

Levomepromazina como coadyuvante de sedación en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

Verónica Becerra

*Terapista intensivo pediátrico, psiquiatra infanto-juvenil. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina
E-mail: draverobecerra@yahoo.com.ar*

Daniel Buamscha

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Corina Ponce

*Servicio de Salud Mental,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Carlos Cambaceres

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Alejandro Noman

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

María Eugenia Galván

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Miriam Lenz

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Resumen

Introducción: La sedación en pacientes de terapia intensiva pediátrica extubados y en destete de Ventilación Mecánica es dificultosa con sedantes habituales, por la tolerancia y/o abstinencia que genera su uso prolongado. El objetivo de este estudio es describir el uso de levomepromazina como coadyuvante sedativo en estos pacientes. **Población y Métodos:** Estudio observacional y longitudinal en cuidados intensivos del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Se incluyeron pacientes > de 2 años, extubados y en destete de Ventilación Mecánica con requerimientos de sedación adicional. Se evaluó el nivel de sedación basal y post-intervención (levomepromazina 0.5 mg/ kg cada 8 hs.) con escalas de Ramsay y Khalil. Se compararon dosis de sedantes habituales antes y después de la indicación. Se consideró efecto positivo al aumento de las escalas en 1 nivel respecto al inicial o disminución de un 20 % en la dosis de sedantes habituales. **Resultados:** Ingresaron 36 pacientes, edad mediana 8.5 años, dosis promedio de levomepromazina 0.38 mg/ kg. El 97 % mostró respuesta positiva. Las dosis de sedantes habituales se redujeron más de un 20 % post-intervención. No se registraron efectos adversos ni fallecidos. **Conclusiones:** La levomepromazina demostró utilidad como coadyuvante sedativo. Permitió alcanzar niveles adecuados de sedación con reducción de sedantes convencionales, sin efectos adversos.

Palabras clave: Levomepromazina - Sedación - Terapia Intensiva Pediátrica.

LEVOMEPRMAZINE AS ADJUVANT SEDATION IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Abstract

Introduction: Sedation of patients in pediatric ICU extubated and in weaning of mechanic ventilation is difficult under regular sedation, because of the tolerance and/or abstinence generated by its sustained use. The objective of this study is to describe the use of Levomepromazine as sedative coadjuvant in these patients. **Population and methods:** Observational and longitudinal study in intensive care from Juan P. Garrahan Pediatric Hospital. Patients older than 2 years were included, extubated and in weaning of mechanic ventilation with requirements of additional sedation. The level of basal sedation and post-intervention (levomepromazine 0.5 mg/kg every 8 hours) were evaluated with Ramsay and Khalil scales. Doses of regular sedatives were compared before and after the indication. It was considered positive an increase of 1 in the scales, or a decrease of 20% in the regular sedatives doses. **Results:** 36 patients, medium age of 8,5 years, average doses of levomepromazine 0.38 mg/kg. 97% showed positive result. The regular sedative doses were reduced more than 20% after the intervention. No adverse effects or deceased were registered.

Key words: Levomepromazine - Sedation - Pediatric ICU.

Introducción

La sedación es un punto primordial en el tratamiento global del paciente crítico, especialmente en situaciones con severo compromiso hemodinámico e insuficiencia respiratoria que requieren ventilación mecánica (VM) (1). Sin embargo en pacientes que superan la criticidad, lograr una adecuada sedación también es fundamental para proporcionar confort, comodidad, disminuir la ansiedad y progresar en la extubación. Alcanzar dicho objetivo suele ser dificultoso con las drogas de uso habitual (fentanilo, morfina, midazolam) ya que la mayoría de los pacientes desarrollan tolerancia y a posteriori abstinencia, con el consecuente escalonamiento en dosis cada vez más elevadas sin alcanzar el efecto deseado. El síndrome de abstinencia tiene una prevalencia del 34 al 70% según la bibliografía. Esto trae como consecuencia aumento de la morbilidad, prolongación de los días de internación y alteraciones psicológicas (2). Fernández Carrión et al. encontraron una prevalencia del 34 al 49% de abstinencia luego de más de 24 horas de uso de fentanilo y midazolam y 100% en aquellos con más de 5 días de uso en infusión continua (3). El síndrome de abstinencia está directamente relacionado al tiempo, la dosis y la administración en infusión continua de analgésicos y sedantes (4, 5).

La levomepromazina es un antipsicótico típico, fenotiazina alifática que tiene como acción terapéutica un efecto ansiolítico y neuroléptico. Existe mucha evidencia sobre el uso de levomepromazina en pacientes adultos, en el contexto de niños con cuadros psiquiátricos (6,7) y cuidados paliativos (8). Sin embargo, la información de su uso en pacientes pediátricos en terapia intensiva es más limitada. La levomepromazina proporcionaría mayor confort a pacientes en destete de ARM, así como la posibilidad de usar menor dosis de sedantes habituales y por ende disminuir la prevalencia e intensidad del síndrome de abstinencia.

El objetivo de este estudio fue describir el uso de levomepromazina como coadyuvante sedativo en pacientes pediátricos de terapia intensiva en situación de destete de VM y/o dentro de las 72 horas de la extubación, en la que se busca el descenso de sedantes habituales, con menor ocurrencia de síntomas de abstinencia.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional antes y después de la indicación de levomepromazina, realizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCI) del Hospital Garrahan entre Junio de 2013 y Mayo de 2014. El protocolo se realizó con una beca de investigación del hospital y fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital. En todos los casos se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores de los pacientes que ingresaron al estudio. Se incluyeron pacientes, mayores de 2 años con estabilidad hemodinámica y respiratoria, en proceso de destete de VM o dentro de las 72 horas de extubación, con requerimientos crecientes de sedación. Para evaluar el requerimiento de sedación adicional se utilizaron las escalas de Ramsay y Khalil (Cuadro 1).

La escala de Ramsay fue formulada por Ramsay en 1974 para medir los niveles de sedación a la administración de Alphaxalone-alphadolone (9) y es uno de los instrumentos de medición de sedación más frecuentemente usado y validado (10, 11). La escala de Khalil o

Cuadro 1. Escalas de sedación y ansiedad

RAMSAY	
I	Paciente agitado, angustiado
II	Paciente tranquilo, orientado y colaborador
III	Paciente con respuesta a estímulos verbales
IV	Paciente con respuesta rápida a los estímulos
V	Paciente con respuesta lenta a los estímulos
VI	Paciente sin respuesta
KHALIL^(*)	
1.	Lloroso y combativo
2.	Ansioso pero fácilmente calmable
3.	Calmó
4.	Dormido

^(*) Modificado de Pediatrics Anesthesia 1998, 8; 461- 465. Khalil S. MD.

de sedación y ansiedad fue usada por primera vez por Levine et al. en 1993 para medir la dosis de midazolam como premedicación en niños (12). Posteriormente la usa Khalil en 1998 para medir midazolam sublingual como premedicación (13). Esta escala como tal con 4 niveles no está validada, sin embargo en la práctica clínica es habitualmente utilizada. A los pacientes que se encontraban en nivel I de Ramsay y nivel 1-2 de Khalil se les indicó levomepromazina a 0.5 mg/kg/dosis cada 8 horas, vía oral, con una dosis máxima de 40 mg/día. La respuesta fue evaluada a las 2, 6, 24 y 48 horas de la indicación, por al menos un observador independiente: médico de guardia y/o enfermero a cargo del paciente. Se consideró efecto positivo al aumento de 1 nivel de las escalas de Ramsay/Khalil sin incremento de la dosis basal, o la disminución de un 20% en la dosis totales de sedantes manteniendo el mismo nivel de sedación. Se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad a levomepromazina, insuficiencia hepática, antecedentes de agranulocitosis, tratamiento con sultoprida y agonistas dopaminérgicos, déficit de lactasa, síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa, cardiopatía isquémica y tratamiento con antiarrítmicos clase Ia y III. Se eliminaron los pacientes con descompensación hemodinámica y/o respiratoria e ingreso a VM dentro de las 48 horas de indicada la levomepromazina. En todos los casos se midió el efecto hasta el episodio de descompensación y la causa de la misma. Se registraron edad, peso, sexo, diagnóstico principal, días de VM y evolución; dosis total y días de levomepromazina; nivel de sedación medido por escala de Ramsay y Khalil pre y post-intervención; uso de otros fármacos para sedación y analgesia: dosis administrada en las 24 hs previas; y en las 24 y 48 horas posteriores a la indicación de levomepromazina (dosis total diaria, en infusión continua o intermitente; y dosis de rescate). Se registraron posibles efectos adversos: hipotensión, bradicardia, depresión del SNC, hipocalcemia, prolongación del intervalo QT, íleo paralítico, retención urinaria, síndrome neuroléptico maligno, disquinesias precoces y tardías durante los 7 días posteriores al inicio de la medicación. Se realizó un análisis descriptivo de la población, dosis utilizadas y efectos adversos registrados. Se analizaron las variaciones en nivel de sedación, y

dosis totales de sedantes antes y después de la administración de levomepromazina. Los resultados se expresan como media y desvío estándar o mediana y rango para las variables continuas, y como valor absoluto o porcentaje para las discretas. Para las comparaciones se realizó un análisis bivariado, asumiendo como significativo un nivel $p < 0.05$ (STATA 10.0)

Resultados

Ingresaron 36 pacientes al estudio, 25 de ellos en destete de VM y 9 extubados (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

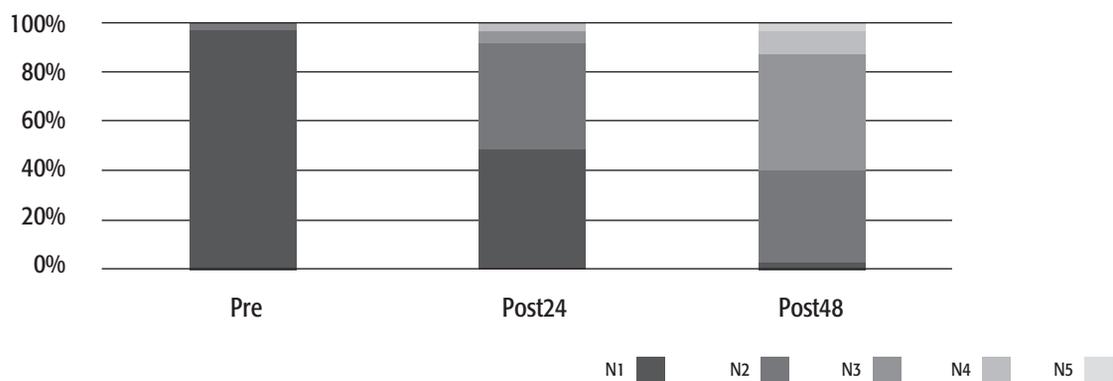
Variables	Mediana	Rango
Peso (kg)	29	12-63
Edad (años)	8.5	2-18
Días de internación	8	1-29
Días de VM	6.5	1- 29
Sedantes (días)	6.5	1- 29
Relajantes musculares (días).	2	1-1.5

VM: Ventilación Mecánica.

Los diagnósticos se agruparon en: 44.4% post-operarios de cirugía mayor; 30.5% shock y patología infecciosa; 19.4% quemados y un 5.5% politraumatismo. En cuanto a la intervención, la dosis promedio de levomepromazina fue de 0.38 mg/kg/dosis y 29 mg/día (6-40). La mediana de duración de este tratamiento en UCI fue de 4 días (1-21). Se consideró efecto positivo al aumento de las escalas en 1 nivel respecto al inicial o disminución de un 20% en la dosis de sedantes habituales.

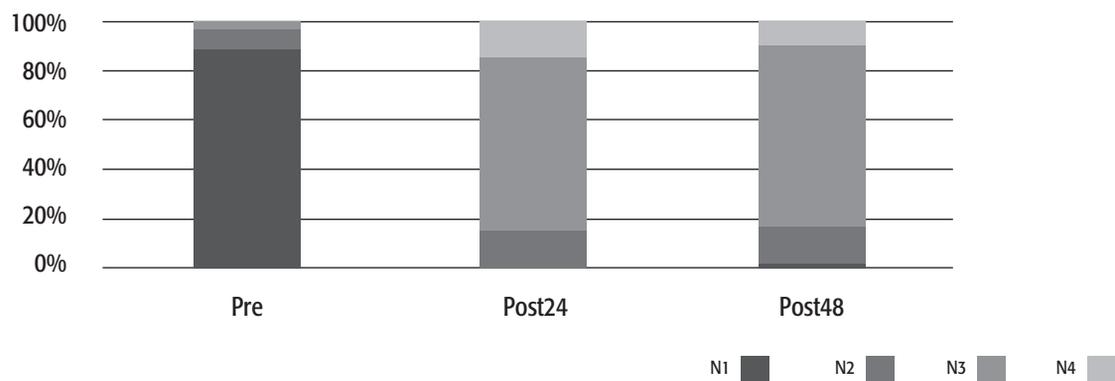
La respuesta, medida por el cambio en los niveles de las escalas de Ramsay/Khalil fue positiva en más del 90% de los casos. El 97% de los pacientes, cambió su nivel I de Ramsay a II-III a las 24 y 48 horas post-intervención. El 97% de los pacientes, cambió su nivel 1-2 de Khalil a 3-4 a las 24 horas y el 91% a las 48 horas (Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Pacientes (%) con cambios en Ramsay pre y post intervención



97% de los pacientes cambió su nivel I RAMSAY a II-III a las 24 y 48 hs.

Gráfico 2. Pacientes (%) con cambios en Khalil pre-post intervención



97% de los pacientes cambió su nivel 1-2 KHALIL a 3-4 a las 24 hs y el 91%, a las 48 hs.

Se observó una reducción significativa en las dosis de sedantes en infusión continua (Tabla 2).

La reducción en la dosis de fentanilo fue 13% a las 24 horas y 39% a las 48 horas; para la morfina 31% y 49%; y para el midazolam 20% y 38% respectivamente. También se produjo una disminución significativa en el número de dosis de rescate requeridas. Un 14% a las 24 horas, alcanzando una reducción del 98% a las 48 horas post intervención. Seis pacientes (16.6%) fueron extubados en las primeras 24 horas y 12 (33.3%) a las 48 horas. No se registraron efectos adversos, ni pacientes fallecidos en el período estudiado.

Discusión

Una vez que los pacientes superan el período crítico en la UCI se inicia un lento descenso del soporte terapéutico que, en los pacientes con VM, incluye recuperar el estado de conciencia y reasumir gradualmente la ventilación espontánea, para lograr la extubación. La disminución de las drogas de uso habitual suele ser compleja, porque el tratamiento prolongado genera tolerancia y a posteriori abstinencia (3). Este escenario es muy frecuente y de difícil manejo, por lo cual se han

descripto diferentes estrategias terapéuticas. El objetivo es conseguir un nivel de sedación para que el paciente se sienta confortable, fácilmente calmable, que despierte a los estímulos suaves, pero tranquilo, pudiendo interactuar con los padres y personal de salud. Para obtener un estado de sedación adecuado, se deben precisar los requerimientos de sedoanalgesia para cada paciente y en base a esos objetivos administrar los sedantes y analgésicos. Idealmente con un protocolo de actuación, con evaluación periódica del estado clínico del paciente. A su vez es importante tener en cuenta que, en enfermos críticos, la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos pueden estar alterados, debido a distintas condiciones fisiopatológicas como edemas, fallo renal agudo, fallo múltiple de órganos, alteración en el contenido de proteínas plasmáticas a las cuáles se unen dichos fármacos, modificando su efecto (14).

En neonatología y población pediátrica se han descripto una serie de medidas coadyuvantes a la sedoanalgesia farmacológica llamadas intervenciones no farmacológicas que permiten disminuir las dosis de sedantes y analgésicos, ambiente tranquilo, presencia de padres, música, en neonatos la administración de glucosa por succión, etc. (14,15). Así también la opción de combinar

Tabla 2. Dosis de sedantes pre y post-intervención con LVP

	Pre X (IC95%)	Post 24 hs X (IC95%)	P	Post 48 hs X (IC95%)	P
Fentanilo (γ/kg/día)	53,3 (37,7 – 68,9)	46,4 (29,7 – 63,1)	0.12	32,9 (18,5 – 47,3)	0.002
Morfina mg/kg/día	6,2 (2,9 – 9,7)	4,4 (2,0- 2,8)	0.03	3,3 (0,9 – 5,6)	0.02
Midazolam mg/kg/día	4,37 (1,6 – 7,0)	3,49 (1,7 – 5,3)	0.09	2,67 (0,8 – 4,6)	0.02

© Modificado de Pediatrics Anesthesia 1998, 8; 461- 465. Khalil S. MD.

sedantes y analgésicos con el propósito de disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia, manteniendo al paciente en un estado de sedoanalgesia adecuado a su situación clínica (15). Con este objetivo se han usado coadyuvantes farmacológicos como la dexmedetomidina (16).

En nuestro estudio observamos que con el uso de levomepromazina, dado su efecto ansiolítico, neuroléptico y su vida media prolongada (15 a 30 horas), se logran niveles más estables de sedación, evitando que los pacientes alternen entre estar muy despiertos y agitados o profundamente sedados. A su vez, al ser una droga administrada por vía oral se reduce la manipulación de la vía endovenosa a través de bolos como rescate, medida de suma importancia para el control de infecciones intrahospitalarias. El 90% de los pacientes registró un efecto positivo con la intervención, sin efectos adversos. Sin embargo, la reducción de las dosis de sedantes no puede atribuirse exclusivamente a la intervención, ya que el hecho de que la mayoría de los pacientes se extubasen dentro de las 48 horas sugiere una evolución favorable en todo su contexto clínico, y presumiblemente menos requerimientos de sedantes. El reducido número de pacientes reclutados, al no incluir pacientes menores de

dos años, en los que el uso de la droga no está aprobado, también limita las conclusiones de nuestro trabajo. Un beneficio no buscado por el protocolo lo constituyó el uso rutinario de las escalas de ansiedad, ya que se incorporó una herramienta útil en el tratamiento de los pacientes, como ha sido descrito en otras publicaciones (14,15).

Conclusiones

La levomepromazina demostró ser útil como coadyuvante en la sedación de los pacientes en terapia intensiva de nuestra serie. Permitió alcanzar niveles adecuados de sedación con reducción de los sedantes convencionales, tanto en las dosis de infusión continua como en los rescates, a las 24 y 48 horas de la indicación. No se registraron efectos adversos ni pacientes fallecidos. De todos modos, se necesita mayor cantidad de estudios para obtener definiciones concluyentes.

Agradecimientos

Dras. María Althabe y Susana Rodríguez. ■

Referencias bibliográficas

- Hughes C, Mc Grane S, Pandharipande P (2012). Sedation in the intensive care setting clinical. *Pharmacology: Advances and Applications*. 4: 53-63.
- Motta E, Luglio M, Figueredo Delgado A, Carvalho WB (2016). Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in intensive pediatric care. *Assoc. Med. Bras*. Vol. 62 N° 6. Sao Paulo Sept.
- Fernández Carrión F, Gaboli M, González Celador R, Gómez de Quero Masía P, Fernández de Miguel S, Murga Herrera V, et al (2013). Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Medicina Intensiva (English Edition)*. Vol. 37, Issue 2, Pages 67- 74.
- Birchley G (2009). Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the Pediatric Intensive Care Unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care*. 14 (1): 26- 37
- Sfoggia A, Scolari Fontela P, Moraes A, Da Silva F, Bernardi Sober, Noer R, et al (2003). Sedation and analgesia in children submitted to mechanical ventilation could be overestimated? *Jornal de Pediatria*, Vol. 79, N° 4: 343- 8.
- Sivaraman P, Rattahalli R, Jayaram M (2012). Levomepromazine for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 38 (2): 219- 20.
- Van der Zwaan S, Blankespoor R, Wolters A, Creten C, Leroy P, Schievel J (2012). Additional use of methotrimeprazine for treating refractory agitation in pediatric patients. *Intensive Care Med*; 38:175- 176.
- Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, et al (2009). Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Annals of Oncology*; 20 (7):1166-1169.
- Ramsay, MAE, Savege TM, Simpson, BRJ et al. (1974). Controlled Sedation with Alphaxalone- Alphadolone. *BMJ*. 2, 656- 659
- Payen JF, Bru O, Bosson, JL et al (2001). Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 29: 2258- 63.
- Sessler CN, Grap MJ and Ramsay, MAE (2008). Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit. Care*; 12 (Suppl 3): S2
- Levine MF, Spahr-Schopfer IA, Hartley E, Lerman J, Mac Pherson B (1993). Oral midazolam premedication in children: the minimum time interval for separation from parents. *Can J. Anaesth*. 40: 8. 726- 9.
- Khalil S, Philbrook L, Rab M et al (1998). Sublingual premedication in children: a dose response study. *Paediatric Anaesthesia*; 8: 461- 465.
- Villar Villar G, Fernández Pérez C, Moro Serrano M (2007). Sedoanalgesia en el Recién Nacido. Efectividad de Medicamentos en Neonatología. N°4.
- Palmer GM (2016). Pain management in the acute care setting; Updates and debates. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 52. 213- 220.
- Romera Ortega MA, Chamorro Jambrina C, Lipperheide Vallhonrat I, Fernández Simón I (2014). Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgesia en el paciente crítico. *Medicina Intensiva*, Vol. 38, Issue 1, Pages 41- 48.