hemodinámicas / BIS.

BIS	Recuento	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
NO	840	65,5	7,82	31	90
SI	81	61,6	7,27	40	74

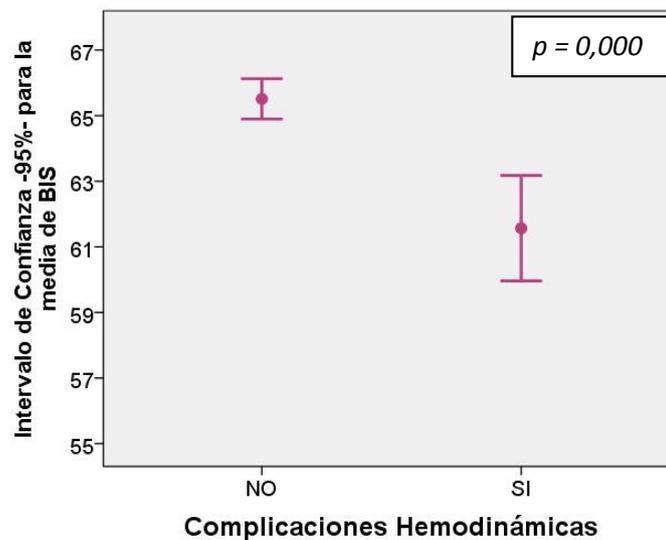


Figura 33. Relación entre BIS y presencia de complicaciones hemodinámicas.

Si se agrupan los valores en los diferentes intervalos (tabla 27), se observa una clara relación entre el número BIS y la presencia de complicaciones hemodinámicas. De esta forma, se puede decir que el porcentaje de los niños que sufren alguna complicación hemodinámica (hipotensión arterial) disminuye a medida que aumenta el BIS y esta relación entre el valor de BIS y complicaciones hemodinámicas es estadísticamente significativa ($p=0,000$). Tampoco existen complicaciones hemodinámicas con un valor por encima de 80.

Tabla 27. Tabla de contingencia complicaciones hemodinámicas / intervalos BIS.

$p = 0,000$	Complicaciones hemodinámicas %	
Valor BIS	No	Si
< 50	76,2%	23,8%
50 – 60	81,7%	18,3%
60 – 70	86,8%	13,2%
70 – 80	94%	6%
> 80	100%	0%

5.2.7. Relación entre complicaciones y la utilización o no de ketamina.

Como en algunos pacientes fue utilizado el “ketofol” (propofol y ketamina), sin cambios en la dosificación de propofol y fentanilo, analizamos si esta práctica tiene mayor riesgo que usar solo propofol y fentanilo. Por ello se compara la utilización o no de ketamina con la presencia o no de complicaciones (tabla 28).

Tabla 28. Tabla de contingencia complicaciones y uso de ketamina.

$p=0,058$	Complicaciones Nº (%)	
Ketofol	No	Sí
No	504 (69,7%)	219 (30,3%)
Si	124 (62,6%)	74 (37,4%)

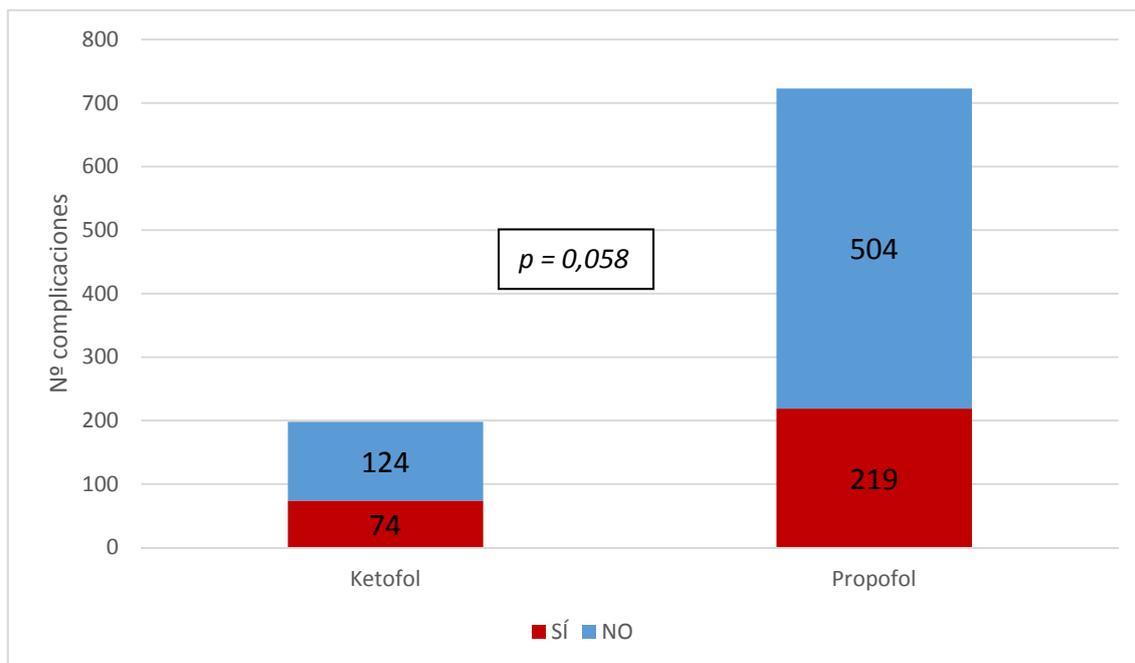


Figura 34. Complicaciones en sedación con ketofol / propofol.

Se observa (figura 34) una proporción mayor de pacientes que sufren complicaciones en aquéllos a los que se administra ketamina, aunque este cambio no es estadísticamente significativo ($p=0,058$). El valor del Riesgo Relativo de que ocurra alguna complicación es 1,234 superior en los que se les administra ketamina (estadísticamente no significativo). El Odds Ratio resultante al comparar la proporción de los que sufren complicaciones frente a los que no las sufren en aquellos pacientes a los que se les administra ketamina frente a los que no se les suministra es 1,373 (estadísticamente no significativo). Si dentro de las complicaciones, diferenciamos de nuevo aquéllas que son respiratorias del resto, obtenemos una nueva la tabla de contingencia (tabla 29).

Tabla 29. Tabla de contingencia complicaciones respiratorias y ketofol.

$p = 0,004$ Ketofol	Complicaciones Respiratorias %	
	No	Sí
No	76,3%	23,7%
Si	65,8%	34,2%

De esta forma, observamos (figura 35) una proporción mayor de pacientes que sufren complicaciones respiratorias en el grupo a los que se administra ketamina, lo cual es estadísticamente significativo ($p=0,004$), siendo el valor del riesgo relativo de que ocurra alguna complicación de 1,444 superior en los que se les administra ketamina (intervalo de confianza al 95% = [1,134 - 1,838]) frente a los que no. El Odds Ratio resultante es 1,674 (intervalo de confianza al 95% = [1,178 - 2,380]).

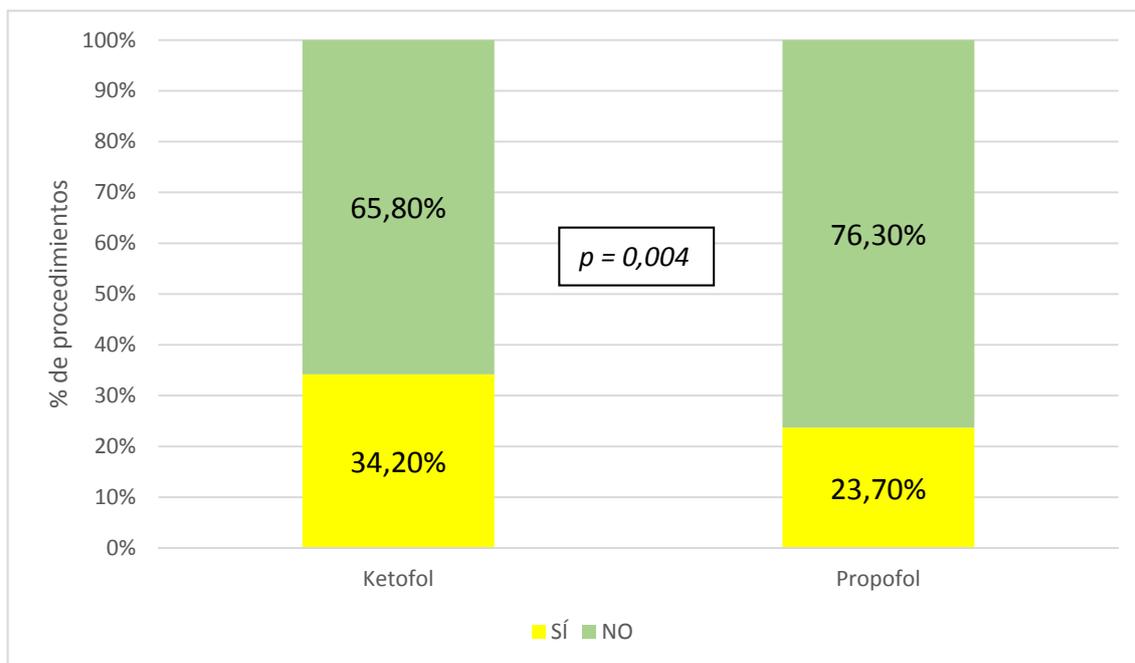


Figura 35. Complicaciones respiratorias en sedación con ketofol / propofol.

Este hallazgo es llamativo para todas las complicaciones respiratorias (apnea, desaturación, aumento de secreciones y laringoespasm), pero de todas ellas analizamos la más grave que es el laringoespasm (tabla 30).

Tabla 30. Tabla de contingencia laringoespasm y ketofol.

$p = 0,000$	Laringoespasm	
	No	Si
Ketofol		
No	719 (99,4%)	4 (0,6%)
Si	189 (95,5%)	9 (4,5%)

Se observa una proporción mayor de pacientes que sufren laringoespasm en aquéllos a los que se les administra ketofol ($p=0,000$). El valor del Riesgo Relativo de que sufren

un laringoespasma es 8,130 veces superior. El Odds Ratio resultante al comparar la proporción de los que sufren laringoespasma frente a los que no las sufren en aquellos pacientes a los que se les suministra ketamina frente a los que no se les suministra es 8,446.

Sin embargo, si se analizan los efectos hemodinámicos cuando se utiliza ketamina los resultados, aunque son contrarios, no son estadísticamente significativos (tabla 31).

Tabla 31. Tabla de contingencia complicaciones respiratorias y ketofol.

<i>p=0,188</i>	Complicaciones hemodinámicas %	
Ketofol	No	Sí
No	87,8%	12,2%
Si	91,8%	8,2%

En este caso observamos una proporción menor de pacientes que sufren complicaciones hemodinámicas cuando se administra ketamina, aunque este cambio no es estadísticamente significativo ($p=0,188$), siendo el valor del Riesgo Relativo 1,046 con el Odds Ratio de 0,641, aunque no estadísticamente no significativo.

5.2.8. Relación entre tipo de procedimiento y complicaciones.

Con respecto al tipo de procedimiento realizado, se ha estimado si la endoscopia digestiva alta, puede estar relacionado con una mayor aparición de eventos. Por ello se ha estimado la posibilidad de sufrir alguna complicación en relación al procedimiento de endoscopia digestiva alta. Los resultados se muestran en esta tabla de contingencia (tabla 32).

Tabla 32. Complicaciones en endoscopia digestiva alta.

<i>p = 0,000</i>	Complicaciones	
Gastroscopia	No	Si
No	492 (72,4%)	188 (27,6%)
Si	136 (56,4%)	105 (43,6%)

Se observa una proporción mayor de pacientes que sufren complicaciones en aquellos a los que se les realiza una gastroscopia ($p=0,000$). El valor del riesgo relativo de que sufran complicaciones es 1,576 veces superior a los que se realiza una endoscopia digestiva alta con respecto al resto. El Odds Ratio resultante al comparar la proporción de los que sufren complicaciones frente a los que no las sufren en aquellos pacientes a los que se les realiza una gastroscopia frente a los que no se les realiza es 2,020.

De todas las complicaciones, como en la endoscopia digestiva alta se manipula la orofaringe, se ha valorado si dentro de las complicaciones, la aparición de laringoespasmo pueda estar relacionado con el procedimiento endoscopia digestiva alta (tabla 33).

Tabla 33. Laringoespasmo en endoscopia digestiva alta.

$p = 0,000$	Laringoespasmo	
	No	Si
Gastroscopia		
No	677 (99,6%)	3 (0,4%)
Si	231 (95,4%)	10 (4,6%)

Se observa una proporción mayor de pacientes que sufren la complicación laringoespasmo en aquéllos a los que se les realiza una gastroscopia, lo cual tiene significación estadística ($p=0,000$). En el grupo del resto de procedimientos distintos a la endoscopia digestiva alta, el número de pacientes que presentan laringoespasmo es 3 de 680, lo que supone un 0,4%, mientras que en el grupo de endoscopias digestivas altas es de 10 de 241, que representa el 4,6% (figura 36).

El valor del riesgo relativo de sufrir laringoespasmo es 9,405 veces superior en los que se les realiza una endoscopia digestiva alta que en el resto de los pacientes. El Odds Ratio resultante al comparar la proporción de los que sufren laringoespasmo frente a los que no las sufren en aquellos pacientes a los que se les realiza una gastroscopia frente a los que no se les realiza es 9,769.

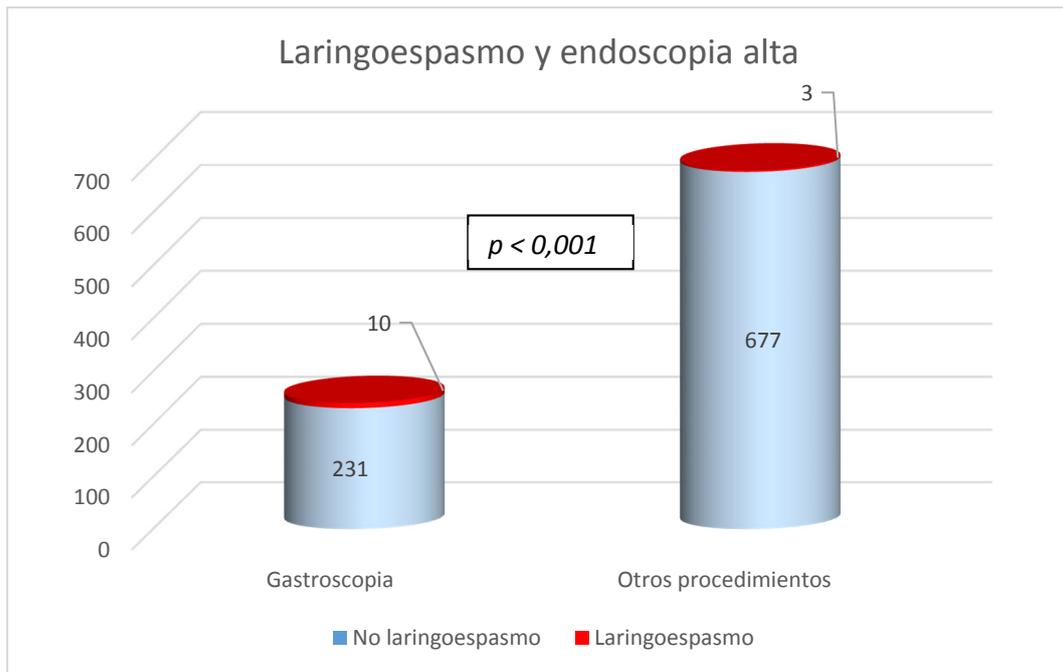


Figura 36. Relación entre laringoespasmo y endoscopia alta.

6. DISCUSIÓN.

6.1. ANÁLISIS DE NUESTRA POBLACIÓN.

El número de procedimientos invasivos bajo sedoanalgesia en niños ha aumentado notablemente en los últimos años en todos los hospitales del mundo desarrollado^{3,4}. Esto es debido a la evolución de la Medicina, que ha llevado consigo a una mayor complejidad de las técnicas diagnósticas y terapéuticas. En un momento como el actual, estas técnicas cruentas deben realizarse en las mejores condiciones para el niño sin sufrir dolor, ansiedad, ni recuerdo del procedimiento. La necesidad, inabarcable materialmente por los quirófanos, donde tradicionalmente se emplea la sedoanalgesia para cirugías y procedimientos, ha hecho que en Pediatría estas técnicas se comiencen a realizar en unidades como Urgencias, Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos e incluso en Unidades de Radiología por parte de pediatras no anestesiistas¹. La población de pacientes que más se han beneficiado de todo ello son los niños oncológicos, que precisan de repetidas técnicas invasivas desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico a lo largo de su enfermedad³. Las familias de los niños oncológicos demandan y prefieren que sus hijos reciban sedación para procedimientos invasivos fuera del quirófano. Las ventajas de ello es que conocen a los facultativos, las enfermeras y el entorno, lo que permite que los padres y niños estén más tranquilos y, además, que el tiempo de espera y de recuperación sean menores¹⁶³.

En el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) comenzaron a realizarse procedimientos bajo sedoanalgesia en el año 2003 con la creación de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Desde el comienzo, han aumentado el número y complejidad de las técnicas que se efectúan por varias razones: porque muchas han dejado de realizarse en quirófano, como fibrobronoscopias y endoscopias digestivas; porque en el momento actual se sedan niños para procedimientos que anteriormente se realizaban con el paciente despierto y con dolor; y, por último, porque la complejidad de los pacientes que atiende el CAUSA ha ido aumentando debido a su mayor cartera de servicios. De esta forma se ha incrementado la cifra desde los 60 pacientes/año en el año 2004 a los 250 pacientes/año en el año 2015.

Por ello, aunque el protocolo lleva instaurado en la Unidad desde el 2003, la mayor parte de la muestra del estudio pertenece a pacientes de los últimos 6 años.

6.2. TIPO DE PATOLOGÍAS Y PROCEDIMIENTOS REALIZADOS.

En cuanto a las patologías que ingresaron para la realización de procedimientos invasivos con propofol y fentanilo fueron similares a las de otras series, predominando los pacientes oncohematológicos. En nuestro estudio esta población supone el 57,65% de la muestra, destacando que, por las características de nuestro hospital, casi la cuarta parte de éstos son pacientes que han sido sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, lo que aumenta la complejidad y la comorbilidad. En segundo lugar, en nuestra serie aparecen las enfermedades digestivas, sumando entre las dos más del 85% de los procedimientos invasivos. Esto difiere de la mayor serie publicada de procedimientos en niños bajo sedación con propofol, en la que en segundo lugar se encuentran los pacientes neurológicos. La causa de ello en este estudio multicéntrico (*Kamat et al*)¹⁶⁴ con más de 90000 pacientes de 37 hospitales americanos, se incluyen los procedimientos invasivos y no invasivos, por lo que en él aparecen también las técnicas radiológicas que suponen el 40,7% de todos los procedimientos y en su mayoría se realizan en niños con patología neurológica. En nuestra serie no se consideran las técnicas radiológicas porque no se monitorizan con BIS y porque el procedimiento al no ser doloroso, no precisa analgesia y, en general, exige un menor nivel de sedación.

6.3. ANÁLISIS DEL PROCESO DE SEDOANALGESIA.

El protocolo farmacológico de la sedoanalgesia en los pacientes del estudio es el que incluye propofol y fentanilo. El propofol, por sus características, es un fármaco ideal para realizar sedación en procedimientos en niños. En distintos estudios ha demostrado ser eficaz, con las ventajas de que los pacientes tienen un menor tiempo en despertar y una sedación predecible, aunque la depresión respiratoria es relativamente frecuente²⁴. El fentanilo, es un opioide sintético con una acción corta también indicado para la realización de procedimientos dolorosos, por lo que fue incluido como analgésico opioide en el protocolo.

Nuestra serie con 921 procedimientos con propofol y fentanilo es una de las mayores de la literatura y, además, con un régimen bastante uniforme entre los pacientes utilizando bombas de infusión inteligentes.

La tasa de éxitos, en cuanto a finalización de la técnica prevista, con este protocolo fue muy alta en nuestra serie (99,78%). Este resultado incluso es superior a otros dos estudios que mostraban una eficacia del 97 y 98%^{165,166}.

El protocolo de sedoanalgesia utilizado en nuestro estudio es sencillo. Cada miembro del personal responsable del procedimiento sabe cuál es su cometido. Además, la puesta en marcha del “*check-list*” del procedimiento, ha aumentado la seguridad del paciente, minimizando los errores que se pudieran cometer por la variabilidad en la experiencia profesional del personal de nuestra unidad, en particular en períodos vacacionales.

La enfermera realiza la dilución de los fármacos (fentanilo y ketamina) siempre de la misma forma y administra lo prescrito en la hoja del protocolo, que requiere doble chequeo. Posteriormente pone en marcha la bomba inteligente de propofol, introduciendo el peso del paciente. De esta forma, de modo continuo durante 5 minutos le administra el bolo de 2 mg/kg de peso seguido de la perfusión prescrita (5 mg/kg hora o 10 mg/kg hora). Si precisa ketamina, ésta se administra en una llave de tres pasos.

La administración de propofol en sedaciones puede realizarse de tres modos: bolos repetidos, perfusión o bolo seguido de perfusión. En un estudio multicéntrico se vio que las dos formas más frecuentes son en forma de bolos (52,8%) y bolo seguido de perfusión (41,7%)¹⁶⁴. Nuestro sistema de administración es una variante de este último, con bolo inicial y perfusión, pero empleando una bomba inteligente. Esto hace que la sedación sea más segura y uniforme que otros procedimientos en forma de bolos, que pueden estar sujetos a la variabilidad personal, o en perfusión continua manual, que puede conducir a más errores de prescripción y administración. El rango de dosis que hemos utilizado en nuestro protocolo es parecido a otros estudios. El bolo inicial es de 2 mg/kg que, algunos autores lo estiman como el ideal, aunque presenta más complicaciones respiratorias que 1 mg/kg, pero la tasa de sedación óptima es mayor^{167,168}. En cuanto a la infusión continua nuestro rango es de 5 a 10 mg/kg hora,

mientras que en la mayoría de las publicaciones oscila de 3 mg/kg hora hasta 24 mg/kg hora³, dependiendo si llevan bolo inicial o no.

La dosis total empleada de propofol de $4,58 \pm 2,69$ mg/kg de peso es similar a otros estudios que suelen oscilar entre los 2,5 y 5 mg/kg de peso^{164,169}.

El estudio nos ha permitido determinar, en la mayoría de los pacientes su despertar, observando que tras finalizar el procedimiento la media del tiempo que tardaron en despertar fue de 14 minutos y 42 segundos. El tiempo, como es lógico, depende de la variabilidad individual y de la dosis total acumulada de propofol. En otros estudios oscila de 13 a 28 minutos^{3,170}, por lo que podemos concluir que el tiempo en despertar de nuestros pacientes es corto. Aunque encontramos cierta diferencia entre varones y mujeres, con un tiempo en despertar en éstas cerca de 2 minutos inferior al de los varones, no resultó significativo desde el punto de vista estadístico, por lo cual no podemos afirmarlo.

6.4. MONITORIZACIÓN CLÍNICA DE LA SEDACIÓN.

Para realizar un procedimiento invasivo en un niño en óptimas condiciones, el nivel de sedación que se requiere con mucha frecuencia es profundo¹⁷¹. En esta situación, como indican la Sociedad Americana de Anestesiología y la Academia Americana de Pediatría, es obligado monitorizar la sedación mediante una escala validada. La escala de sedación de la Universidad de Michigan (ESUM) es una de las pocas validadas en niños para estimar la profundidad de la sedación en procedimientos. *Malviya et al*⁵⁷ la validaron en niños y demostraron que es una escala fácil, reproducible y con escasa variabilidad entre distintos observadores. Otra validada en pacientes pediátricos es la escala OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*), pero la escala ESUM tiene la ventaja sobre la OAA/S que discrimina mejor los niveles profundos de sedación. Por esta razón, se eligió para el presente estudio la escala ESUM. Así, independientemente del facultativo responsable de la sedoanalgesia y rellenar la ficha preimpresa, la valoración de la sedación por la escala ESUM diferiría poco con la valoración de cualquier otro facultativo.

Como era de esperar, la mayor parte de los niños de nuestra serie (98,5%) alcanzaron el nivel 2 y 3 de la escala ESUM, es decir, sedación moderada (15,4%) o profunda (83,1%).

Solo en 1,5% de los niños fue suficiente con una sedación superficial (nivel 1) como sucede en muchos adultos.

6.5. MONITORIZACIÓN INSTRUMENTAL DE LA SEDACIÓN: BIS.

La monitorización BIS es sencilla y no ofrece grandes dificultades ni precisa de gran entrenamiento para su puesta en funcionamiento por el personal de enfermería. Además, los sensores pediátricos llevan dibujados unas ranas que se convierten en vacas si se miran en sentido contrario, lo cual hace que muchos niños consideren divertida su colocación. Algunos pacientes refieren sensación de pinchazo al colocarlo y, de hecho, en nuestra serie 6 niños o sus padres no quisieron ponérselo por esa razón. La calidad de la señal captada por el sensor fue adecuada para el estudio en el 95,44% de los niños, mientras que en 43 de 965 pacientes en los que se colocó (4,45%), fue deficiente. Las causas por las que no se consigue una señal adecuada suelen ser la dificultad para que se adhieran los sensores en aquellos niños que presentan diaforesis, o bien, porque en la inducción del sueño el niño presenta excesivos movimientos despegándose los sensores. En una publicación (*Olson et al*)⁸⁸ estimaron que el índice de calidad de señal era inferior al 50% en el 15% de los pacientes, que es tres veces superior a lo que hemos encontrado nosotros, aunque no analizan los motivos que pudieron causar esa cifra tan alta.

El monitor BIS inicialmente fue diseñado a partir del registro electroencefalográfico de pacientes adultos sanos sometidos a distintos regímenes de sedación. El principal uso, para el cual está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), es para monitorizar la profundidad de la anestesia en adultos en el quirófano con el objetivo de disminuir el despertar intraoperatorio. Sin embargo, poco a poco se va usando en entornos distintos al quirófano, como las unidades de cuidados intensivos con diferentes fines; a edades distintas, como la edad pediátrica; e incluso, en situaciones patológicas. *Grindstaff et al*⁹⁵ describen por primera vez los distintos escenarios en los que el BIS puede ser útil en niños. Entre ellos se encuentran procedimientos como el aspirado de médula ósea en pacientes oncológicos para mejorar el confort y evitar el recuerdo.

A pesar de ser un sistema diseñado para adultos y que el cerebro del niño se encuentra en maduración y formación de sinapsis hasta los 5 años¹⁵⁷, es importante validar el BIS en la población pediátrica. La hipótesis principal de este trabajo es demostrar que el BIS se correlaciona con el nivel de sedación en los niños que se someten a procedimientos invasivos y que reciben sedoanalgesia con propofol y fentanilo. Si esto fuera cierto, se dispondría de una herramienta que tiene ventajas evidentes con respecto al método clásico de monitorización, que es la observación que se transcribe en escalas subjetivas. Entre sus ventajas se encuentran: ser un método objetivo, cuantitativo, fácil, sin diferencias interobservador y que no requiere estímulo del paciente para obtener la valoración.

La primera vez que se postuló la posible utilidad del BIS fue la observación de *De Deyne et al*¹⁷² en 18 adultos que estaban profundamente sedados en quirófano. Observaron que la mayoría de ellos tenían un BIS menor de 60, lo que sugirió que podría ser un método para evitar la sobredosificación en los pacientes que, por estar muy profundamente sedados, no son útiles las escalas clínicas. Asimismo, también en adultos *Simmons et al*¹⁰⁵ relacionaron el BIS con escala de sedación-agitación de Richmond en pacientes adultos ventilados. En otro estudio de *Consaes et al*¹⁷³ encontraron correlación en 40 adultos en el postoperatorio de cirugía abdominal o vascular entre el BIS y la escala de Ramsay. Sin embargo, *Chisholm et al*¹⁷⁴ obtuvieron resultados contrarios en una población de 26 pacientes quirúrgicos adultos, no encontrando correlación BIS y la escala OAA/S en el rango de BIS de 60 a 80. *Paliwal et al*¹⁷⁵ en un trabajo prospectivo publicado recientemente, encuentran una clara correlación entre el BIS y la escala de Ramsay en pacientes adultos en ventilación mecánica, sedados con propofol o dexmedetomidina.

A pesar de todo y, aunque no hay evidencia clara, la mayoría de las sociedades científicas de adultos críticos recomiendan la monitorización de la sedación en pacientes ventilados, sobre todo, si se encuentran con paralización muscular, pues es la situación en donde las escalas clínicas de sedación son poco útiles¹⁷⁶.

Hasta ahora los trabajos que han querido demostrar la relación entre el BIS y las escalas de sedación en niños, existentes en la literatura, han tenido limitaciones. *Aneja et al*⁹⁰ fueron de los primeros autores en intentar correlacionar BIS con una escala de sedación.

En este caso utilizó la escala de Ramsay en 24 niños con ventilación mecánica solamente sedados y otros 24 pacientes con ventilación mecánica sedados y paralizados. Encontró correlación entre BIS y la escala de Ramsay en pacientes sedados, ya que los pacientes paralizados, como es sabido, no pueden evaluarse con escalas clínicas de sedación. Aunque no son pacientes a los cuales se practican procedimientos, ni utiliza una escala validada en niños, fue la primera observación de la utilidad del BIS en niños fuera de quirófano. En otro trabajo posterior (*Bustos et al*¹⁰⁸) se halló la misma correlación en 90 mediciones pareadas en 9 pacientes de 9 meses a 14 años, pero utilizando una escala validada en niños en ventilación mecánica como la escala de COMFORT.

Sin embargo, el primer trabajo que trató de usar el BIS en procedimientos fue el de *McDermott et al*⁹⁶ que estudiaron 86 niños menores de 12 años a los que se realizaban técnicas como cateterismo cardíaco, endoscopia digestiva, tomografía computarizada (TC) y procedimientos dentales. Intentaron correlacionar el BIS con la escala ESUM bajo distintos regímenes de sedoanalgesia (midazolam y fentanilo, pentobarbital, hidrato de cloral y meperidina, ketamina) y vieron que la ketamina no modificaba el valor del BIS, pero encontraron buena correlación con otros sedantes (midazolam o pentobarbital). Aunque no usaron propofol y los regímenes de sedoanalgesia no eran uniformes, fue el primer estudio en el que se establecía la correlación en niños y además sugería que la sedación con ketamina no se podía monitorizar con el BIS. Por otro lado 6 de sus pacientes eran menores de 6 meses y en todos ellos el monitor BIS fue efectivo en valorar la profundidad de la sedación.

En el mismo sentido *Overly et al*⁹⁹ incluyeron en su estudio 47 niños de 2 a 17 años para reducciones de fractura, procedimientos dentales, TC, sutura de heridas y punción lumbar con distintos regímenes de sedación (midazolam y ketamina, metohexital, propofol, midazolam y fentanilo) y observaron que en aquellos pacientes sedados con ketamina no había correlación con el BIS, mientras que en los demás sí. En trabajos posteriores pudo observarse que la ketamina no influye en el valor del BIS^{177,178}. Y recientemente se ha demostrado que el BIS, sería igual de válido para evaluar la profundidad de la sedación, cuando se realiza con propofol solo o con propofol y ketamina (ketofol)^{179,180}. Por ello en nuestro estudio hemos incluido pacientes que además de propofol y fentanilo, se les había añadido ketamina, ya que la dosificación de

propofol no se modificó y el valor del BIS es igual de válido sin afectarse por la adición de dosis bajas de ketamina.

Otros trabajos relevantes que han intentado validar el BIS como monitor de sedación en niños son el de *Agrawal et al*⁹⁸ que compararon la escala de Ramsay modificada con el BIS en 20 pacientes de 5 meses a 16 años a los que se realizaban procedimientos, sobre todo traumatológicos (reducción de fractura y artrocentesis) con midazolam y fentanilo, TC craneal a los que se sedaba con pentobarbital. Estos autores encontraron una correlación muy significativa entre ambas herramientas. Sin embargo, el número de pacientes de su estudio es escaso y en ninguno usaron propofol, aparte de que utilizaron una escala como la de Ramsay no validada en niños. *Sandhasivam et al*¹⁸¹ realizaron un estudio ciego de 96 niños con ASA I y II y edades comprendidas entre 1 y 12 años. Los pacientes eran sometidos a procedimientos invasivos y no invasivos realizados por pediatras no anestesiastas (ecocardiografía, canalización de vías centrales, endoscopias, radiología intervencionista y TC), que recibieron sedoanalgesia con midazolam y fentanilo, pentobarbital, hidrato de cloral o meperidina más prometazina. Para valorar la sedación utilizaron las escalas OAA/S y ESUM, comparando el nivel subjetivo de sedación con el BIS. Encontraron relación con las dos escalas y el BIS. Sin embargo, este estudio tiene la limitación de que los regímenes de sedación y sus dosis son diferentes dependiendo del facultativo que realizara la sedoanalgesia. Del mismo modo *Shields et al*¹⁸² intentaron correlacionar la escala ESUM y el BIS en técnicas menos invasivas en 38 pacientes con procedimientos como TC, resonancia, ecocardiografía con regímenes de sedación distintos dependiendo del operador: hidrato de cloral, midazolam y pentobarbital, o bien, midazolam y meperidina en procedimientos gastrointestinales. Al tratarse de una muestra pequeña utilizaron como valoración estadística la correlación de Spearman para las medianas. No consiguieron encontrar una correlación significativa, sobre todo, en los pacientes pequeños y en aquéllos a los que se les había administrado hidrato de cloral. Como limitaciones, aparte de que la serie es pequeña, de nuevo el régimen de sedoanalgesia no fue uniforme entre procedimientos.

Nuestro estudio, por tanto, es el primero que, con una amplia muestra de 921 pacientes, trata de correlacionar una escala subjetiva de sedación (ESUM) con el BIS en pacientes sedados con propofol con un régimen de sedación uniforme a través de bombas de

infusión inteligentes. No hay, por tanto, variabilidad entre operadores ni fármacos. Además, la escala de sedación que se ha utilizado está validada en niños, es sencilla y reproducible.

Hemos demostrado que el BIS es un método objetivamente válido para monitorizar la sedación de los niños que son sometidos a procedimientos invasivos que reciben sedoanalgesia con propofol y fentanilo. Aquellos niños que alcanzan por la escala de la Universidad de Michigan un nivel superficial de sedación, presentan un BIS de $76,79 \pm 6,42$; en los que tienen un nivel moderado de sedación el BIS es de $68,46 \pm 7,16$; y, por último, en los que alcanzan un nivel profundo de sedación, el BIS es de $64,14 \pm 7,21$. Todos estos valores son estadísticamente significativos con un valor de p inferior a $0,001$.

Como la maduración cerebral se produce hasta los 5 años y el EEG de un niño menor de 6 años difiere de los mayores de esa edad, se dividió la muestra en dos grupos etarios. En el grupo de niños menores de 6 años, resulta significativa la diferencia de las medias entre nivel moderado de sedación (BIS 72) y profundo (BIS 66,3), pero no con el nivel superficial (BIS 73), quizás por el escaso número de pacientes menores de 6 años que alcanzan un nivel superficial de sedación. Por tanto, solo podemos decir que en niños menores de 6 años existe correlación entre el BIS y la escala ESUM para diferenciar el nivel moderado y profundo de sedación. Sin embargo, en el grupo etario de más de 6 años, las diferencias son muy llamativas entre el nivel superficial (BIS 77,8), moderado (BIS 66,2) y profundo (BIS 63,3) con valores de p muy significativos menores de $0,001$.

Otro aspecto interesante es valorar las diferencias que existen en el valor de BIS en los dos grupos etarios considerando el mismo nivel de sedación. Cuando el nivel de sedación es profundo el valor de BIS en los niños pequeños es, de media, 3 puntos más alto que el de los niños mayores de 6 años. Cuando el nivel de sedación es moderado la diferencia es de 5 puntos más alta en los niños menores de 6 años. En ambos niveles estos datos son muy significativos ($p < 0,001$). Sin embargo, en el nivel de sedación superficial observamos lo contrario, no habiendo significación estadística ($p = 0,291$), aunque dada la escasez de la muestra, no se pueden extraer conclusiones de este hallazgo. Así pues, se puede decir que para niveles moderados y profundos de sedación por la escala de la Universidad de Michigan, el valor de BIS es mayor en los niños

menores de 6 años que en los mayores de esa edad. Ello coincide en parte con lo ya descrito en algún artículo, como el de *Liu et al*¹⁵⁶ quienes analizaron una población de niños pequeños, mayores y pacientes adultos anestesiados con propofol y remifentanilo. Estos autores observaron que los niños pequeños, menores de 6 años, perdían la conciencia con BIS 74,7 frente a 70,6 en niños mayores y 68,6 en adultos. Además, cuando estudiaron la concentración en sangre de propofol, vieron que a igual concentración sanguínea de propofol, el valor de BIS era distinto dependiendo de la edad (5 puntos más bajo en niños menores de 6 años con respecto a los mayores de 6 años y 10 puntos más bajo que pacientes adultos). Por ello los autores concluyen que es posible que el punto de corte para una adecuada sedación en niños, podría ser mayor que en adultos y este valor sería mayor cuanto más pequeño es el niño. En un trabajo posterior *Zhang et al*¹⁸³ vieron que esta situación se acentúa en lactantes menores de 3 meses. La conclusión de tales observaciones es que posiblemente el algoritmo de BIS no es perfecto para niños pequeños y quizás en el futuro se debería adaptar el mismo al EEG de cada paciente, o bien, que deban aplicarse algoritmos distintos para cada grupo de edad.

Una vez demostrada la hipótesis de que el BIS discrimina en los niños sometidos a procedimientos invasivos los niveles de sedación utilizando propofol como sedante, otro aspecto interesante es establecer un punto de corte que distinga el paso del nivel moderado de sedación del nivel profundo. Este punto ha sido investigado previamente por *Lamas et al*⁶⁷ que estudiaron a 77 pacientes con una edad comprendida entre 15 días y 19 años, que estaban en ventilación mecánica y sedados con midazolam y fentanilo. Valoraron el nivel de sedación mediante dos escalas de sedación (COMFORT y Ramsay) y dos métodos objetivos para evaluar la sedación (BIS/potenciales auditivos evocados de latencia media). Con los datos que obtuvieron mediante curvas ROC encontraron que el punto de corte del nivel de sedación profunda en pacientes no paralizados era 63,5 con la escala de Ramsay y 67 con COMFORT. Este hallazgo es similar al pretendido en nuestro estudio, aunque estos autores lo estudiaron en una población distinta a nosotros, ya que se trata de pacientes sedados para el mantenimiento de la ventilación mecánica y, además, sedados con otro fármaco (midazolam). Recientemente *Tschiedel et al*¹⁸⁴ publicaron un estudio en el que se realizaban biopsia muscular a 30

niños bajo sedación y analgesia. Utilizaron como régimen de sedoanalgesia propofol y remifentanilo y como valoración de la sedación la escala de COMFORT y el BIS. Encontraron el punto de corte para hablar de sedación profunda en 70,5, aunque buscando una sensibilidad del 100% recomiendan que se llegue a BIS de 60. Sin embargo, estos datos son poco extrapolables a nuestra población, puesto que la escala de sedación es distinta y porque la población de estos autores es muy seleccionada, con pacientes con patología neurológica en su mayoría, en los que el valor de BIS puede verse alterado por su enfermedad de base.

Otros autores (*Malviya et al*¹⁸⁵) intentaron buscar el punto de corte en niños que eran sedados para procedimientos. La población fue de 327 observaciones en 39 niños con edades comprendidas desde el nacimiento a los 17 años. Estos autores encontraron que el punto de corte para hablar de sedación moderada por la escala ESUM era un valor de BIS 80. Sin embargo, la mayoría de los niños con procedimientos invasivos no precisan solo una sedación moderada sino profunda, por lo que es más interesante buscar el punto de corte para la sedación profunda. Otras limitaciones del estudio de *Malviya et al* es que no indican el régimen de sedación ni el procedimiento que se realizó. De hecho, los propios autores afirman que esto puede ser un sesgo importante. Posteriormente los mismos autores realizaron un trabajo en el que trataron de encontrar los puntos de corte para los diferentes niveles de sedación de la escala ESUM con distintos regímenes de sedación (hidrato de cloral, midazolam, pentobarbital, propofol y ketamina). Sin embargo, la población de pacientes con propofol era escasa (44 niños), lo que no permitió encontrar dicho el punto de corte para el paso de nivel de sedación moderado a profundo, aunque sí establecieron el de nivel sedación superficial a moderado en un BIS 74¹⁵⁹.

Nuestro estudio ha pretendido buscar el valor de BIS, en el cual con mayor probabilidad se pasa de un nivel moderado de sedación a un nivel profundo. Si conocemos este punto, se puede estar alerta ante efectos adversos que pueden aparecer cuando se llega a este nivel de sedación, sin necesidad de estimular al paciente para comprobarlo. Por otra parte, este es el nivel que exigen los procedimientos invasivos en los pacientes pediátricos. Para ello se generó una curva ROC ("*Receiver operating characteristics*") que describen el rendimiento de un test (en este caso el BIS) en predecir un resultado (en

nuestro caso, la profundidad de la sedación). Se representan en un eje de coordenadas la sensibilidad y el complementario de la especificidad, es decir, los verdaderos positivos frente a los falsos positivos (figura 37). Si trazamos la diagonal desde el punto (0,0) al punto (1,1) obtenemos lo que se llama línea de no discriminación. Se observa que nuestra curva se encuentra por encima de la misma lo cual indica que el test que queremos evaluar, en este caso, el BIS para valorar la profundidad de la sedación es válido. Cuanto mayor sea el área bajo la curva, mejor es el test que se está valorando. Si el área bajo la curva está entre 0,5 y 0,7 se considera que el test tiene una precisión regular; entre 0,7 y 0,9 la precisión es buena; entre 0,9 y 0,97 un test muy bueno; entre 0,97 y 1 un test excelente¹⁸⁶. En nuestro caso el área bajo la curva es 0,732, lo cual indica que es un test aceptable, cercano a bueno. Pero además podemos estimar el punto de la curva con mayor sensibilidad y especificidad que se encuentra en el valor de 67,5. En él la suma de la especificidad y la sensibilidad es máximo, en 1,314. Por tanto, se puede decir que el punto de corte para estimar que un niño al que se realiza un procedimiento invasivo con propofol está profundamente sedado es de 67. Por ello, nuestro objetivo en la mayoría de los procedimientos será estar por debajo de ese nivel de 67.

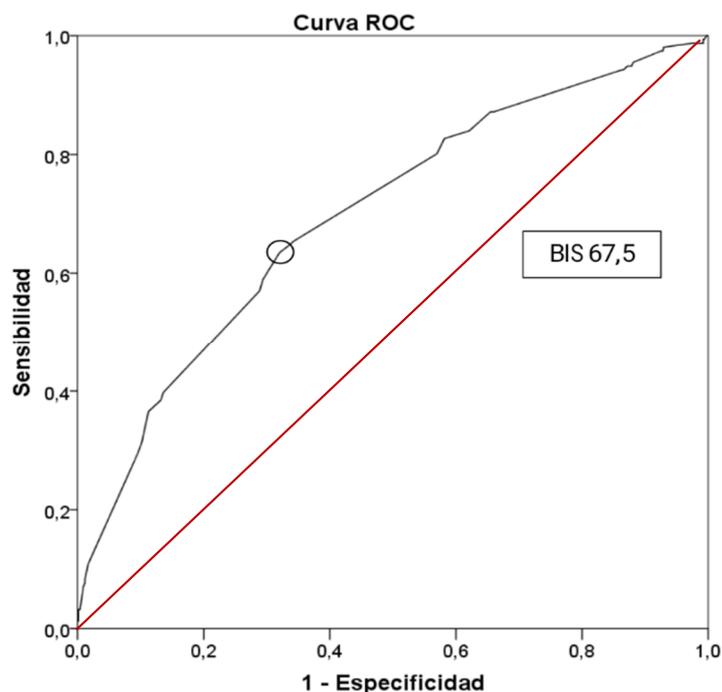


Figura 37. Curva ROC BIS/profundidad de sedación.

6.6. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA SEDOANALGESIA.

Aunque existen estudios que demuestran que el número de complicaciones en los procedimientos bajo sedoanalgesia, que se llevan a cabo por pediatras no anestesistas, no es mayor al que se producen en Anestesiología¹⁸⁷, es obligado que un procedimiento invasivo bajo sedoanalgesia se realice en un lugar y con unos medios que garanticen la seguridad del paciente¹⁸⁸. Un entorno idóneo para ello es la UCIP porque cuenta con los recursos materiales para solventar las posibles complicaciones que se produzcan y tiene un personal entrenado en resucitación cardiopulmonar y manejo vía aérea, con conocimientos suficientes en farmacología de los sedantes y los analgésicos y, por último, con experiencia en la monitorización de la sedación.

Por todo ello, parte del objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar el tipo y número de eventos adversos que se producen con este régimen de sedoanalgesia y valorar si el empleo del BIS como herramienta de monitorización de la sedación puede predecir efectos adversos secundarios.

El análisis descriptivo de nuestra población demuestra que, si se considera cualquier evento atribuible a la sedoanalgesia, el porcentaje de complicaciones de nuestro protocolo es de un 31,8% de los procedimientos. De ellos, la mayoría, como era de esperar, son complicaciones respiratorias (apnea y/o desaturación). Sin embargo, la mayor parte de las complicaciones son leves y se resuelven fácilmente con apertura de la vía aérea y con oxigenoterapia. Pero hasta un 16% de los niños presentan un evento respiratorio que obliga a manejo instrumental de la vía aérea, es decir, ventilación con bolsa de resucitación y mascarilla. Esta es una de las razones por las cuales este protocolo se debe aplicar en unidades en las que exista experiencia y material en el manejo de la vía aérea. Los resultados contrastan con el porcentaje de complicaciones publicados por *Kamat et al*¹⁶⁴ a través de la base de datos del grupo de estudio de sedación pediátrica americano, en el que los eventos respiratorios en sedaciones con propofol son de un 5%. Muy posiblemente esta gran diferencia se deba a las siguientes razones: que en este trabajo se incluyen todo tipo de procedimientos (invasivos y no invasivos), mientras que en el nuestro únicamente son invasivos; que la mayor parte de

los pacientes son del área de radiología y muy pocos en la UCIP (4%), mientras que nosotros solo analizamos procedimientos en UCIP; que en la mayoría de las ocasiones (casi el 80%) no precisan opioides, mientras que en nuestro trabajo todos los reciben, lo que probablemente aumenta la morbilidad respiratoria; que el nivel de sedación que precisan nuestros pacientes es moderado-profundo y en su trabajo no se especifica, aunque la mayoría de los procedimientos en radiología solo necesitan una sedación superficial o moderada. Este estudio, además, realiza un análisis de regresión multivariable, encontrando como factores de riesgo para la presentación de un evento adverso los siguientes: procedimiento en UCIP, uso de más fármacos aparte del propofol, patología respiratoria de base, peso del paciente inferior a 5 kg, procedimiento invasivo, prematuridad y clasificación de la ASA igual o superior a 3. Por tanto, muchos de esos factores de riesgo están presentes en nuestra población, lo cual puede explicar la mayor incidencia de eventos adversos.

En cuanto a los eventos cardiovasculares, en nuestra serie encontramos una incidencia de hipotensión del 8,79%, definida como inferior al percentil 5 para su edad. En otros estudios esta cifra oscila del 5,4% al 35%¹⁸⁷. Este amplio rango quizás se deba a la definición de hipotensión dada por los autores (descenso de un 20% del basal o inferior a una cifra determinada) y a la dosis de propofol, ya que el descenso de la tensión arterial inducida por el propofol es dosis dependiente. En la mayoría de nuestros pacientes, el 85% (69/81), se administró suero salino fisiológico para revertir la hipotensión y ninguno requirió ninguna medida más ni supuso una situación amenazante para la vida.

Uno de los objetivos del presente trabajo es estimar si la monitorización con BIS puede ser útil para disminuir la presencia de eventos adversos. El rango de seguridad para disminuir la probabilidad de complicaciones, se ha intentado determinar por algunos autores. *Miner et al*¹⁰⁰ intentaron estudiar en adultos el rango de BIS en el que había menor depresión respiratoria. Para ello analizaron una muestra de 108 pacientes que habían acudido a una Unidad de Urgencias, a los que se les realizaba reducción de fracturas, drenaje de abscesos y sutura de heridas con distintos regímenes de sedación (midazolam y fentanilo, propofol, etomidato y metohexital) y estimaron la depresión respiratoria (definida como desaturación menor del 90% o hipercapnia en capnografía > 10 mmHg sobre la basal). Encontraron que la depresión respiratoria se producía en

torno al 20% de los pacientes si el nivel de BIS era superior a 70 y por encima del 50% si estaba por debajo, concluyendo que la sedación óptima en adultos para minimizar el número de complicaciones era un valor de BIS 70-85. Por supuesto, estos hallazgos son poco extrapolables a los niños, ya que el nivel de sedación a alcanzar es mayor y los procedimientos de este estudio son poco invasivos. Los mismos autores, en un trabajo posterior con 105 adultos sedados con propofol, demostraron un menor índice de depresión respiratoria si hacían una sedoanalgesia basada en el BIS, con el rango de valor entre 70 y 85, que si no era así¹⁸⁹. En este mismo sentido y también en pacientes adultos, *Bell et al*¹⁰² realizaron un estudio en 100 endoscopias realizadas a pacientes sedados con midazolam y fentanilo. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno de ellos manteniendo un BIS de 80-85 y el otro con una sedación estándar sin poder ver el BIS. Demostraron menor consumo de fármacos y reducción del tiempo de procedimiento cuando usaban el BIS, aunque no encontraron diferencias significativas en eventos adversos.

En nuestro estudio para estimar este aspecto, en primer lugar, analizamos que los pacientes que presentaban complicaciones tenían un valor de BIS tan solo de una o dos unidades inferiores a la ausencia de complicaciones ($63,9 \pm 6,66$ frente a $65,5 \pm 7,81$). Aunque el dato es significativo ($p = 0,003$), esto no nos es válido para nuestra práctica. Si queremos que se traduzca en la clínica lo que debemos determinar es el punto en el cual la presencia de complicaciones aumenta significativamente. Para ello, lo que hemos hecho ha sido agrupar los valores de BIS en intervalos de 10 unidades, comparando la incidencia de eventos adversos en cada uno de ellos (figura 38). Si valoramos las complicaciones totales, sin distinguir el tipo de evento, hemos observado que, aunque la tendencia es a ser menores cuando el número de BIS es mayor, esto no es significativo hasta que el valor de BIS no supera 80 ($p = 0,028$). Este valor, sin embargo, no es aceptable desde el punto de vista práctico, ya que en la mayoría de los pacientes pediátricos necesitamos una sedación profunda, lo que como ya comentamos, hemos determinado con un BIS menor de 67. Por ello podemos concluir que el BIS no nos ayuda para predecir las complicaciones en sedación con propofol y fentanilo en el rango de sedación que debemos obtener en la edad pediátrica.

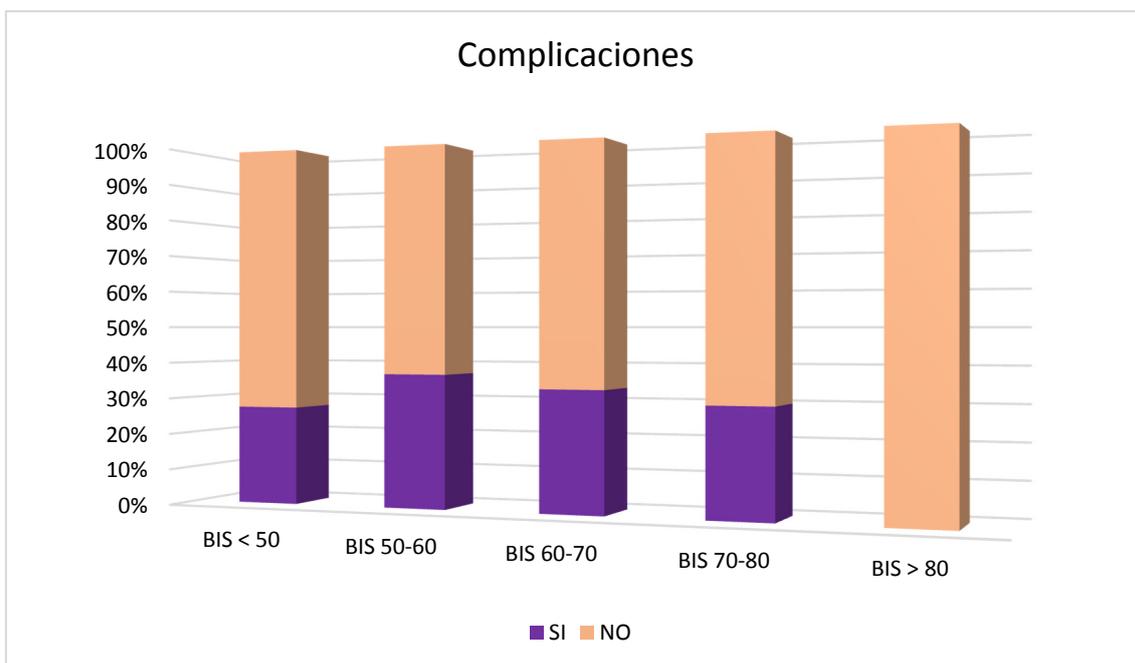


Figura 38. Complicaciones según intervalo BIS.

Como consecuencia de estos resultados, lo que se hizo fue dividir las complicaciones en dos grandes grupos: **respiratorias** y **hemodinámicas**. Las primeras, son las más graves y las que más interesa predecir en nuestros pacientes.

Al valorar la presencia de eventos **respiratorios** y el valor de BIS en la muestra total, aunque es algo inferior en caso de complicaciones ($64,6 \pm 6,08$ frente a $65,5 \pm 7,82$) no resulta estadísticamente significativo ($p=0,103$), lo cual nos hace rechazar la hipótesis de que el BIS sea una herramienta para predecir las complicaciones respiratorias en nuestros pacientes.

De nuevo lo que se hizo fue separar el valor de BIS en intervalos de diez unidades (figura 39), encontrando poca diferencia en cuanto a eventos respiratorios en el rango de 50 a 80. Sin embargo, si mantenemos un BIS por encima de 80 no habrá complicaciones respiratorias y eso tiene una significación estadística ($p = 0,03$), pero, como hemos mencionado, es poco operativo en la práctica clínica que nos exige una profundidad de la sedación mayor. En la gráfica, resulta llamativo que con valores BIS por debajo de 50 hemos encontrado menor incidencia de complicaciones generales y respiratorias. Sin

embargo, la muestra de este grupo es escasa (17 pacientes) y los valores que se han obtenido no son estadísticamente significativos.

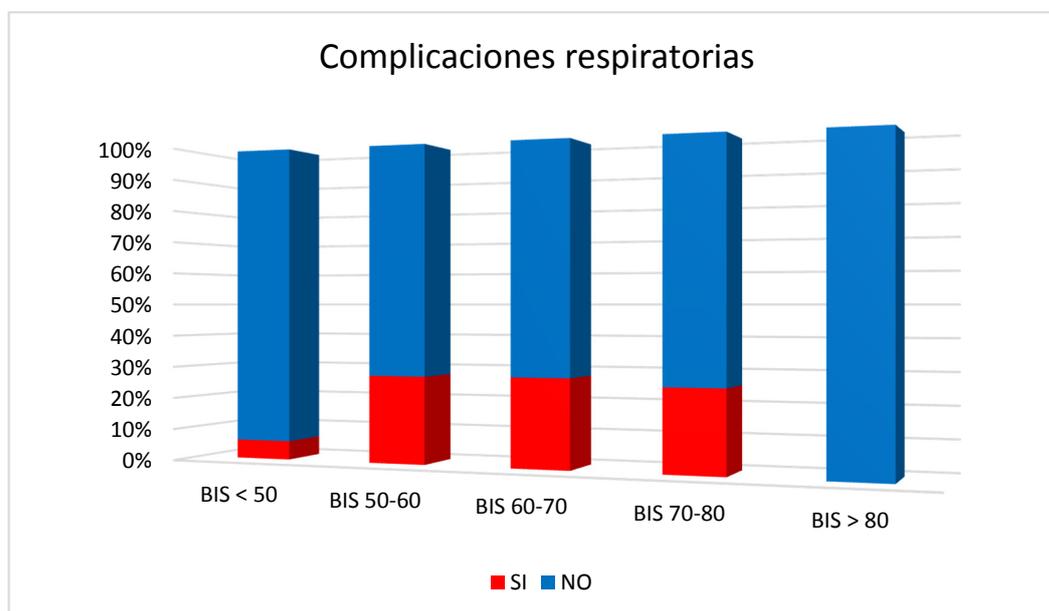


Figura 39. Relación entre intervalos de BIS y presencia de complicaciones respiratorias.

Las complicaciones **hemodinámicas**, en general, son menos graves. Se producen por el efecto vasodilatador del propofol, que ocasiona descenso de la tensión arterial. Son fácilmente reversibles, ya que la administración de volumen en forma de cristaloides suele revertir inmediatamente la hipotensión. En nuestros pacientes la situación revirtió en la totalidad de los casos y en ninguno fue amenazante para la vida. Sin embargo, cuando hemos analizado en este grupo el valor de BIS para predecir complicaciones, sí se han obtenido resultados significativos. El valor medio de BIS es inferior cuando existe hipotensión ($61,6 \pm 7,27$ frente a $65,5 \pm 7,82$) con una diferencia de 4 puntos que resulta muy significativa ($p = 0,000$).

En la práctica clínica lo importante es establecer el valor de BIS a partir del cual estas complicaciones hemodinámicas aumenten de forma relevante. Al dividir en intervalos de diez unidades (figura 40), en este caso observamos una clara tendencia al aumento de complicaciones hemodinámicas según disminuye el valor de BIS y esto es estadísticamente significativo ($p < 0,01$). Posiblemente este hallazgo se deba a que la hipotensión inducida por propofol es dosis dependiente, y como el BIS se correlaciona

con la concentración sanguínea de propofol, el BIS es más bajo cuando hay eventos hemodinámicos. Por debajo de un valor BIS de 50 la hipotensión aparece en casi la cuarta parte de los pacientes (23,8%) y por encima de 80 no se observa ninguna. Con esto podemos concluir que para disminuir la presencia de hipotensión en este protocolo se debe intentar mantener un BIS superior a 50. De todas formas, hay que destacar que esta complicación no suele ser grave, por lo que es menos importante predecirla.

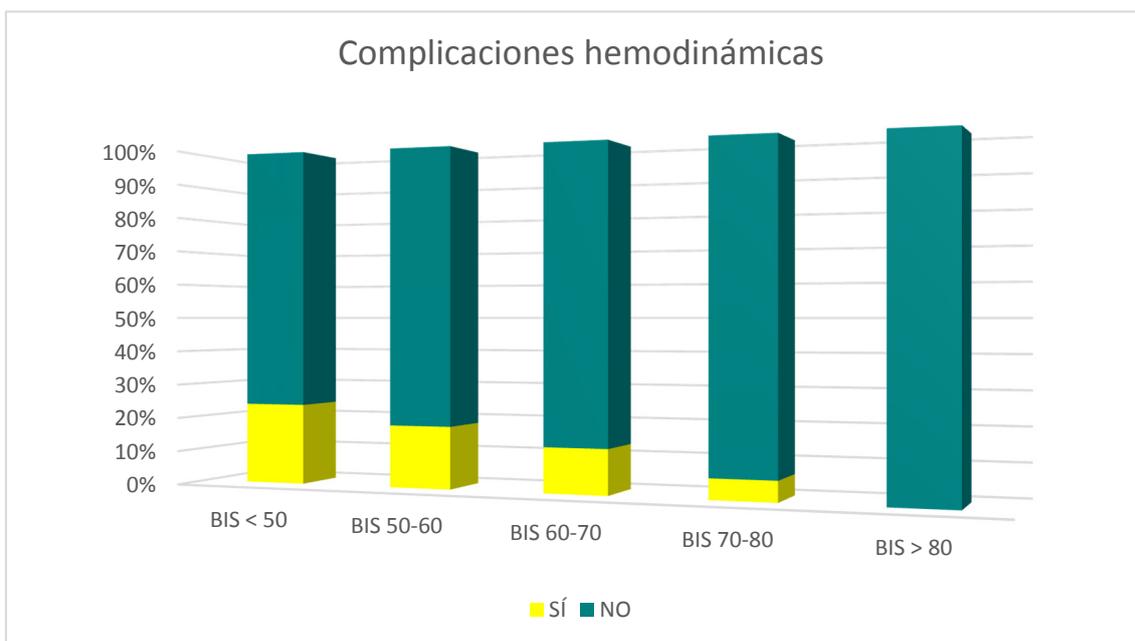


Figura 40. Relación entre intervalos de BIS y presencia de complicaciones hemodinámicas.

Existe una tendencia cada vez mayor a utilizar la combinación de propofol y ketamina (ketofol) para sedación en pacientes pediátricos y adultos. Las ventajas teóricas son que el propofol puede disminuir la tendencia a los vómitos y euforia postsedación inducidos por ketamina y que la ketamina puede mitigar la hipotensión que produce el propofol¹⁹⁰. El ketofol se considera una combinación bastante segura¹⁹¹, aunque no hay estudios que demuestren el beneficio del ketofol frente a la combinación propofol y fentanilo^{192,193}. Nuestra serie, sin embargo, no apoya esta idea ya que las complicaciones totales que observamos con este régimen de sedación es mayor que cuando no se utiliza ketamina (37,4% frente a 30,3%), aunque este hallazgo no es significativo ($p=0,058$). Quizás esto se deba a que las complicaciones respiratorias, mientras que las complicaciones hemodinámicas y los vómitos aumenten disminuyan.

Por esta razón estudiamos las complicaciones respiratorias con el uso de ketofol. En la literatura se describen eventos respiratorios entre el 12 y el 18% de los pacientes en los que se utiliza ketamina, aunque la mayoría son fácilmente reversibles. Existen unos factores de riesgo asociados a ellos como son: uso de ketamina a dosis altas (mayores de 2,5 mg/kg), pacientes menores de 2 años o mayores de 13 y el uso asociado de otros fármacos (benzodiazepinas o anticolinérgicos)¹⁹⁴. En nuestra población la razón de utilizarla, en la mayoría de los casos, es porque la analgesia es inadecuada y se usó a dosis bajas (en general entre 0,5 y 1 mg/kg de peso). Sin embargo, sí se encontró un aumento en las complicaciones respiratorias (34,2% frente a 23,7%) y resultó significativo estadísticamente ($p=0,004$), por lo que se puede decir que en nuestra serie el riesgo de padecer un evento respiratorio si se utiliza ketofol es 1,67 veces superior que si se usa la combinación propofol y fentanilo exclusivamente.

Llama la atención en nuestra serie la elevada frecuencia de una complicación respiratoria tan temible como es el laringoespasma. En distintas publicaciones se estima que el riesgo de presentar laringoespasma oscila del 0,27 al 0,4%^{164,193,194,195}. En nuestra población hubo 13 pacientes que sufrieron laringoespasma de 921 procedimientos (1,2%), cifra entre 3 y 5 veces superior a la incidencia publicada. Ello podría explicarse por la gran cantidad de procedimientos orofaríngeos, concretamente endoscopias digestivas altas, de nuestra serie y por el uso de ketofol. En cuanto a las endoscopias, en general, se estima que el riesgo de tener una complicación en una endoscopia alta o cuando se realizan ambas (alta y baja) en el mismo acto es el doble que una colonoscopia¹⁶⁹. Por otro lado, se ha descrito por *Green et al*^{194,195} que cuando se realizan procedimientos en los que se manipula la orofaringe, el riesgo de laringoespasma puede aumentar de forma llamativa, llegando hasta el 8,2% en endoscopias digestivas altas. En nuestra serie, al 26% de los pacientes se realizó una endoscopia alta. Por ello diferenciamos el riesgo de laringoespasma en este grupo de pacientes, distinguiéndolo de otros procedimientos (figura 41). Observamos que en aquellos procedimientos distintos de endoscopias digestivas altas la incidencia de laringoespasma fue tan solo del 0,4% (lo que viene a coincidir con las series publicadas), mientras que en las endoscopias altas el porcentaje fue del 4,6%, siendo este hallazgo estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$), de tal forma que el riesgo de padecer

laringoespasmo en un niño al que se realiza una endoscopia alta es más de 9 veces superior que el resto de procedimientos ($OR=9,769$). Por tanto, la incidencia tan elevada de laringoespasmo se debe en gran parte a este hecho.

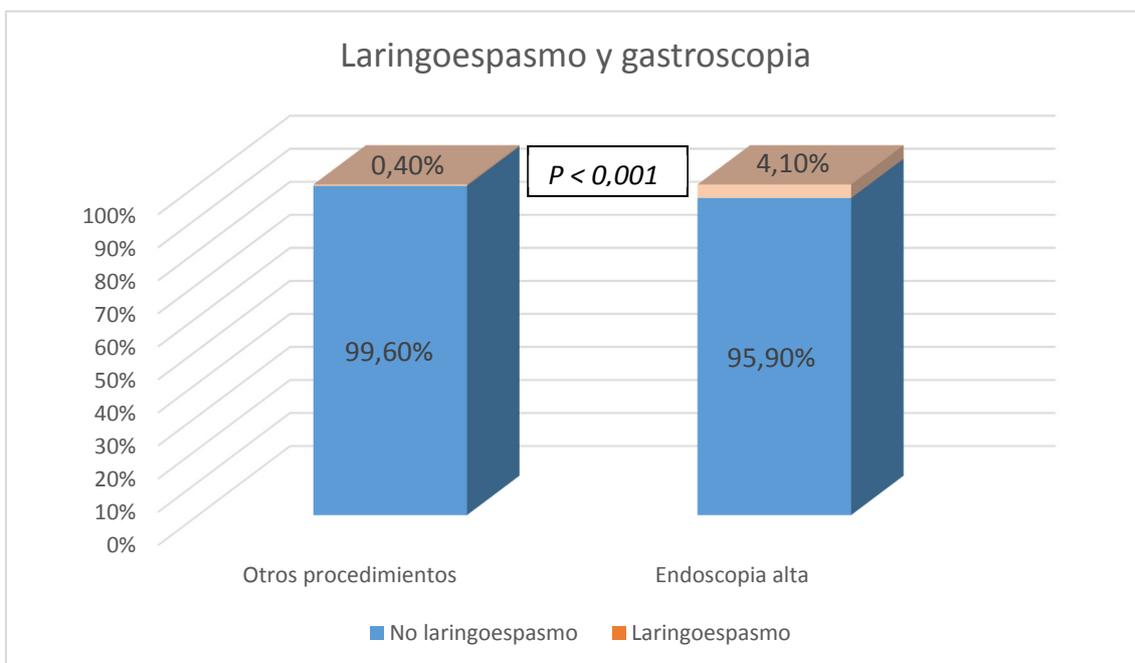


Figura 41. Laringoespasmo en relación a gastroscopia.

Por otro lado, también se ha publicado una mayor probabilidad de padecer laringoespasmo en aquellos niños en los que se utiliza como sedante ketamina. En 9 de los 13 casos de laringoespasmo concurren las dos circunstancias, es decir, el procedimiento fue una endoscopia digestiva alta y además se utilizó ketamina como coadyuvante en la sedación. Pero si analizamos este dato de forma independiente, observamos que la ketamina por sí misma también es un factor de riesgo para producir laringoespasmo (figura 42). En nuestra serie cuando no se utilizó ketamina como coadyuvante en la sedoanalgesia, la incidencia de laringoespasmo fue del 0,6%, frente al 4,5% si se utiliza ketofol. Esto significa que el riesgo de padecer laringoespasmo si se utiliza ketofol es más de 8 veces superior que si no se utiliza ($OR = 8,446$), lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

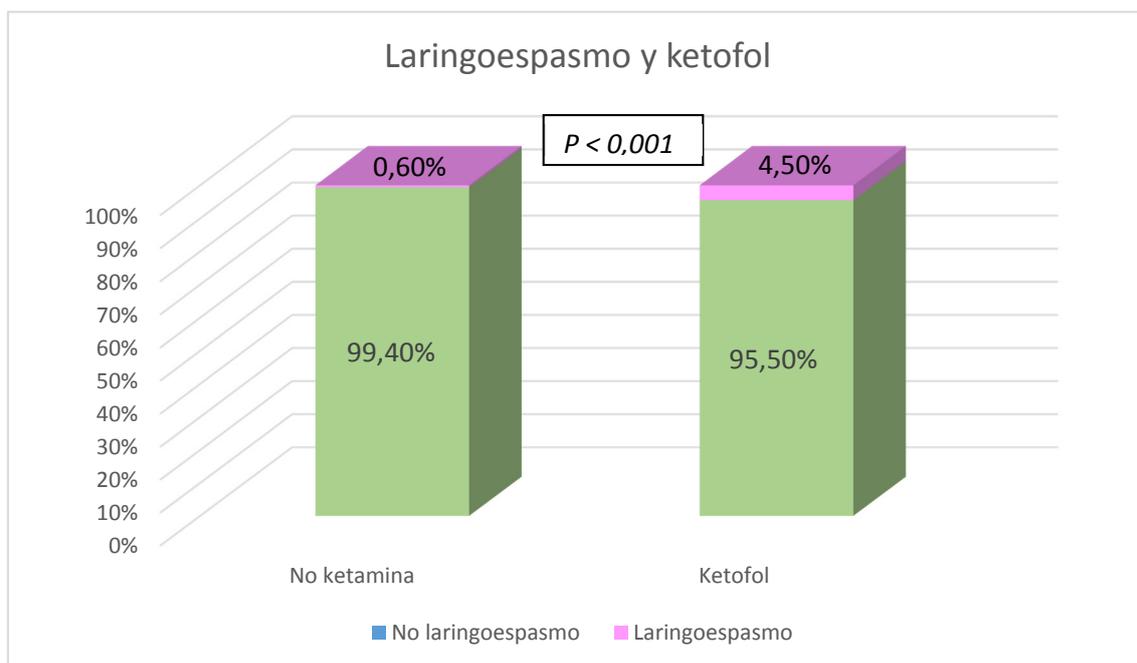


Figura 42. Laringoespasmo en relación a uso de ketofol.

Con estos hallazgos nos deberíamos plantear si es necesario el uso de la ketamina en determinados pacientes, como las endoscopias digestivas altas, ya que aumenta el riesgo de complicaciones graves.

7. CONCLUSIONES.

1. El protocolo de sedoanalgesia de la UCIP del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca para la realización de procedimientos invasivos se ha demostrado eficaz en la práctica totalidad de los pacientes.
2. El propofol es el fármaco ideal como sedante para procedimientos invasivos por tener una acción de inicio y fin rápida, así como por la predictibilidad de la sedación que produce.
3. Las técnicas realizadas en pacientes hemato-oncológicos, fueron las más numerosas en nuestro estudio, dado que son pacientes que a lo largo de su enfermedad van a precisar numerosos procedimientos invasivos. De aquí la importancia de que exista un protocolo de sedoanalgesia con el fin de minimizar el dolor, la ansiedad y el recuerdo en estos niños.
4. La mayoría de nuestros pacientes precisaron un nivel moderado o profundo de sedación, por lo cual es importante su monitorización. En este sentido, la monitorización clínica de la sedación mediante la escala de la Universidad de Michigan es fácil, reproducible y discrimina bien los distintos niveles de sedación.
5. Nuestro estudio demuestra que la monitorización instrumental de la sedación con índice biespectral (BIS) tiene una buena correlación con la escala de sedación de la Universidad de Michigan, por lo que se muestra como un método objetivo para la valoración de la profundidad de la sedación en niños que reciben sedoanalgesia con propofol y fentanilo para la realización de procedimientos invasivos.
6. Los problemas técnicos con la monitorización con índice biespectral (BIS) son escasos, consiguiéndose en la mayoría de los casos una adecuada calidad de la señal e información.
7. El valor de BIS para estimar el momento en el que los niños que reciben sedoanalgesia con propofol y fentanilo alcanzan un nivel profundo de sedación se encontró en 67.

8. El BIS se ha demostrado útil para discriminar los distintos niveles de sedación en diferentes edades. En nuestra población fue válido para tanto grupos etarios de 1 a 6 años como mayores de 6 años. Para un mismo nivel clínico de sedación los niños menores de 6 años presentan valores de BIS superiores a los niños mayores de esa edad.
9. Las complicaciones con un régimen de sedación con propofol y fentanilo son frecuentes, aunque la mayoría leves y reversibles.
10. Los eventos respiratorios son las complicaciones más frecuentes en los niños que reciben sedoanalgesia con propofol y fentanilo, especialmente cuando se realiza una endoscopia digestiva alta, siendo la complicación más grave el laringoespasma.
11. La adición de ketamina a la sedoanalgesia con propofol y fentanilo aumentó en nuestros pacientes el riesgo de padecer complicaciones respiratorias, especialmente el laringoespasma.
12. El BIS ha resultado ineficaz para predecir las complicaciones respiratorias en nuestros pacientes. Sin embargo, sí es útil para predecir las complicaciones hemodinámicas. Una cifra de BIS menor de 50 aumenta el riesgo de hipotensión inducido con el régimen de sedación con propofol y fentanilo.
13. Las complicaciones graves fueron infrecuentes en nuestra serie, pero existen. Por ello es necesario que los procedimientos invasivos bajo sedoanalgesia con propofol y fentanilo se realicen en unidades en las que exista personal adiestrado en el manejo de la vía aérea y en resucitación cardiopulmonar, así como en el conocimiento de la farmacología de los sedantes y analgésicos.

Anexo 1. Modelo de consentimiento informado para procedimiento bajo sedación y analgesia de la UCIP del CAUSA.

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca



**CONSENTIMIENTO INFORMADO
SEDACIÓN Y ANALGESIA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
PEDIÁTRICOS**

Etiqueta identificativa

El niño _____
diagnosticado de _____ ingresa en la Unidad
de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para realizarse sedación y analgesia.

Su hijo va a someterse a un procedimiento necesario para el tratamiento o diagnóstico de su enfermedad. Es un procedimiento doloroso y que necesita colaboración por parte del niño para realizarse correctamente. Por ello necesitamos **sedarlo** (“dormirlo”) y **analgesiarlo** (“que no sufra dolor”). Los medicamentos que vamos a utilizar producen sueño y quitan el dolor, y usados correctamente no son peligrosos. Como todo medicamento pueden tener reacciones adversas y efectos secundarios poco frecuentes, pero potencialmente graves:

- Efectos secundarios: Durante la aplicación de la sedoanalgesia su hijo puede presentar **depresión respiratoria** leve que controlaremos fácilmente aplicándole oxígeno durante el procedimiento. A veces la depresión respiratoria es más intensa y hay que ventilarle con una mascarilla facial, laríngea o introducirle un tubo en la tráquea para sustituir su respiración durante un tiempo corto en general, hasta que comience a respirar. Esta última posibilidad, aunque grave, es poco frecuente y se resuelve con facilidad la mayoría de las veces.
- **Reacciones adversas:** se producen por alergia al medicamento administrado. Son muy raras y consisten en reacciones en la piel, crisis de asma o en los casos más graves shock anafiláctico.

Todas las complicaciones tienen tratamiento y pueden ser revertidas totalmente en casi todos los casos.

Los beneficios que se van a obtener con la sedoanalgesia son:

- 1) Mayor seguridad en la realización del procedimiento y, por tanto, menores riesgos derivados del mismo.
- 2) Evitar dolor y sufrimiento innecesarios.
- 3) Amnesia de gran parte del procedimiento por parte del niño.

El que firma queda expresamente informado de los riesgos y beneficios que suponen la utilización de esta técnica y da su autorización para llevarla a cabo. Quedo satisfecho con la información recibida, SI / NO habiendo solicitado información adicional, pudiendo revocar mi consentimiento en cualquier momento.

Salamanca a ___ de _____ de _____

Firma

Firma

Firma

D. _____

D. _____

D. _____

(testigo)

(médico)

(padre / madre / tutor)

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1004-1017.
2. Gómez de Quero P. Monitorización de la sedación en cuidados intensivos pediátricos. *Rev Esp Pediatr*. 2011; 67 (Supl. 2): 109-118.
3. Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, Kohli SM, Yin H, Van der Jagt EW et al. Bispectral index as guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics*. 2005; 115: 1666-1674.
4. Cravero JP, Blike GT. Pediatric sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004; 17: 247-251.
5. Wunsch H, Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Use of intravenous sedation among mechanically ventilated patients in the United States. *Crit Care Med*. 2009; 37: 3031-3039.
6. González E, Expósito L, Rivas A, Gómez de Quero P. Utilización de la UCIP para técnicas y procedimientos. En: López-Herce J, Calvo C, Rey C, Rodríguez A, Baltodano A. Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos. 4ª edición. Madrid: Publimed; 2013. p. 56-61.
7. Cravero JP, Blike GT. Pediatric anesthesia in the nonoperating room setting. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19: 443-449.
8. Bhatt M, Kennedy RM, Osmond MH, Krauss B, McAllister JD, Ansermino JM, et al. Consensus-based recommendations for standardizing terminology and reporting adverse events for Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia in children. *Ann Emerg Med*. 2009; 53: 426-435.
9. Bartkowska-Sniatkowska A, Rosada-Kurasinska J, Zielinska M, Grzeskowiak M, Bienert A, Jenkins IA et al. Procedural sedation and analgesia for gastrointestinal endoscopy in infants and children: how, with what, and by whom. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2014; 46: 109-115.
10. Coté CJ, Wilson S. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics*. 2006; 118: 2587-2602.

11. Daud YN, Carlon DW. Pediatric sedation. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61: 703-717.
12. Harless J, Ramaiah R, Bhananker SM. Pediatric airway management. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014; 4: 65-70.
13. Mínguez C, Marañón R. Evaluación previa a la sedación, durante la misma y postsedación. En: Manual de analgesia y sedación en Urgencias de Pediatría. Madrid: Ergon; 2009. p. 37-43.
14. Russo SG, Becke K. Expected difficult airway in children. *Curr Opin Anesthesiol.* 2015; 28: 321-326.
15. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D et al. A clinical sign to predict difficult intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985; 32: 429-434.
16. Marques A, Pinheiro NS, Muñiz L, Ganem EM, Gobbo L, De Carvalho A et al. Bedside tests to predict laryngoscopic difficulty in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 83: 63-68.
17. Beach ML, Cohen DM, Gallagher SM, Cravero JP. Major adverse events and relationship to *Nil per Os* status in pediatric sedation/anesthesia outside the operating room. *Anesthesiology.* 2016; 124: 80-88.
18. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology.* 2011; 114: 495-511.
19. Levine DA, Platt SL. Novel monitoring techniques for use with procedural sedation. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17: 351-354.
20. Lightdale JR, Goldman DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006; 117: e1170-e1178.
21. Fernández S, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero P, Murga V, Sánchez JM et al. Validación de la medición transcutánea de la presión parcial de

- dióxido de carbono en el paciente crítico pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 165-171.
22. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ludomirsky A, Marshall J, Tait AR. Can we improve the assessment of discharge readiness? *Anesthesiology*. 2004; 100: 218-224.
23. Coté C. Discharge criteria for children sedated by nonanesthesiologists: is "safe" really safe enough? *Anesthesiology*. 2004; 100: 207-209.
24. Barnett P. Propofol for pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2005; 21: 111-114.
25. Coetzee JF, Coetzer M. Propofol in paediatric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003; 16: 285-290.
26. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002; 30: 119-141.
27. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*. 2001; 92: 934-942.
28. Pain L, Gobaille S, Schleef C, Aunis D, Oberling P. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg*. 2002; 95: 915-919.
29. Symington L, Thakore S. A review of the use of propofol for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J*. 2006; 23: 89-93.
30. Tobias JD, Leder M. Procedural sedation: a review of sedative agents, monitoring and management of complications. *Saudi J Anaesth*. 2011; 5: 395-410.
31. Choi BM, Lee HG, Byon HJ, Lee SH, Lee EK, Kim HS et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic model of propofol externally validated in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2015; 42: 163-177.
32. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth*. 1998; 8: 491-499.
33. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015: 260385.
34. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet*. 2001; 357: 606-607.

35. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*. 2007; 62: 690-701.
36. Devlin JW, Mallow-Corbett S, Riker R. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38 (6 Suppl): S231-S243.
37. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physic*. 2008; 11: S133-S153.
38. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets*. 2012; 13: 230-246.
39. Kraemer FW, Rose JB. Pharmacologic management of acute pediatric pain. *Anesthesiol Clin*. 2009; 27: 241-268.
40. Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*. 2000; 28: 835-839.
41. Dewhirst E, Naguib A, Tobias JD. Chest wall rigidity in two infants after low-dose fentanyl administration. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28: 465-468.
42. Playfor SD, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1125-1136.
43. Ruest S, Anderson A. Management of acute pain in the emergency department. *Curr Opin Pediatr*. 2016; Mar 11 [Epub ahead of print].
44. Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008; 12 (Suppl. 3): S2.
45. Reeves ST, Havidich JE, Tobin P. Conscious sedation of children with propofol is anything but conscious. *Pediatrics*. 2004; 114: e74-e76.
46. Tonner PH, Paris A, Scholz J. Monitoring consciousness in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 191-200.
47. Venn R, Cusack RJ, Rhodes A, Grounds RM. Monitoring of the depth sedation in the intensive care unit. *Clin Intensive Care*. 1999; 10: 81-90.

48. Mencía S, Botrán J, López-Herce J, Del Castillo J. Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 396-404.
49. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, Piazza O, Albanese D, Amantea B et al. SIAARTI Recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72: 769-805.
50. Chamorro C., Martínez-Melgar JL., Barrientos R. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1: 45-52.
51. Playfor SD. The use of bispectral index monitors in paediatric intensive care. *Crit Care*. 2005; 9: 25-26.
52. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br Med J*. 1974; 2: 656-659.
53. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano R. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1994; 22: 732-733.
54. Olson D, Lynn M, Thoyre SM, Graffagnino C. The limited reliability of the Ramsay scale. *Neurocrit Care*. 2007; 7: 227-231.
55. De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyat, G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 275-285.
56. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, SilverJM, Davidson AB et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous Midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10: 244-251.
57. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N. Depth of sedation in children undergoing computed tomography : validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth*. 2002; 88: 241-245.
58. Valdivielso Serna A. Analgesia y sedación en el niño sometido a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En: Casado J, Serrano A, eds. Urgencias y tratamiento del niño grave. Madrid: Ergon; 2000. p. 801-808.

59. Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med.* 2002; 3: 11-14.
60. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 58-63.
61. De Jonghe B, Cook D, Griffith L, Appere-de-Vecchi C, Guyatt G, Théron V et al. Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): Development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2344-2354.
62. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 1338-1344.
63. Watcha MF. Investigations of the bispectral index monitor in pediatric anesthesia: first things first. *Anesth Analg.* 2001; 92: 805-807.
64. Lamas A, López-Herce J. Monitoring sedation in the critically ill child. *Anaesthesia.* 2010; 65: 516-524.
65. Blussé van Oud-Alblas H, Peters JW, Leeuw TG, Tibboel D, Klein J, Weber F. Comparison of bispectral index and composite auditory evoked potential index for monitoring depth of hypnosis in children. *Anesthesiology.* 2008; 108: 851-857.
66. Haenggi M, Ypparila-Wolters H, Buerki S, Schlauri R, Korhonen I, Takala J et al. Auditory event-related potentials, bispectral index, and entropy for discrimination of different levels of sedation in the intensive care unit patients. *Anesth Analg.* 2009; 109: 807-816.
67. Lamas A, López-Herce J, Sancho L, Mencía S, Carrillo A, Santiago MJ et al. Assessing sedation in critically ill children by bispectral index, auditory-evoked potentials and clinical scales. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 2092-2099.
68. Adesanya AO, Rosero E, Wyrick C, Wall MH, Josgi GP. Assessing the predictive value of the bispectral index vs patient state index on clinical assessment of sedation in postoperative cardiac surgery patients. *J Crit Care.* 2009; 24: 322-328.

69. Schneider G, Heglmeier S, Schneider J, Tempel G, Kochs EF. Patient State Index (PSI) measures depth sedation in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 213-216.
70. Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanowska H, Martínez-Casanova E, Criado A. Comparing entropy and the bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput.* 2007; 21: 295-302.
71. Disma N, Lauretta D, Palermo F, Sapienza D, Ingelmo PM, Astuto M. Level of sedation evaluation with Cerebral State Index and A-Line Arx in children undergoing diagnostic procedures. *Paediatr Anaesth.* 2007; 17: 445-451.
72. Voss L. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21: 313-325.
73. Sury M. Brain monitoring in children. *Anesthesiology Clin.* 2014; 32: 115-132.
74. Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20: 81-99.
75. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1997; 87: 808-815.
76. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Sys Rev.* 2014; 6: CD003843.
77. Park SW, Lee H, Ahn H. Bispectral index versus standard monitoring in sedation for endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 814-824.
78. Velasco D, Buisán F, Miñambres MA. Monitorización de la consciencia mediante índice bispectral (BIS) en el paciente pediátrico. En: Buisán F, Ruiz R. Índice bispectral (BIS) para monitorización de la consciencia en anestesia y cuidados críticos: guía de práctica clínica. Valladolid: SOCLARDT; 2008. p. 46-53.
79. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48: 20-26.

80. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B-Aware randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 1757-1763.
81. Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth*. 2002; 49: 13-18.
82. Liu SS. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology*. 2004; 101: 311-315.
83. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010; 110: 816-822.
84. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*. 2000; 355: 707-711.
85. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998; 89: 323-333.
86. Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, Servin F, De-Smet T, Piav V et al. The relationship between bispectral index and propofol during target-controlled infusions anesthesia: a comparative study between children and young adults. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1109-1116.
87. Stanley A, Nasraway JR. The Bispectral index: expanded performance for everyday use in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2005; 33: 685-687.
88. Olson DM, Cheek DJ, Morgenlander JC. The impact of bispectral index monitoring on rates of propofol administration. *AAA Clin Issues*. 2004; 15: 63-73.
89. Murat I, Constant I. Bispectral index in pediatrics: fashion or a new tool? *Paediatr Anaesth*. 2005; 15: 177-180.
90. Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, Heard CM. Sedation monitoring of children by the Bispectral Index in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4: 60-64.
91. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89: 980-1002.

-
92. Bader MK, Arbour R, Palmer S. Refractory increased intracranial pressure in severe traumatic brain injury. Barbiturate coma and bispectral index monitoring. *AACN Clin Issues*. 2005; 16: 526-541.
 93. Domínguez TE, Helfaer MA. Review of bispectral index monitoring in the emergency department and pediatric intensive care unit. *Pediatr Emerg Care*. 2006; 22: 815-821.
 94. Roustan JP, Valette S, Aubas P, Rondouin G, Capdevila X. Can electroencephalographic analysis be used to determine sedation levels in critically ill patients? *Anesth Analg*. 2005; 101: 1141-1151.
 95. Grindstaff RJ, Tobias JD. Applications of bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2004; 19: 111-116.
 96. McDermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH. Validation of the bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg*. 2003; 97: 39-43.
 97. Shah P, Manley G, Craig D. Bispectral index (BIS) monitoring of intravenous sedation for dental treatment. *SAAD Dig*. 2014; 30: 7-11.
 98. Agrawal D, Feldman HA, Krauss B, Waltzman ML. Bispectral index monitoring quantifies depth of sedation during emergency department procedural sedation and analgesia in children. *Ann Emerg Med*. 2004; 43: 247-255.
 99. Overly FL, Wright RO, Connor FA, Fontaine B, Jay G, Linakis JG. Bispectral analysis during pediatric procedural sedation. *Pediatr Emerg Care*. 2005; 21: 6-11.
 100. Miner JR, Biros MH, Heegaard W, Plummer D. Bispectral electroencephalographic analysis of patients undergoing procedural sedation in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003; 10: 638-643.
 101. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1336-1344.
 102. Bell JK, Laasch HU, Wilbraham L, England RE, Morris JA, Martin DF. Bispectral index monitoring for conscious sedation in intervention: better, safer, faster. *Clin Radiol*. 2004; 59: 1106-1113.

103. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practise in the UK. *Paediatr Anaesth.* 2003; 13: 147-151.
104. Courtman SP, Wardurgh A, Petros AJ. Comparison of the bispectral index monitor with the Comfort score in assessing level of sedation of critically ill children. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 2239-2246.
105. Simmons LE, Riker RR, Prato BS, Fraser GL. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1499-1504.
106. Twite MD, Zuk J, Gralla J, Friesen RH. Correlation of Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 648-653.
107. Tobias JD, Grindstaff R. Bispectral index monitoring during the administration of neuromuscular blocking agents in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2005; 20: 233-237.
108. Bustos R, Fuentes C. Correlación entre análisis bispectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78: 592-598.
109. Triltsch AE, Nestmann G, Orawa H, Moshirzadeh M, Sander M, Grosse J et al. Bispectral index versus COMFORT score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study. *Crit Care.* 2005; 9: R9-R17.
110. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD. The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg.* 2003; 94: 506-511.
111. Jaggi P, Schwabe MJ, Gill K, Horowitz IN. Use of an anesthesia cerebral monitor bispectral index to assess burst-suppression in pentobarbital coma. *Pediatr Neurol.* 2003; 28: 219-222.
112. Tobias JD. Bispectral index monitoring documents burst suppression during pentobarbital coma. *J Intensive Care Med.* 2008; 23: 258-262.

113. Cottenceau V, Petit L, Masson F, Guehl D, Asselineau J, Cochard JF et al. The use of bispectral index to monitor barbiturate coma in severely brain-injured patients with refractory intracranial hypertension. *Anesth Analg*. 2008; 107: 1676-1682.
114. Riker RR, Fraser GL, Wilkins ML. Comparing the bispectral index and suppression ratio with burst suppression of electroencephalogram during pentobarbital infusion in adult intensive care patients. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 1087-1093.
115. Prins SA, De Hoog M, Blok JH, Tibboel D, Visser GH. Continuous noninvasive monitoring of barbiturate coma in critically ill children using the Bispectral index monitor. *Crit Care*. 2007; 11: R108.
116. Fraser GL, Riker RR. Bispectral index monitoring in the intensive care unit provides more signal than noise. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: S19-S27.
117. Misis M, Gener J, Pérez H, Martínez S, Sánchez P. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. *Transplant Proc*. 2008; 40: 1279-1281.
118. Okuyaz C, Birbiçer H, Doruk N, Atici A. Bispectral index monitoring in confirmation of brain death in children. *J Child Neurol*. 2006; 21: 799-801.
119. Dunham CM, Katradis DA, Williams MD. The bispectral index, a useful adjunct for the timely diagnosis of brain death in the comatose trauma patient. *Am J Surg*. 2009; 198: 846-851.
120. Escudero D, Otero J, Muñoz G, Gonzalo JA, Calleja JA, González A et al. The bispectral index scale: its use in the detection of brain death. *Trasplant Proc*. 2005; 37: 3661-3663.
121. Escudero D, Otero J, Muñoz G, Parra D, Cofiño L, Taboada F. Detección de muerte encefálica mediante monitorización BIS (índice bispectral). *Med Intensiva*. 2005; 29: 272-278.
122. Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer P, Langeron O, Coriat P, Riou B. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 419-425.
123. Hsia SH, Wu CT, Wang HS, Yan DC, Chen SC. The use of bispectral index to monitor unconscious children. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 20-23.

124. Fábregas N, Gambús PL, Valero R, Carrero EJ, Salvador L, Zavala E et al. Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? *Anesthesiology*. 2004; 101: 43-51.
125. Gilbert TT, Wagner MR, Halukurike V, Paz HL, Garland A. Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1996-2000.
126. Stannett P, Collignon O, Werer C, Sertznig C, Devaux Y. Bispectral index to predict neurological outcome early after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014; 85: 1674-1680.
127. Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B et al. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Inj*. 2008; 22: 926-931.
128. Selig C, Riegger C, Dirks B, Pawlik M, Seyfried T, Klingler W. Bispectral index (BIS) and suppression ratio (SR) as an early predictor of unfavourable neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014; 85: 221-226.
129. Dunham CM, Ransom KJ, McAuley CE, Gruber BS, Mangalat D, Flowers LL. Severe brain injury ICU outcomes are associated with cranial-arterial pressure index and noninvasive bispectral index and transcranial oxygen saturation: a prospective, preliminary study. *Crit Care*. 2006; 10: R159.
130. Paul DB, Umamaheswara Rao GS. Correlation of bispectral index with Glasgow coma score in mild and moderate head injuries. *J Clin Monit Comput*. 2006; 20: 399-404.
131. Walsh TS, Ramsay P, Kinnunen R. Monitoring sedation in the intensive care unit: can "black boxes" help us? *Intensive Care Med*. 2004; 30: 1511-1513.
132. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Monitorización del dolor. Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2006; 30: 379-385.
133. Matthews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg*. 2012; 114: 759-770.

-
134. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, Van Aken H, Bone HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19: 18-22.
135. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validation the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 853-858.
136. Barr G, Jakobson JG, Öwall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82: 827-830.
137. Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis. *J Clin Anesth.* 1999; 11: 4-7.
138. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauven M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000; 90: 161-167.
139. Mencía S, López-Herce J, Lamas A, Borrego R, Sancho L, Carrillo A. Aplicación del índice bispectral en la monitorización del niño enfermo crítico. *An Pediatr (Barc).* 2006; 64: 96-99.
140. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1999; 90: 636.
141. Vretzakis G, Dagoumanis C, Ferdi H, Papagiannopoulou P. Influence of an external pacemaker on bispectral index. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22: 70-72.
142. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg.* 2005; 101: 765-773.
143. Hemmerling TM, Fortier JD. Falsely increased bispectral index values in a series of patients undergoing cardiac surgery using forced-air-warming therapy of the head. *Anesth Analg.* 2002; 95: 322-323.
144. Riess ML. Bispectral index monitoring in Intensive Care Units: are we really there yet? *Minerva Anesthesiol.* 2007; 73: 609.
145. Choudhry DK, Brenn BR. Bispectral index monitoring: a comparison between normal children and children with quadriplegic cerebral palsy. *Anesth Analg.* 2002; 95: 1582-1585.

146. Galante D, Fortarezza D, Caggiano M, De Francisci G, Pedrotti D, Caruselli M. Correlation of bispectral index (BIS) monitoring and end-tidal sevoflurane concentration in a patient with lobar holoprosencephaly. *Rev Bras Anesthesiol.* 2015; 65: 379-383.
147. Dahaba AA, Lin H, Ye XF, Lin J, Zhang N, Lian QQ. Bispectral index monitoring of propofol anesthesia in pediatric patients with hydrocephalus. A prospective observational study. *Paediatr Anaesth.* 2014; 24: 1190-1192.
148. Schnider TW, Luginbühl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology.* 1998; 89: 1607-1608.
149. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg.* 2003; 96: 1380-1385.
150. Wu CC, Lin CS, Mok MS. Bispectral index monitoring during hypoglycemic coma. *J Clin Anesth.* 2002; 14: 305-306.
151. Uezono S, Mio Y. Monitoring consciousness in the pediatric patient: not just a small adult. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006; 20: 201-210.
152. Kerssens C, Sebel PS. To BIS or not to BIS? That is the question. *Anesth Analg.* 2006; 102: 380-382.
153. Marshall PJ, Bar-Haim Y, Fox NA. Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol.* 2002; 113: 1199-1208.
154. Saby NJ, Marshall PJ. The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Dev Neuropsychol.* 2012; 37: 253-273.
155. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors P. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with End-tidal sevoflurane concentrations in infants and children. *Anesth Analg.* 2000; 90: 872-877.
156. Liu JS, Zhang JM, Yue Y. Variation of bispectral index monitoring in paediatric patients undergoing propofol-remifentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25: 821-825.

-
157. Ganesh A, Watcha MF. Bispectral index monitoring in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004; 17: 229-234.
158. Eeg-Olofsson O. Longitudinal development course of electrical activity of brain. *Brain Dev.* 1980; 2: 33-44.
159. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Watcha MF, Sandhasivam S, Friesen RH. Effect of age and sedative agent on the accuracy of bispectral index in detecting depth of sedation in children. *Pediatrics.* 2007; 120: e461-e470.
160. Benini F, Trapanotto M, Sartori S, Capretta A, Gobber D, Boniver C et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth Analg.* 2005; 101: 641-644.
161. Benissa MR, Khirani S, Hartley S, Adala A, Ramírez A, Fernández-Bolaños M et al. Utility of the bispectral index for assessing natural physiological sleep stages in children and young adults. *J Clin Monit Comput.* 2015 Oct 29. [Epub ahead of print].
162. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Niveles asistenciales en cuidados intensivos pediátricos. En: Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Informe técnico nº 3 (Año 2003). Madrid: Ergon; 2003. p. 13-20.
163. Von Heijne M, Bredlov B, Soderhall S, Olsson GL. Propofol or propofol-alfentanil anesthesia for painful procedures in the pediatric oncology ward. *Paediatr Anesth.* 2004; 14: 670-675.
164. Kamat PP, McCracken CE, Gillespie SE, Fortenberry JD, Stockwell JA, Cravero JP et al. Pediatric critical care physician-administered procedural sedation using propofol: a report from the Pediatric Consortium Database. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16: 11-20.
165. Vardi A, Salem Y, Padeh S, Paret G, Barzilay Z. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit Care Med.* 2002; 30: 1231-1236.
166. Pitetti RD, Singh S, Pierce MC. Safe and efficacious use of procedural sedation and analgesia by nonanesthesiologists in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 1090-1096.

- 167.Lamond DW. Review article: safety profile of propofol for paediatric procedural sedation in emergency department. *Emerg Med Australas*. 2010; 22: 265-286.
- 168.Young TP, Lim JJ, Kim TY, Thorp AW, Brown L. Pediatric procedural sedation with propofol using a higher initial bolus dose. *Pediatr Emerg Care*. 2014; 30: 689-693.
- 169.Biber JL, Allareddy V, Allareddy V, Gallagher SM, Couloures KG, Speicher DG et al. Prevalence and predictors of adverse events during procedural sedation anesthesia-outside the operating room for esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy in children: age is an independent predictor of outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: e251-e259.
- 170.López JM, Valerón M, Pérez O, Consuegra E, Urquía L, Morón et al. Seguridad y efectividad de la sedoanalgesia con fentanilo y propofol. Experiencia de una unidad de medicina intensiva pediátrica. *Med Intensiva*. 2007; 31: 417-422.
- 171.Cravero JP, Beach ML, Blike GT, Gallagher SM, Hertzog JH. The incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia with propofol for procedures outside the operating room: a report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Anesth Analg*. 2009; 108: 795-804.
- 172.De Deyne C, Struys M, Decruyenaere J, Creupelandt J, Hoste E, Colardyn F. Use of continuous bispectral EEG monitoring to assess depth of sedation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 1294-1298.
- 173.Consales G, Chelazzi C, Rinaldi S, De Gaudio AR. Bispectral index compared to Ramsay score for sedation monitoring in intensive care units. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72: 329-336.
- 174.Chisholm CJ, Zurica J, Mironov D, Sciacca RR, Ornstein E, Heyer EJ. Comparison of electrophysiologic monitors with clinical assessment of level of sedation. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 46-52.
- 175.Paliwall B, Ray P, Kamal M, Singariya G, Singhal M, Gupta P et al. Comparison between dexmedetomidine and propofol with validation of bispectral index for sedation in mechanically ventilated intensive care patients. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9: UC01-UC05.
- 176.Celis-Rodríguez E, Birchenall C, De la Cal MA, Castonera G, Hernández A, Ceraso D et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la

- sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2013; 37: 519-574.
177. Baxter I. Mortality, BIS and the ketamine conundrum. *Anaesthesia*. 2012; 67: 800-801.
178. Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 69-79.
179. Vereecke HE, Vanluchene AL, Mortier EP, Everaert K, Struys MM. The effects of ketamine and rocuronium on the A-Line auditory evoked potential index, bispectral index, and spectral entropy monitor during steady state propofol and remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2006; 105: 1122-1134.
180. De Oliveira GS, Kendall MC, Marcus RJ, McCarthy RJ. The relationship between Bispectral Index (BIS) and the Observer Alertness of Sedation Scale (/) during propofol sedation with and without ketamine: a randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. *J Clin Monit Comput*. 2015. Jul 29 [epub ahead of print].
181. Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, Kaye R, Watcha MF. Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg*. 2006; 102: 383-388.
182. Shields CH, Styadi-Park G, McCown MY, Creamer KM. Clinical utility of the bispectral index score when compared to the University of Michigan sedation scale in assessing the depth of outpatient pediatric sedation. *Clin Pediatr*. 2005; 44: 229-236.
183. Zhang JM, Wang F, Xin Z, Zi TT, Lv H. Treatment of different-aged children under bispectral index monitoring with intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 64-69.
184. Tschiedel E, Müller O, Schara U, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C. Sedation monitoring during open muscle biopsy in children by Comfort score and bispectral index - a prospective analysis. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25: 265-271.
185. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. A comparison of observational and objective measures to differentiate depth of sedation in children from birth to 18 years of age. *Anesth Analg*. 2006; 102: 389-394.

186. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 644-647.
187. Monroe KK, Beach M, Reindel R, Badwan L, Couloures KG, Hertzog JH et al. Analysis of procedural sedation provided by pediatricians. *Pediatr Int.* 2013; 55: 17-23.
188. Cravero JP, Blike GT, Beach M, Gallagher SM, Hertzog JH, Havidich JE et al. Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatrics.* 2006; 118: 1087-1096.
189. Miner JR, Biros MH, Seigel T, Ross K. The utility of the bispectral index in procedural sedation with propofol in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2005; 12: 190-196.
190. Aouad MT, Moussa AR, Dagher CM, Muwakkit SA, Jabbour-Kkoury SI, Zbeidy RA et al. Addition of ketamine to propofol for initiation of procedural anesthesia in children reduces propofol consumption and preserves hemodynamic stability. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52: 561-565.
191. Scheier E, Gadot C, Leiba R, Shavit I. Sedation with the combination of ketamine and propofol in a pediatric ED: a retrospective case series analysis. *Am J Emerg Med.* 2015; 33: 815-817.
192. Roback MG, Carlson DW, Babl FE, Kennedy RM. Update on pharmacological management of procedural sedation for children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 Suppl 1: S21-S35.
193. Alletag MJ, Auerbach MA, Baum CR. Ketamine, propofol and ketofol use for pediatric sedation. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28: 1391-1395.
194. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D et al. Predictors of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department: an individual-patient data meta-analysis of 8282 children. *Ann Emerg Med.* 2009; 54: 158-168.
195. Green SM, Klooster M, Harris T, Lynch EL, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 26-33.