

A. Valdivielso Serna

An Esp Pediatr 1998;48:541-548.

Introducción

Los sedantes constituyen un amplio grupo de fármacos que se emplean para mejorar la tolerancia ambiental, preservando la facultad de despertar espontáneamente ("sedación consciente") o sin preservarla, con pérdida parcial o total de la reactividad frente a estímulos ("sedación profunda"). Aunque pueden disminuir la intensidad de la percepción de los estímulos dolorosos al suprimir la ansiedad y la aprehensión, los sedantes **carecen de actividad intrínseca analgésica**, por lo que la agitación secundaria a dolor deberá manejarse siempre con analgésicos. El sedante ideal debe ajustarse en lo posible a las siguientes condiciones: 1) comienzo de acción rápido; 2) vida media corta; 3) eliminación mediante metabolitos inactivos; 4) metabolismo y eliminación no condicionada a órganos susceptibles de fracaso (hígado y riñón); 5) carente de interacciones medicamentosas; 6) suficiente efecto sedante sin repercusión hemodinámica o respiratoria; 7) ausencia de toxicidad hepática, renal, medular o suprarrenal. Dado que no existe una sustancia que cumpla todas estas condiciones, se emplean un gran número de fármacos sedantes con indicaciones más o menos concretas. Para la sedación aplicada a procedimientos diagnóstico-terapéuticos de corta o mediana duración, algunas benzodiazepinas (**midazolam**) junto con el **propofol** se aproximan bastante por sus características farmacocinéticas y la escasa intensidad de sus efectos sistémicos, al sedante ideal. Gracias a la rápida reversión de sus efectos, también son adecuados para la sedación prolongada en UCI.

Benzodiazepinas:

a) Bases neuroquímicas de la sedación por benzodiazepinas: los **receptores GABA** están situados en la membrana postsináptica a nivel de las neuronas de la corteza cerebral, cerebelosa y sistema límbico. Los receptores del ácido gammaaminobutírico ($GABA_A$) tienen un efecto inhibitorio sobre la transmisión neuronal, siendo el GABA el principal neurotransmisor inhibitorio. La activación del receptor favorece la apertura del canal de Cl^- y el paso del ion a la célula, hiperpolarizando la membrana postsináptica, inhibiendo la transmisión y la actividad neu-

Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIb): Farmacocinética y farmacodinamia de los sedantes

ronal. El receptor $GABA_A$ tiene varias subunidades: La subunidad α actúa como receptor para el GABA, la subunidad β corresponde a los barbitúricos, y la γ a las benzodiazepinas (BDZ). Los barbitúricos (subunidad β) incrementan el tiempo de apertura del canal sin afectar a la frecuencia. La subunidades α y γ , es decir el GABA y las BDZ incrementan la frecuencia de la apertura del canal del Cl^- (1).

b) Tolerancia y dependencia física(2,3): el organismo responde a la administración de sedantes con mecanismos de contrarregulación que tienden a anular el efecto farmacológico mediante el aumento de diferentes mediadores neuroquímicos tanto a nivel cerebral, como sistémico (noradrenalina, dopamina y serotonina).

Tolerancia: tras la administración prolongada (2-3 semanas) de un sedante se precisan dosis cada vez más elevadas para conseguir un mismo efecto. Con el midazolam la tolerancia aparece en pocos días(4).

Dependencia física: la retirada brusca del fármaco después de la administración prolongada (2-3 semanas) produce el denominado síndrome de abstinencia. Está relacionado con el empleo de dosis elevadas, perfusión i.v. continua, BZD de corta vida media, y consumo concomitante otros fármacos con efectos sedantes (opioides). Habitualmente se manifiesta con ansiedad, insomnio, irritabilidad y nerviosismo. Menos frecuentemente pueden aparecer náuseas, sudoración, temblores, mialgias, letargia, alteraciones sensoriales, vértigos, ataxia y depresión. Se han descrito ocasionalmente temblores, tinnitus, confusión y convulsiones y movimientos coreoatetósicos con postura distónica. Al igual que con los opioides, el síndrome se previene con la retirada gradual del fármaco o cambiando a un agente oral de vida media más prolongada (lorazepam). En los niños tratados con BZD de vida media corta, a altas dosis y en perfusión i.v. continua, la tolerancia y la dependencia física aparecen rápidamente en unos pocos días(3).

c)Tipos de benzodiazepinas:

c1) Midazolam(5-8): es agonista de la subunidad moduladora del receptor $GABA_A$ y favorece la entrada de Cl^- a través de los canales de la membrana neuronal con niveles subóptimos de GABA. El resultado es la inhibición de la transmisión neuronal postsináptica.

Farmacocinética: el comienzo de acción es rápido (2-3 minutos) debido a que su liposolubilidad aumenta según accede al

Unidad de Tratamiento del Dolor. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Correspondencia: Dr. A. Valdivielso Serna. Unidad de Tratamiento del Dolor. Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital del Niño Jesús. Avda. Menéndez y Pelayo, 65. Madrid. 28009

Tabla I Midazolam: dosis y vías (mg/kg)*

Vía intravenosa: comienzo: 2 -3 minutos Sedación profunda / hipnosis Carga: 0,2 (administrar en 2 minutos) Titulación: 0,05 - 0,1		Duración eficaz: 15 - 30 minutos Sedación consciente / ansiolisis Carga: 0,05 - 0,1 Titulación: 0,05	
Perfusión continua: 0,05 - 0,2 mg/kg/hora (*)			
Dilucion para perfusion continua: kg * 0,25 = mg a diluir en SSF hasta 50 ml; 1 ml/kg/h = 0,05 mg/kg/h			
Vías alternativas	Dosis	Biodisponibilidad	Inicio
ORAL	0,5 - 0,75	0,3	20 - 30'
RECTAL	0,5 - 0,75	0,4 - 0,5	10'
SUBLINGUAL	0,2 - 0,5	0,6	15'
INTRANASAL	id	id	id

**Los niños menores de 6 meses pueden requerir dosis mayores. **Sedación insuficiente: administrar una o varias dosis de 0,05 mg/kg. Luego elevar la velocidad de infusión un 25%. En tratamientos prolongados hay que rebasar ampliamente las dosis recomendadas por aparición de tolerancia.*

torrente sanguíneo (el anillo imidazólico se cierra a pH 7,4 y a 37° C). El $t_{1/2} \alpha$ es corto (25-30 minutos), movilizándose rápidamente desde el SNC a los tejidos de baja perfusión, durando el efecto máximo de 20 a 30 minutos y decreciendo hasta desaparecer a los 60 minutos. El 96% circula ligado a las proteínas. El $t_{1/2} \beta$ es de 2 a 3 horas en sujetos normales. El grupo metilo del anillo imidazólico es rápidamente oxidado por las enzimas hepáticas (citocromo P-450), produciendo principalmente α -hidroximidazolam que es activo y representa el 80% del midazolam administrado, aunque tiene una $t_{1/2} \beta$ un 50% mas corta que el precursor. El 4-hidroximidazolam y el α -4-dihidroximidazolam son los otros metabolitos, el primero de ellos activo, pero con un $t_{1/2} \beta$ muy corto (10% de la del precursor), representando el 3% y el 1% respectivamente del midazolam administrado. Alrededor del 0,5% del midazolam administrado se elimina inalterado por la orina.

Farmacodinamia: dependiendo de la dosis produce escalonadamente sedación consciente (ansiolisis), efecto anticonvulsivante, amnesia anterógrada, sedación profunda (hipnosis), efecto relajante muscular central y anestesia. Junto con ligera depresión miocárdica, produce vasodilatación arterial y venosa descendiendo la tensión arterial hasta un 15%. Estos efectos son bien tolerados en pacientes euvolémicos y pueden evitarse con la infusión lenta, evitando la administración en bolus. Reduce el metabolismo neuronal, y puede disminuir la presión intracraneal, aunque el descenso de la tensión arterial media puede repercutir sobre la perfusión cerebral. El efecto relajante puede deprimir la actividad muscular de la vía aérea superior y aumentar las resistencias al flujo de esta zona. La PaCO_2 aumenta ligeramente y puede caer la SO_2 , efecto que se resuelve administrando un discreto flujo de O_2 . La infusión rápida de dosis altas puede DR.

Indicaciones, dosis y vías de administración: por su rápido comienzo de acción y su corta duración se emplea para la sedación en procedimientos. También se emplea en la sedación prolongada en UCI^(8,9). En la tabla I pueden verse las do-

sis y diferentes vías⁽¹⁰⁾. En procedimientos nada o poco dolorosos (sutura de heridas y exploraciones radiológicas) se emplea generalmente a dosis ansiolíticas y por vías alternativas (oral, rectal o nasal). En los procedimientos dolorosos se emplea a dosis hipnóticas y por vía i.v. (siempre asociado a un analgésico). Se comienza con una dosis i.v. estándar diluida en SSF, administrada lentamente (5-10 minutos), titulando la intensidad de la sedación con nuevas dosis $1/2$ ó $1/4$ de la inicial hasta llegar al grado de sedación deseado (Tabla II). A continuación puede instaurarse una perfusión continua si el procedimiento se va a alargar más de 15-20 minutos y lo mismo si se desea sedación prolongada por otros motivos (ventilación mecánica o agitación).

Precauciones: los pacientes obesos, hipoproteínicos, metabolizadores lentos o en tratamiento con cimetidina, eritromicina o ketoconazol (vía citocromo P-450), y el paciente crítico (bajo gasto hepático y renal e insuficiencia hepática y renal) tienen riesgo de acumulación y aumento del tiempo de desaparición del efecto si se emplea en perfusión continua, pero no existen grandes cambios farmacocinéticos en la administración de dosis puntuales utilizadas en la sedación para procedimientos. Los pacientes con escasa reserva respiratoria (broncodisplasia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en general insuficiencia respiratoria aguda o crónica de cualquier etiología), patología neurológica o afectación del nivel de conciencia, pueden sufrir DR durante la administración de dosis estándar o muy rápidas (bolus). La utilización conjunta de opiáceos potencia el efecto sedante, aunque puede proteger de la DR⁽¹¹⁾.

c₂) Benzodiazepinas de acción intermedia y prolongada: comprenden el diazepam, el cloracepato, y el lorazepam^(2,12). De poco interés para la realización de procedimientos por su larga duración, tampoco son útiles en la sedación prolongada por producir alguno de ellos excepto el lorazepam, metabolitos activos y acumulables que interfieren en la recuperación y desaparición del efecto. El **lorazepam** es un fármaco interesante en UCI porque su farmacocinética no se afecta mucho con el fallo hepático

Tabla II Titulación y de la dosis de midazolam y propofol para sedación profunda*

Midazolam	Propofol
Dosis estándar: 0,2 - 0,5 mg/kg Inicio: 3 - 5 minutos Efecto máximo: \approx 10 minutos Duración: 30 minutos	Dosis estándar: 2 - 5 mg/kg Inicio: 30 segundos Efecto máximo: \approx 5 minutos Duración: 10 minutos
Preparación: 0,5 mg/kg en jeringa de 10 ml. Añadir SSF hasta completar 10 ml (1 cc = 0,05 mg/kg)	Preparación: 25 - 50 ml de solución al 1% pura en bomba de jeringa (0,1 cc/kg/hora = 1 mg/kg/hora)
Titulación y dosis de carga: 1° Administrar 4 cc de la dilución en 3 minutos. Esperar dos minutos. 2° Valorar sedación. Si NIVEL = 0 - 3 (♣): 3° Administrar 2 cc de la dilución en 3 minutos. Esperar dos minutos 4° Valorar sedación. Si NIVEL = 0 - 3: 5° Administrar 1 cc en 3 minutos. Esperar dos minutos. 6° Valorar sedación. Si NIVEL = 2 - 3: 7° Utilizar a partir de ahora dosis de 0,5 cc en 3 minutos. Repetir esta dosis tanto como sea necesario hasta llegar a NIVEL = 4 - 6.	Titulación y dosis de carga: 1° Comenzar administrando 2 mg/kg de propofol en 3 minutos (kg x 4 = cc /hora de propofol al 1% a perfundir en 3 minutos). 2° Valorar sedación. Si NIVEL = 0 - 3 (♣): 3° Reproducir el punto 1° administrando la mitad de la dosis (kg x 2 = cc /hora de propofol al 1% a aperfundir en 3 minutos). 4° Valorar sedación: a) NIVEL = 0 - 3: Continuar con la misma dosis hasta NIVEL= 4 - 6 y reducir la perfusión a la mitad. b) NIVEL = 4 - 6: Reducir la perfusión un 25%.
Mantenimiento: el efecto dura \approx 20 minutos. Si se precisa, la sedación puede prolongarse con perfusión continua.	Mantenimiento: El efecto máximo desaparece en 10 minutos. Mantener la perfusión continua entre 5 - 15 mg/kg/h (0,5 - 1,5 cc/kg/h).
Precauciones: En pacientes con escasa reserva respiratoria o neurológica utilizar dosis un 25 - 50% menores.	
*Para sedación consciente parar la titulación en NIVEL 2 - 3 (♣) Escala de sedación de Ramsay o Miller	

Tabla III Benzodiazepinas de t_{1/2} β larga e intermedia: farmacocinética, dosis y vías

Fármaco	Inicio del efecto				Duración E. Máximo	Dosis (mg/kg) - Vías - Intervalo		
	IV	IM	VO	VR		IV/IM	VO	VR
Diazepam	1,5 - 3'		30 - 60'	7 - 15'	2 - 6 h 15'	0,1- 0,2* c / 4 - 6 h	0,2 - 0,5 c / 6 - 8 h	0,2 - 0,5 c / 6 - 8 h
Lorazepam	1 - 5'	10 - 20'	30 - 60'		3 - 4 h 15 - 20'	0,03 - 0,05 c / 6 - 8 h	0,05 - 0,2 c / 6 - 8 h	0,1 - 0,2
Clorazepato	1 - 5'		30 - 60'		4 - 6 h -	0,2 - 0,5 c / 8 - 12 h	0,5 c / 8 - 12 h	

*Máxima dosis iv: 2 mg; im: 4 mg

co (glucoronicoconjugación), ya que en las hepatopatías avanzadas, las vías de fase II (glucoroniltransferasa) se preservan mejor que las de fase I (citocromo P-450) u oxidativas. La rifampicina, cimetidina y el fenobrabit, no interfieren con su metabolismo. Tampoco se afecta por el fallo renal, ya que no produce metabolitos activos. Tiene una vida media más larga que el midazolam (4-8 horas) y puede administrarse de manera intermitente. Las benzodiazepinas de acción intermedia y prolongada están indicadas como tratamiento coadyuvante para el alivio de la espasticidad dolorosa de la parálisis cerebral, paraplejia y tétanos. También se emplean en tratamiento del síndrome de abstinencia, en la sedación de pacientes ansiosos no sometidos a procedimientos, y para la conservación del patrón sueño-vigilia en determinados pacientes ingresados en unidades con un exceso de actividad (UCI) (Tabla III).

c₃) **Flumazenil**^(13,14): es una BDZ muy similar al midazolám en la que el grupo fenilo ha sido reemplazado por uno carboxilo. Es un ligando antagonista que se une a los receptores libres careciendo de actividad intrínseca e impidiendo la incorporación de nuevas moléculas de BDZ. Administrado previa, simultánea o posteriormente a una BDZ, antagoniza o revierte todos sus efectos.

Farmacocinética: el inicio de la acción es en menos de un minuto. El t_{1/2} α es de cinco minutos debido a su gran liposolubilidad, baja unión a proteínas (50%) y gran Vd. El t_{1/2} β es de 0,7-3 horas, pero el efecto reversor dura de 30-60 minutos. Tiene un elevado índice de extracción hepática (60%) y de eliminación, pero en la insuficiencia hepática la vida media de eliminación se duplica y no se afecta en la renal.

Farmacodinamia: parece tener una actividad ansiógena o

Tabla IV Flumazenil: indicaciones y dosificación*

Indicaciones:

- 1) Reversión BZD: sobredosificación accidental. Finalización sedación tras procedimientos. Tratamiento DR. Desconexión VM
- 2) Ventana diagnóstica: diferencia sedación por BDZ de daño neurológico (puede ↑ PIC bruscamente!)

Posología:

IV: Bolus: 3-7 (µg/kg. Repetir _ dosis c/ 1-2 minutos. No sobrepasar 2 mg (dosis total) por imposibilidad de reanudar sedación.

Perfusión continua: 5 - 10 µg/kg/hora (evita la resedación)

Rectal: 15 - 30 (µg/kg comienzo en 5 - 10 minutos (14)

*Los niños menores de 6 meses pueden requerir dosis mayores.

estimuladora débil y a dosis altas, efectos anticonvulsivantes similares a los del agonista. En la reversión de la sedación en pacientes con patología craneal grave puede aumentar la presión intracraneal (estimulación cortical con mayor consumo de O₂ y aumento del flujo sanguíneo cerebral). En menos del 1% de los pacientes aparecen náuseas y vómitos, temblor, movimientos involuntarios, molestias, llanto, angustia y ansiedad. En la reversión de intoxicaciones puede desencadenar los efectos de otros fármacos solapados por las BZD, (aparición de convulsiones en el caso de que se hayan ingerido antidepresivos tricíclicos). Los pacientes revertidos con flumazenil pueden presentar convulsiones si estaban tomando BDZ de manera crónica, y síndrome de abstinencia si se administra en bolos rápidos en pacientes que reciben BDZ de modo agudo.

Indicaciones, dosis y vías: pueden verse en la tabla IV. Es posible la utilización por vía rectal⁽¹⁵⁾. Debido a su efecto sobre los receptores, la posología es inversa a la del midazolam, de modo que dosis bajas revierten efectos profundos y dosis altas efectos superficiales. En cualquier caso la dosis debe ser titulada para revertir un efecto dado. Se obtiene una buena respuesta de reversión en el 80% (recuperación total de la conciencia) y mejoría (si se computa la recuperación parcial de la conciencia) en el 90%. La aparición de resedación depende del tipo de BZD a revertir (de larga o corta duración), dosis de BZD y de flumazenil, y sobre todo de la corta vida media del flumazenil. En algunos pacientes puede darse una disociación entre la reversión de la sedación y la DR, obteniéndose recuperación de la conciencia sin reversión de la DR, efecto que se logrará administrando nuevas dosis de flumazenil. La respuesta puede alterarse por la presencia de otros medicamentos depresores no reversibles (anestésicos inhalados u opioides). La encefalopatía hepática se acompaña de mayor actividad de los receptores GABA, incremento del número de receptores y de una sustancia en el plasma similar al GABA. El empleo de flumazenil mejora el estado psíquico y los indicadores electrofisiológicos (EEG), pero la mejoría es transitoria y su efecto puede ser nulo si coexiste edema cerebral u otro tipo de daño neurológico. La intoxicación por etanol es parcialmente mediada por el GABA, pero el flumazenil no ha demostrado ser eficaz.

Propofol⁽¹⁶⁻²¹⁾:

Pertenece al grupo de los alquilfenoles (2,6-diisopropile-

nol). Interactúa con el complejo receptor GABA, potenciando la inhibición de la actividad de las sinapsis espinales y paraespinales. Se ha empleado fundamentalmente como hipnótico, si bien su espectro de efectos es mayor. Se presenta en solución acuosa al 1% (1 ml = 10 mg) y al 2% (1 ml = 20 mg), en este caso para reducir el aporte de lípidos, ya que va diluida en intralipid al 10% (1 ml = 0,1 g de lípidos = 1,1 calorías). La inducción del efecto hipnótico es suave, rápida y de corta duración, produciendo un despertar rápido y sin efectos residuales. Estas características hacen del propofol el fármaco ideal para procedimientos cortos o ambulatorios que requieren sedación.

Farmacología: al ser muy lipofílico pasa rápidamente al SNC, iniciándose el efecto rápidamente (15-45 segundos). El Vd es grande, siendo la duración muy corta desapareciendo el efecto a los 5-10 minutos. El 98% circula ligado a las proteínas. Tiene un metabolismo y aclaramiento superior al flujo hepático, metabolizándose probablemente por otras vías (riñón, pulmón o aparato digestivo). Su empleo es bastante seguro en la insuficiencia hepática y renal situaciones en las que la vida media de eliminación aumenta, pero no se incrementa el tiempo de recuperación de la conciencia.

Farmacodinamia: a dosis subhipnóticas produce **sedación consciente**. Ya que la ansiedad está relacionada con los sistemas GABA, noradrenérgico y serotoninérgico, implicando anatómicamente a los cuerpos mamilares del hipotálamo posterior, el mecanismo de actuación para la acción sedante del propofol sería a nivel de estos sistemas. A dosis más elevadas produce **sedación profunda y anestesia** en último extremo. **a) Efectos sistémicos:** con dosis de inducción rápidas, produce vasodilatación venosa, disminución de las resistencias periféricas y del inotropismo. En pacientes hipovolémicos o con inestabilidad cardiovascular la tensión arterial puede disminuir hasta un 30%. Produce también bradicardia con baja respuesta al estímulo hipotensor (efecto vagolítico). En perfusión continua, la depresión hemodinámica es escasa y no mayor que la inducida por midazolam. Con dosis de carga rápidas produce DR, pero al igual que con el midazolam apenas existe riesgo si se administra lentamente. Disminuye el metabolismo cerebral, y aumenta la resistencia vascular cerebral, disminuyendo la presión intracraneal aunque si llega a producir depresión cardiovascular puede afectar a la perfusión cerebral. **b) Efectos no hipnóticos**⁽²²⁾: a **dosis ansiolíticas** tiene efecto **antiemético** modulando las vías

Tabla V Propofol: indicaciones y dosificación (mg/kg/iv)*

<i>Hipnosis</i>	<i>Carga</i>	<i>Mantenimiento</i>
Inducción y mantenimiento de la anestesia	3	5 - 15 / hora
Sedación profunda: procedimientos ambulatorios cortos	2	4 - 10 / hora
Sedación profunda continua en UCI**	2	4 - 10 / hora
Estatus convulsivo / supresión EEG	3	8 - 15 / hora
<i>No hipnóticas</i>	<i>Carga</i>	<i>Mantenimiento</i>
S. consciente - Ansiolisis - Amnesia	0,5 - 1	0,5 - 1 / hora
Antiemético (Quimioterapia - Postanestesia)	0,2 - 0,3	1 / hora
Antipruriginoso (Opioides IT - Colestasis)	0,2	0,5 - 1 / hora
Preparación para perfusión continua: solución pura sin diluir: 0,1 ml/kg/h = 1 mg/kg/h		
*Los niños entre 6 meses y 12 años pueden necesitar dosis superiores; **Perfusión: > 7 días: riesgo de acumulación y tolerancia; > 5 días: coste económico superior al midazolam. Aporte calórico: 1 mg/kg/hora = 2,64 cal/kg/día		

subcorticales del centro del vómito y por efecto vagolítico. También tiene efecto **antipruriginoso**, habiéndose postulado un mecanismo depresor de las vías espinales del asta anterior (sensación de picor) y posterior (reflejo de rascado). A **dosis altas** ha demostrado efecto **anticonvulsivante** siendo eficaz en el tratamiento del estatus epiléptico refractario. Actúa sobre los mecanismos generadores de epilepsia aumentando la inhibición pre y postsináptica GABA mediada y disminuyendo la liberación de L-glutamato y L-aspartato interfiriendo de ese modo la excitación polisináptica. *In vitro* produce **relajación del músculo liso** traqueal no mediada por β receptores ni mediadores colinérgicos.

Indicaciones y posología: relacionadas con la sedación: Son las mismas que el midazolam. En procedimientos cortos es muy útil debido a su rapidez, tanto en alcanzar el efecto máximo, como para la rapidez en el despertar. También se emplea para la inducción anestésica. En sedación prolongada puede ser mas caro que el midazolam y puede suponer un exceso de aporte calórico. En la tabla V se muestra las dosis de carga y mantenimiento para diversos efectos y distintos niveles de sedación. En la tabla II se muestra la titulación y el mantenimiento de la sedación tal como nosotros la efectuamos en la realización de procedimientos. **No relacionadas con la sedación:** es eficaz para el tratamiento de los vómitos postanestésicos y por quimioterapia, habiendo demostrado efectividad incluso cuando fracasan los antagonistas de la serotonina. También puede emplearse para el tratamiento del prurito secundario a la administración de opioides intratecales y en la colestasis. Por sus efectos relajantes musculares se ha usado en el tratamiento del broncoespasmo, como facilitador de la intubación y en el tétanos.

Precauciones: Durante la recuperación se han descrito fenómenos excitatorios debidos a la supresión de estructuras subcorticales (clonus, guiños, opistótonos, coreoatetosis y movimientos extrapiramidales), sin que se haya demostrado actividad EEG cortical. Los casos coincidentes con convulsiones, corresponden a pacientes epilépticos que estaban recibiendo dro-

gas potencialmente convulsionantes. Al igual que con otros sedantes son posibles los fenómenos de tolerancia y dependencia física⁽²³⁾. Impide la respuesta linfoproliferativa de los linfocitos, si bien este efecto pudiera estar relacionado con la emulsión o con la propia droga⁽²⁴⁾. Se ha descrito dolor en el sitio de infusión, aunque en nuestra experiencia este efecto se produce raramente. Puede prevenirse utilizando una vía de buen calibre (no hace falta una vía central) o bien administrando previa o simultáneamente, 0,5-1 mg/kg de lidocaína al 1%. En los tratamientos prolongados, la eliminación de fenoles, puede teñir la orina de color verdoso. La utilización de propofol en la sedación prolongada en dosis altas (6-10 mg/kg/h) en niños, se ha relacionado con la aparición de acidosis metabólica y fallo miocárdico de evolución fatal en una serie de cinco pacientes⁽²⁵⁾ y en un paciente aislado⁽²⁶⁾. Por ahora no se ha encontrado un explicación satisfactoria a esta supuesta asociación, siendo controvertido implicar al propofol en la misma⁽²⁷⁾. Los comités de expertos "no han encontrado relación entre la muerte de niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos sometidos a sedación con propofol, ni tampoco efectos cardíacos adversos tanto en adultos como en niños"⁽²⁸⁾. No obstante los fabricantes recomiendan no utilizar el propofol en niños menores de tres años. En niños de edad superior puede usarse en la anestesia, pero no se recomienda en la sedación prolongada en UCI⁽²⁹⁾. Estudios más recientes han comprobado que de hecho se esta usando sin restricción de edad, dosis ni tiempo para la sedación prolongada en mas de 144 unidades de cuidados intensivos pediátricos de USA sin haber comunicado efectos adversos graves⁽³⁰⁾. Parece ser, que excepto el miedo a posibles implicaciones legales, no existen, por el momento, razones científicamente avaladas que justifiquen limitaciones de prescripción. En nuestra unidad realizamos anualmente alrededor de unos 125 procedimientos de sedoanalgesia con propofol + fentanilo. No se establece limitación de edad para el uso de propofol, que se administra a una dosis de carga de 2 mg/kg en tres minutos, seguida de una segunda dosis de 1 mg/kg en otros tres minutos

si con la primera no se han alcanzado niveles de sedación adecuados. Con esta posología logramos sedación profunda al cabo de 3-6 minutos. A continuación ajustamos la dosis entre 5 y 15 mg/kg/hora para mantener al paciente en sedación profunda sin necesidad de vía aérea artificial (Tabla II). La perfusión se mantiene tanto como la duración del procedimiento (punción de médula ósea, canalización central, manipulaciones ortopédicas o traumatológicas y endoscopias) que oscila entre 15 y 30 minutos. A terminar se suspende la perfusión continua de propofol retornando a nivel de conciencia normal en unos 15-20 minutos. Desde el año 1994 hemos realizado más de 300 procedimientos de sedación con propofol en niños de edades inferiores y superiores a los tres años sin haber tenido ninguna complicación.

Otros sedantes

1) Barbitúricos: son un grupo de fármacos que actúan principalmente a nivel de la formación reticular, en la subunidad β de los receptores GABA. Reproducen todo el espectro de los efectos depresores del SNC desde sedación consciente hasta anestesia general. También tienen un potente efecto anticonvulsivante. No tienen efecto analgésico, sino que además cuando se dan en pacientes con dolor pueden aumentar la percepción dolorosa, fenómeno conocido como “**antalgnesia**”. El **tiopental** se utiliza por vía i.v. para la sedación en procedimientos rápidos como la intubación, debido a que por su gran liposolubilidad, por vía i.v. el efecto se inicia en menos de 30 segundos, siendo máximo en 30-40 segundos y de corta duración (10-30 minutos). La dosis i.v. es de 2-5 mg/kg y la rectal de 25-45 mg/kg/dosis. En este caso el efecto máximo se alcanza en 10-15 minutos. El **pentobarbital** se utiliza para la sedación en procedimientos algo más largos y que requieren inmovilización. Por vía i.v. comienza a actuar en 1-10 minutos. La dosis es de 0,5-1 mg/kg, titulando cada 3-5 minutos hasta un máximo de 6 mg/kg (150-200 mg en el adulto). La duración es de 1-4 horas. Por vía oral y rectal comienza a actuar en 15-60 minutos. La dosis es de 2-6 mg/kg y la duración de 2-4 horas^(12,31). El pentotal y el pentobarbital también se han empleado en perfusión continua para el tratamiento del estatus convulsivo y en la hipertensión intracraneal refractaria, aunque aumentan el riesgo de infección secundaria y pueden producir depresión miocárdica⁽³²⁾.

2) Hidrato de cloral: su mecanismo de acción es desconocido. **Farmacocinética:** se absorbe muy bien por vía oral. Se metaboliza en el hígado mediante la enzima alcohol deshidrogenasa en el producto activo, el tricloroetanol. Una fracción del tricloroetanol y del hidrato de cloral son oxidados en ácido tricloroacético. La eliminación es por vía renal. El $t_{1/2}$ β del tricloroetanol es de 4-14 horas en adultos, y de 8,5-64 horas en neonatos en los que la acumulación de tricloroetanol y ácido tricloroacético puede causar acidosis e hiperbilirrubinemia⁽³³⁾. **Farmacodinamia:** a dosis bajas produce ansiolisis e hipnosis, sin actividad analgésica intrínseca y a dosis altas DR y anestesia. El nivel terapéutico de tricloroetanol es de 12 μ g/ml. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia he-

pática y renal. Aunque es un fármaco relativamente seguro la administración de dosis altas pueden producir hipotensión arritmias, depresión miocárdica y excitabilidad paradójica. **Indicaciones, dosis y vías:** se utiliza para producir sedación en procedimientos no dolorosos que requieren inmovilización. Por v.o. o v.r. se utiliza a 25-50-100 mg/kg/dosis (máximo 1 g/dosis). El comienzo de la acción es en 30 minutos y a los 60 el efecto máximo, con una duración de 1-2 horas. Por vía oral tiene el inconveniente del mal sabor, producción de náuseas, vómitos e irritación gástrica a veces con molestias dispépticas. Estos efectos disminuyen si la administración oral se hace con leche o zumos^(34,35).

3) Fenotiazinas y butirofenonas: son fármacos con efecto antipsicótico y neuroléptico que farmacocinética y farmacodinámicamente son muy similares. Antagonizan la transmisión sináptica mediada por dopamina y bloquean los receptores α -adrenérgicos, serotoninérgicos, histamínicos, y muscarínicos. El haloperidol actuaría a nivel mesencefálico, subcortical y de la formación reticular del tronco cerebral. Inhibe la activación del sistema reticular ascendente interrumpiendo los impulsos entre diencefalo y córtex. También puede antagonizar las acciones del ácido glutámico sobre el sistema extrapiramidal. Bloquean los receptores adrenérgicos e inhiben la recaptación de neurotransmisores a nivel mesencefálico. Producen un tipo especial de sedación sin depresión de la conciencia ni de la respiración, caracterizado por indiferencia, desinterés por el medio y quietud, suprimiendo patrones conductuales complejos derivados de una función cerebral emocionalmente alterada. Tienen efecto antiemético, antihistamínico y antipruriginoso. Al actuar sobre los núcleos de la base pueden causar cuadros extrapiramidales y disminuyen el umbral para convulsionar, si bien respecto al haloperidol, la aparición de síntomas extrapiramidales o convulsiones no ha sido suficientemente constatada en la clínica⁽³⁶⁾. Si se administran con opioides o sedantes, potencian el efecto depresor respiratorio y de la conciencia. A dosis bajas producen vasodilatación e hipotensión moderada por bloqueo dopaminérgico, pudiendo disminuir el efecto δ a nivel renal. A dosis elevadas tienen efecto inotrópico negativo. Pueden provocar la aparición de un síndrome neuroléptico maligno. Las **fenotiazinas** pueden producir molestias gastrointestinales, agranulocitosis, urticaria, dermatitis exfoliativa y alteraciones ECG (prolongación de los intervalos QT y PR, depresión del segmento ST y aplanamiento de las ondas T). También tienen un potente efecto diurético atribuido, bien a depresión de la secreción de ADH, o inhibiendo directamente la reabsorción tubular de agua⁽³⁵⁾. En el caso de las **butirofenonas**, el **haloperidol** produce escasa depresión hemodinámica y neurológica e incluso a dosis altas es muy bien tolerado⁽³⁷⁾, aunque si se combina con BZD puede producir hipotensión sobre todo en pacientes con hipovolemia subyacente. El **droperidol** cuyo efecto es más potente, produce mayor depresión de la conciencia y mayor efecto vasodilatador e hipotensor (inhibe los receptores α adrenérgicos disminuyendo la sensibilidad a la adrenalina y a la noradrenali-

na). En animales produce vasoconstricción cerebral intensa empeorando las lesiones isquémicas⁽³⁸⁾. Tiene además un marcado efecto antiemético. **Indicaciones:** sedación de pacientes con agitación, agresividad, pánico y estados confusionales. (si hay un claro componente psicótico se elegirán butirofenonas y preferentemente haloperidol en vez del droperidol)⁽³²⁾. También se emplean para potenciar la sedación producida por los opioides asociando fentanilo y droperidol (**neuroleptoanalgesia**), y en el tratamiento de los efectos secundarios de los mismos (náuseas, vómitos y prurito). La ventana terapéutica es estrecha y es fácil la aparición de efectos adversos. **Posología: a) fenotiazinas:** La **clorpromazina** y la **prometazina** se dosifican entre 0,5-1 mg/ 6-8 h por vía i.v., i.m., p.o. y p.r.. La máxima dosis por vía i.v. o i.m. es de 40 mg/día en los menores de 5 años y de 75 mg /día entre los 5 y 12 años. Por vía rectal u oral comienza a actuar en 30-60 minutos. Dura de 2 a 8 horas. **b) Butirofenonas: b₁) haloperidol:** por vía i.v. comienza a actuar en 5-15 minutos. A pesar de tener un $t_{1/2}$ β de 16 horas, no hay correlación con la duración del efecto clínico, por lo que en la práctica puede ser necesario repetir la dosis cada 4-6 horas y a veces en la segunda hora. Por vía oral inicia el efecto a los 30 minutos y dura entre 6-8 horas. Dosis i.v., i.m. y p.o.: 50-150 μ g/kg. Según el grado de agitación se elegirá la dosis más baja o más alta, pero en cualquier caso hay que titular la dosis cada 10-20 minutos hasta conseguir el efecto deseado. Se estima como efectivos niveles séricos entre 3-20 ng/ml. La administración i.v. de 125 μ g/kg proporciona un nivel sérico entre 15-50 ng/ml⁽³⁹⁾. **b₁) Droperidol:** además de las indicaciones ya referidas, se emplea como antiemético de rescate en las náuseas y vómitos producidas por los opioides. Se dosifica por vía i.v. a 10-30 μ g/kg y por vía i.m. a 30-75 μ g/kg (máxima dosis 1,25 mg). Comienza a actuar en 3-10 minutos, alcanzando el efecto máximo en 30 minutos. Tiene una duración de 2-4 horas^(40,41).

Bibliografía

- Study R y Barker J: Cellular mechanisms of benzodiazepine action. *JAMA* 1982; **247**:2147-2152.
- Shader RJ y Greeblatt DJ: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Eng J Med* 1993; **328**:1398-1405.
- Bergman Y, Steeves M, Burckart G et al: Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 1991; **119**:644-649.
- Shelly M, Sultan M, Bodenham A et al: Midazolam infusions in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol* 1991; **8**:21-25.
- Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of drugs frequently used in ICUs: midazolam and flumazenil. *Intensive Care Med* 1991; **17**:S9-S18.
- Chamorro C, Romera MA, Estecha MA y Rubio JJ. Sedación en cuidados intensivos. Nuevos fármacos para nuevas tendencias. *Med Intens* 1994; **18**:164-172.
- Rosen D y Rosen K: Midazolam for sedation in the pediatric intensive care unit. *Int Care Med* 1991; **17**:S15-19.
- Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg et al: The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; **37**:267-272.
- Rodriguez A, Martinon JM, Rivas P et al: Valoración de la utilidad de una nueva benzodicepina en la sedación de niños. *Rev Esp Pediatr* 1991; **47**:228-232.
- Valdivielso Serna A: Analgesia y sedación: Analgesia para procedimientos y Analgesia Controlada por el Paciente. En: Niño Críticamente Enfermo. Casado J y Serrano A. Eds. Diaz de Santos SA. Madrid. 1996:265-281.
- McDonald CF, Thompsom SA, Scott NC et al: Benzodiazepine-opiate antagonism. A problem in intensive care therapy. *Intens Care Med* 1986; **12**:39-42.
- Yaster M y Coté C: Sedatives hypnotics, anxiolytics and anesthetics. En: Yaster M, Krane E, Kaplan R, Coté C y Lappe D Eds. Pediatric pain management and sedation hand-book. Mosby-Year Book Inc. St Louis. 1997:29-49.
- Brehehy FX, Bao BCH. Reversal of midazolam sedation with flumazenil. *Crit Care Med* 1992; **20**:736-839.
- Bodenham A, Brownlie G, Dixon J et al: Reversal of sedation by prolonged infusion of flumazenil. *Anesthesia* 1988; **43**:376-380.
- Lopez-Herce J, Lopez de Sa E y Garcia de Frias E. Reversal midazolam sedation with rectal flumazenil in children. *Crit Care Med* 1994; **22**:1204.
- Fisher DM. Propofol in pediatrics. *Anesthesiology* 1994; **80**:2-5.
- Hannallah R, Baker S, Casey W y cols. Propofol: Efective dose and induction characteristics in unpremedicated children. *Anesthesiology* 1991; **74**:217-219.
- Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF y cols: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; **80**:104-122.
- Reed MD, Yamashita TS, Marx CM y cols: A pharmacokinetically based propofol dosing strategy for sedation of the critically ill, mechanically ventilated pediatric patient. *Crit Care Med* 1996; **24**:1473-1481.
- Marx CM, Lebovitz DL, Blumer JL y cols: Preliminary evaluation of propofol monotherapy for sedation of mechanically ventilated children. *Abstr. Clin Pharmacol Ther* 1993; **53**:143.
- Smith Y, White P, Nathanson M et al: Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; **81**:1005-1043.
- Borgeat A, Wilder-Smith and Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 1994; **80**:642-656.
- Imray J, Hay A: Withdrawal syndrome after propofol. *Anaesthesia* 1991; **46**:704.
- Pirttikangas CO, Perttilä J y Salo M. Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. *Intensive Care Med*; 1993; **19**:299-302.
- Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC y cols. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*, 1992; **305**:613-616.
- Strickland RA y Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: Is there a relation ship?. *Crit Care Med* 1995; **23**:405-409.
- Cook S. Propofol infusion in children. *BMJ* 1992; **305**:952-954.
- U.S. Food and Drug Administration's Center for Drug Evaluation and Research. Report of Anesthetic and Life Support Drugs Advisor Committee Meeting. Rockville, MD, November 23, 1992. Reprints available from N R Gross, 1323 Rhode Island Av. NW, Washington, DC 20005.
- Meakin G: Role of propofol in pediatric anaesthetic practice. *Pediatr*

- Anaesth 1995; **5**:147-149.
- 30 Hatch DJ: Propofol in paediatric intensive care. *Br J Anaesth* 1997; **79**:274-275.
 - 31 Anderson C, Zeltzer L, Fanurick D: Procedural pain En: Pain in infants, childrens and adolescents. Schechter NL, Berde CB and Yaster M. (Eds) Williams & Wilkins. Baltimore. 1993;435-458.
 - 32 Mirski MA, Muffelman B, Ulatowski JA y Hasnley DF: Sedation for the critically ill neurologic patient. *Crit Care Med* 1995; **23**:2038-2053.
 - 33 Mayers DJ: Clhoral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonates and children. *Develop Pharmacol Therap* 1991; **16**:71-77.
 - 34 Zeltzer L, Jay S, Fisher D: Tratamiento del dolor relacionado con procedimientos pediátricos. *Clin Pediatr N Am* (Ed Española) 1989; **4**:1023-1049.
 - 35 Roberts JR: Miscellaneous drugs: Narcotic analgesics; sedatives and hypnotics; local anesthetics. En: Roberts JR de. Drug Therapy in infants: Pharmacologic principles an clinical experience. WB Saunders Company 1984:301-308.
 - 36 Settle E y Ayd F: Haloperidol: A quarter century of experience. *J Clin Psychiatry* 1983; **44**: 440-448.
 - 37 Tesar G, Murray G, Cassem N: Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin Psychopharmacol* 1985; **5**:344-349.
 - 38 Michenfelder JD, Theye RA: Effects of fentanyl, droperidol, and innovar on canine cerebral metabolism and blood flow. *Br J Anaesth* 1971; **43**:630-635.
 - 39 Magliozzi J, Gillespie H, Lombrozo L et al: Mood alteration following oral an intravenous haloperidol and relationship to drug concentration in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1985; **25**:285-288.
 - 40 Castañeda Casado FJ. Anestésicos generales o hipnóticos utilizables en sedación. En: Castañeda Casado FJ Ed. Sedación y analgesia en el paciente grave. Erika Medica. Barcelona. 1994; pags: 57-72.
 - 41 Crippen D: The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Crit Care Clin* 1990; **6**:369-392.