



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**"COMPARACION DE LA SEDOANALGESIA CON
MORFINA/MIDAZOLAM CONTRA BUPRENORFINA/MIDAZOLAM
EN ETAPA TERMINAL EN FASE AGONICA CON DOLOR "**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA EN
C.P.A.E.M. ALGOLOGÍA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

ANGÉLICA DUARTE CASTRO

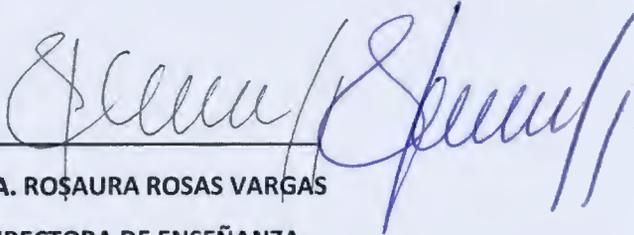
TUTORES

**DRA. GEORGINA VELASCO PÉREZ
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE**

MÉXICO, D.F 2015



**"COMPARACION DE LA SEDOANALGESIA CON MIDAZOLAM/MORFINA
CONTRA MIDAZOLAM/BUPRENORFINA EN ETAPA TERMINAL EN FASE
AGONICA CON DOLOR"**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LENDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. GEORGINA VELASCO PEREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALGOLOGIA EN PEDIATRIA



DRA. GEORGINA VELASCO PEREZ
TUTOR DE TESIS



DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE
CO-TUTOR DE TESIS



INDICE

Resumen	3
Introducción	4
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Objetivos	18
Material y Métodos	19
Resultados	25
Discusión	27
Conclusiones	28
Referencias Bibliográficas	
Anexos.....	32

RÉSUMEN

La inminencia de la muerte en los niños es una situación devastadora tanto para el propio niño como para su familia, las enfermedades crónicas que afectan la calidad de vida del paciente, catastróficas, fuera de tratamiento curativo merecen atención especial y manejo integral que les permita el mayor confort posible en esta etapa final de la enfermedad evitando así su sufrimiento. Hoy en día ha tomado auge los cuidados paliativos y cada vez son más los centros con este tipo de servicio, sin embargo pocos tienen experiencia en población pediátrica. El **objetivo** es comparar la eficacia del tratamiento en sedoanalgesia con midazolam/morfina Vs midazolam/buprenorfina en el paciente pediátrico en etapa terminal (fase agónica) en el Instituto Nacional de Pediatría. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo incluyeron todo paciente pediátrico con enfermedad en etapa terminal en fase agónica durante el periodo 1ro de septiembre del 2012 al 30 de junio del 2014. **Resultados:** De un total de 21 pacientes, 9 fueron manejados con midazolam/morfina con un promedio de edad de 77 ± 66 meses y 12 con midazolam/buprenorfina con promedio de edad 99 ± 67 meses. El control de la ansiedad en el grupo midazolam/morfina se logró a los 76 ± 38 minutos y a los 98 ± 52 minutos con midazolam/buprenorfina, sin ser significativamente diferente. Respecto al control de dolor este fue a los 81 ± 46 minutos en el grupo de midazolam/morfina y para el grupo midazolam/buprenorfina a los 101 ± 48 minutos sin diferencia significativa. Sin embargo tanto el dolor como la ansiedad se modificaron a lo largo del tiempo de forma significativa. Por lo tanto no existe diferencia entre los tipos de medicamentos utilizados en ambos grupos en el Instituto Nacional de Pediatría para el control de ansiedad y dolor en el paciente pediátrico en fase agónica, siendo ambos eficaces.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los cuidados paliativos "como el cuidado activo y total de los pacientes en el momento en que su enfermedad no responde a las medidas curativas. Su principal objetivo es el control del dolor y otros síntomas, así como los problemas emocionales, sociales y espirituales"(1).

Se define a un paciente en estado terminal como "aquel enfermo con un padecimiento agudo, subagudo o habitualmente crónico, de curso inexorable y sujeto sólo a manejo paliativo". El Manual de ética American College of Physicians lo considera como "aquel cuya condición se cataloga como irreversible reciba o no tratamiento, y que muy probablemente fallecerá en un periodo de tres a seis meses"(2).

En la fase terminal se pueden distinguir dos momentos:

La fase preagónica, provocada por la falla de una o más de las funciones vitales y la evolución a la fase agónica y la muerte en ausencia de reanimación(3).

La fase agónica, que es el momento mismo de "morir"; éste estado es irreversible y marca la aparición de los primeros signos de descerebración y la alteración de las funciones neurovegetativas(3).

Cuando un paciente se encuentra en la etapa final de su vida, el objetivo prioritario no será salvaguardar la vida, sino la preservación de la calidad de esa vida que todavía queda. La falta de comprensión de lo anterior ha llevado en ocasiones a la obstinación terapéutica, con un gran sufrimiento del paciente y de su familia. Desde el punto de vista ético y terapéutico, la sedación paliativa o terminal es una maniobra terapéutica dirigida a aliviar el sufrimiento del paciente y no el dolor, pena o aflicción de la familia o del equipo sanitario(4).

La frase "sedación terminal" fue introducida por Enck en 1991, desde entonces algunos investigadores han expresado insatisfacción con este término, ya que da la impresión de que el objetivo de la sedación es inducir la muerte. Debido a que este no es el caso, algunos han argumentado que el término sedación paliativa es más apropiado. Éste término describe mejor el propósito real de aliviar o paliar síntomas difíciles (5).

El término sedación paliativa fue establecido por primera vez por Materstvedt y Kaasa, publicado en junio del 2000. Subsecuentemente, el empleo de los términos sedación paliativa y terapia de sedación paliativa han tomado importancia. Otros términos que se han usado en lugar de sedación terminal incluyen "sedación para distress intratable en la muerte" y "sedación terminal"(5).

ANTECEDENTES

La Asociación Médica Noruega define la sedación paliativa como "depresión farmacológica del nivel de conciencia con el fin de aliviar el sufrimiento que no puede ser aliviado de otra forma". De Graeff y Dean han definido varios niveles de sedación paliativa, lo cual ayuda al entendimiento de este concepto: leve, intermedia y profunda(5). Entendiéndose sedación profunda aquella que mantiene al paciente en estado de inconsciencia(4).

En Cuidados Paliativos (CP) entendemos por sedación exclusivamente la administración de fármacos apropiados para disminuir el nivel de conciencia del enfermo con el objetivo de controlar algunos síntomas (4). En el curso del tratamiento de pacientes en fases avanzadas y terminales de su enfermedad, donde la estrategia terapéutica es paliativa, podemos precisar dos conceptos diferentes pero relacionados: sedación paliativa y sedación terminal, en los que la administración de fármacos sedantes pretende conseguir el manejo de diversos problemas clínicos (ansiedad, disnea, insomnio, crisis de pánico, hemorragia, sedación previa a procedimientos dolorosos, etc.)(4).

La Asociación Europea (AE) para CP define a la Sedación Paliativa (SP) como el empleo de medicamentos destinados a inducir disminución o ausencia de la conciencia con el fin de aliviar el sufrimiento intratable con una aceptación ética. A pesar del progreso en el manejo de los síntomas, la situación angustiante en los que son refractarios a la enfermedad de base aún es evidente(6).

Aunque la sedación paliativa ha ganado interés en la investigación y se acepta como una terapia importante y necesaria en la medicina paliativa, las guías solo existen para adultos. En particular se conoce muy poco sobre la viabilidad y efectividad de la sedación en niños(6).

Las bases legales de la sedación y analgesia se encuentran en la Ley General de Salud quién expresa en los artículos del "TITULO OCTAVO BIS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS A LOS ENFERMOS EN SITUACION TERMINAL", el sustento y amparo de iniciar un tratamiento que elimine el sufrimiento en estos pacientes. (7)

Artículo 166 BIS-8. Si el enfermo en situación terminal es menor de edad, o se encuentra incapacitado para expresar su voluntad, las decisiones derivadas de los derechos señalados en este título, serán asumidas por los padres o el tutor y a falta de éstos por su representante legal, persona de su confianza mayor de edad o juez de conformidad con las disposiciones aplicables. **Artículo 166 BIS-9.** Los cuidados paliativos se proporcionarán desde el momento en que se diagnostica el estado terminal de la enfermedad, por el médico especialista. **Artículo 166 BIS-16.** Los médicos tratantes podrán suministrar fármacos paliativos a un enfermo en situación terminal, aun cuando con ello se pierda el estado de alerta o se acorte la vida del paciente, siempre y cuando se suministren dichos fármacos paliativos con el objeto de aliviar el dolor del paciente. **Artículo 166 BIS-21.** Queda prohibida, la práctica de la eutanasia, entendida como homicidio por piedad así como el suicidio asistido conforme lo señala el Código Penal Federal, bajo el amparo de esta Ley. En tal caso se sujetará a lo que señalan las disposiciones penales aplicables(7).

INDICACIONES DE LA SEDACIÓN EN FASE TERMINAL EN EL NIÑO

Existen situaciones donde la sedación es un gesto de urgencia en la cual el médico prescriptor asume la responsabilidad. Cuando una situación es previsible, es fundamental que la prescripción sea anticipada. (3)

Un síntoma es considerado como refractario cuando el médico percibe que las intervenciones sean: 1) incapaces de proporcionar adecuado alivio, 2) se asocien con excesiva e intolerable morbilidad aguda o crónica, 3) poco probable que proporcione alivio dentro de un marco de tiempo aceptable. Dentro de los síntomas refractarios se hace mención a agitación, delirium, disnea, dolor, convulsiones. Algunas situaciones de emergencia pueden incluir hemorragia masiva, asfixia, disnea terminal severa, crisis de dolor inmenso, ataques de pánico. (8) Antes de ser calificados como refractarios, estos síntomas justifican una evaluación profunda y asesoramiento del especialista, a fin de asegurar que el niño cuenta con el apoyo de la manera más adecuada. (3)

La sedación no tiene nada que ver con una práctica eutanásica. Sucintamente, en la sedación la intención es aliviar un distrés intolerable, el procedimiento es la administración de un fármaco sedante y el resultado el alivio del distrés; en la eutanasia el objetivo es producir la muerte del paciente, el procedimiento la administración de un fármaco letal y el resultado la muerte. (9)

REQUERIMIENTOS ETICOS PARA LA SEDACION PALIATIVA/SEDACIÓN EN LA AGONÍA

Se establece que antes de indicar la sedación se deben cumplir las siguientes garantías éticas (9):

1. Existencia de un síntoma refractario. La determinación de la refractariedad ha de incluir, siempre que sea posible, el consenso con otros miembros del equipo terapéutico y/o el asesoramiento de otros especialistas. El objetivo es no pasar por alto opciones terapéuticas.
2. Que el objetivo sea disminuir el sufrimiento. No disminuir el nivel de conciencia más allá de lo necesario para garantizar la confortabilidad del paciente.
3. Disminuir de forma proporcionada el nivel de conciencia. Para ello se debe utilizar la escala de Ramsay.
4. Consentimiento. En el caso de pacientes adultos se debe procurar al máximo obtener del paciente el consentimiento para la disminución de la conciencia. Es suficiente con el consentimiento verbal, pero es imprescindible que conste en la historia clínica(9).

La escala de Ramsay es la escala más usada y el patrón de referencia para validar nuevas escalas u otros métodos de monitorización objetiva. Fue descrita por Ramsay et al en 1974 y posteriormente ha sido validada en los pacientes críticos. Tiene buena correlación intra e interobservador y también con métodos de monitorización objetiva, como son los potenciales evocados, el índice biespectral u otros métodos. Esta escala estratifica el grado de sedación en 6 niveles, 3 de ellos corresponden a niveles de sedación ligera y 3 a mayor profundidad(10).

Aunque una estimación aproximada del nivel de conciencia puede obtenerse mediante la valoración de la respuesta a estímulos verbales y físicos, se recomienda utilizar de forma sistemática la escala de Ramsay para realizar esta evaluación y llevar a cabo ajuste en las dosis de los medicamentos al nivel deseado. Es la escala más utilizada en los equipos de cuidados paliativos (11). Para considerar sedación adecuada, el paciente se debe encontrar entre el nivel 3 y 4, sin embargo, se debe individualizar a cada paciente de acuerdo a las condiciones en las que se encuentre.

ESCALA DE RAMSAY (12)

Nivel I. Ansioso y agitado o inquieto o ambos

Nivel II. Cooperador, orientado y tranquilo

Nivel III. Responde solamente a órdenes

Niveles dormido (dependientes de la respuesta del paciente a un ligero golpe glabellar o estímulo auditivo ruidoso)

Nivel IV. Respuesta enérgica

Nivel V. Respuesta lenta

Nivel VI. Sin respuesta

El Comité Nacional Americano de Ética (CNAE) recomienda que la SP se puede proporcionar a pacientes que carecen de toma de decisiones, a través del consentimiento de un familiar, ya que el niño afectado, sin duda no tiene la capacidad total para entender y tomar decisiones acerca del cuidado al que va a ser sometido. Pero acorde a la edad los niños deberían expresar su decisión, expresar sus temores y confiar su situación(6).

El sufrimiento y la angustia son criterios subjetivos y solo los pacientes pueden determinar cuando los síntomas son intolerables. Si un niño o adolescente no puede expresar el grado de malestar, las percepciones de la familia y del personal deben ser suficientes(13).

EXPERIENCIA CLINICA

No existe suficiente evidencia que describa la sedación en la fase terminal de la vida para los niños. Sin embargo, el que se carezca de estos datos no significa que en la práctica sea raro(13). Existen pocos estudios retrospectivos de los síntomas experimentados por los niños durante la fase agónica. Robinson etreportaron 44 pacientes, incluyendo niños que fallecieron de fibrosis quística, indicaron que 86% recibieron un opioide al momento de morir. La indicación fue dolor torácico, disnea o ambos. Desafortunadamente la adecuación de la terapia no se discutió. Sirkia reporta en su evaluación, la necesidad para tratamiento del dolor y la adecuación de la analgesia para niños con cáncer que fallecieron

recibiendo cuidados paliativos. En este estudio retrospectivo los padres indicaron a través de una entrevista que 89% de los niños recibieron tratamiento para el dolor y que la analgesia adecuada fue lograda en el 81% (14). Ross Drake reporta en un estudio retrospectivo de 30 pacientes que durante la última semana de vida 13 (43.3%) lograron una sedación adecuada con midazolam intravenoso con una dosis media de 150 µg/kg/h y con un rango de 60-500 µg/kg/h. La prescripción de analgésicos opioides en 21 que correspondía al 70% fueron tratados con morfina intravenosa a dosis media de 0.078 mg/kg/h y con un rango de 0.01- 1.01 mg/kg/h. La mayoría de los niños se encontraban de "siempre confortables" a "usualmente confortables" en la última semana (64%), el último día (76.6%) y en la última hora (93.4%)(14). Pousset informa en Bélgica, que de las 165 muertes de pacientes de edad entre 1 a 17 años entre junio de 2007 y noviembre de 2008, el 21.8% habían recibido sedación continua y profunda en la fase terminal. Las benzodiacepinas se emplearon como única droga para sedación en 19.4% de los casos, benzodiacepinas combinadas con morfina en 50% y la morfina como única droga en el 25%(15). En los pacientes a quienes se administró sedación profunda, 30.6% falleció de cáncer, el resto de causas no oncológicas incluyeron causas externas (19.4%), enfermedades del sistema nervioso central (11.4%), congénitas (8.3%), cardiovascular (5.6%) y otros (25%)(15).

Postovsky(16) señaló que los signos y síntomas como convulsiones, dolor o insuficiencia respiratoria como las causas más frecuentes para sedación en el final de la vida en pacientes con tumores cerebrales y sarcomas.

Entre los medicamentos que se emplean con más frecuencia para la Sedación Paliativa (SP) se encuentra el midazolam, solo o combinado con analgésicos como la morfina(13).

BENZODIACEPINAS

A continuación se describen las características de los fármacos que se emplearan en este protocolo.

MIDAZOLAM

Benzodiacepina que actúa inhibiendo la transmisión neuronal postsináptica(17) produce amnesia anterógrada y retrógrada, relajación muscular, ansiólisis y sedación, pero no tiene propiedades

analgésicas. Es hidrosoluble, por lo tanto no produce dolor al ser administrado. Se recomienda utilizarla sola si es un procedimiento no doloroso y con opioides en los dolorosos(18).

El midazolam tiene un comienzo de acción rápido (2-3 minutos), tiempo de distribución corto (25-30 minutos); su efecto máximo dura entre 20-30 minutos, y el tiempo de eliminación es de 2-3 horas en sujetos normales. El 96% circula ligado a proteínas y se metaboliza en el hígado. Ciertos medicamentos o factores pueden potenciar la acción del midazolam por cambios de su metabolismo o menor unión a proteínas. El metabolismo hepático es inhibido por la cimetidina, lo que incrementa las concentraciones séricas del sedante y prolonga su vida media de eliminación(17). La eliminación del organismo no se ve afectada por la insuficiencia hepática o renal durante la fase terminal de la vida y su valoración se realiza fácilmente con el logro del efecto deseado(13).

Dosis y vías de administración:

Vía intravenosa:

Sedación consciente: carga, 0.05-0.1 mg/kg; administrar si es necesario nuevas dosis de 0.05 hasta conseguir sedación adecuada(17).

Sedación profunda: carga, 0.2 mg/kg en 2 minutos, seguido de dosis de 0.05-0.1 mg/kg si es necesario hasta conseguir sedación(17).

Perfusión continua: 0.05-0.4 mg/kg/ hora.

Vías alternativas:

Oral: 0.5-0.7 mg/kg, inicio, 20-30'

Rectal: 0.5-1 mg/kg, inicio, 10'

Nasal: 0.2-0.4 mg/kg, inicio, 15'

Sublingual: 0.2-0.5 mg/kg, inicio, 15' (17)

Si se utiliza el midazolam solo, la depresión cardiorrespiratoria es rara y el efecto sedante suele ser ligero.

Está descrita una reacción paradójal al midazolam con dosis bajas, especialmente si hay dolor presente.

En estas circunstancias de agitación, se deberá aumentar la dosis(18).

Efectos secundarios

Produce ligera depresión miocárdica y vasodilatación arterial y venosa, descendiendo la tensión arterial hasta un 15%, y aumento de la frecuencia cardiaca. Estos efectos son bien tolerados en pacientes euvolémicos y pueden amortiguarse con la infusión lenta(17).

La utilización conjunta de opiáceos potencia el efecto sedante y aumenta el riesgo de depresión respiratoria(17). Tal combinación disminuye notablemente la dosis necesaria de midazolam.

Las benzodiazepinas son fármacos muy seguros. Tienen un margen de seguridad relativamente grande, sobre todo cuando se comparan con los barbitúricos. No tienen efectos alérgicos y no suprimen la glándula suprarrenal. El problema más grave con el uso de midazolam es la depresión respiratoria(19).

El midazolam tiene un antagonista, el flumazenil. La dosis del flumazenil es de 0,01 mg/kg endovenosa (dosis máxima: 1 mg) y su efecto dura unos 30 minutos(18).

EMPLEO DE ANALGESICOS

En pacientes en etapa terminal, principalmente oncológicos, el dolor es el síntoma más frecuente llegando a requerir para su control de opioides potentes, dentro de los más empleados se encuentran morfina y buprenorfina, sin embargo es bien sabido que existen mitos que impiden que se empleen en forma oportuna en los pacientes. (20)

El dolor que presentan los niños durante la enfermedad, independientemente de la causa, es causa significativa de angustia en los padres. ¿Por qué entonces parece haber renuencia al manejo agresivo del dolor? (20)

Para algunos padres, las palabras "morfina" o "metadona" conjuran creencias sociales, culturales y familiares, que pueden o no pueden discutir con el equipo de salud de sus hijos. En encuestas cualitativas, los padres han expresado sus preocupaciones relacionadas con la renuencia en usar opioides para control del dolor(20):

- Creencia de que los opioides "son muy fuertes para los niños"
- Temor a los efectos secundarios
- Preocupación si el niño llegará a ser adicto a medicamentos para el dolor
- Creencias culturales o religiosas

Además los médicos han expresado renuencia para emplear opioides. Algunas de las razones son las siguientes(20):

- Carecer de suficientes conocimientos relacionados al manejo del dolor.
- Conceptos erróneos acerca de la frecuencia y severidad de los efectos secundarios, tal como depresión respiratoria.
- Idea errónea de que los opioides acortaran la expectativa de vida
- Preocupación de que escalar dosis de opioides incrementará el riesgo de tolerancia, y por tanto será más difícil el control del dolor en cuanto la enfermedad progresa.

OPIOIDES

Los opioides actúan en diferentes receptores, incluyendo los cinco receptores : mu, kappa, sigma, delta y épsilon. Los opioides actúan a nivel supraespinal y espinal y fuera del Sistema Nervioso Central. Cuando los opioides se fijan a los receptores en el nivel espinal o en el sistema nervioso periférico, modifican la transmisión de las señales dolorosas, disminuyendo la percepción del dolor. Cada opioide puede actuar en varios receptores. A nivel supraespinal, los receptores opioides envían señales inhibitorias descendentes que modifican la entrada de señales dolorosas a nivel espinal sináptico. Además, para inhibir la transmisión de señales dolorosas, los opioides trabajan en el sistema límbico, lo cual altera la respuesta emocional al dolor. Cada opioide tiene diferentes afinidades por diferentes receptores, así que los pacientes pueden tener diferentes respuestas a distintos opioides con gran variabilidad individual(20).

Una ventaja teórica de los analgésicos opioides es que no tienen techo analgésico. De forma realista, la eficacia analgésica de los opioides está limitada típicamente por el desarrollo de tolerancia o de efectos secundarios relacionados con los mismos, como náusea, vómitos, sedación o depresión respiratoria. (21). Se debe tener conocimiento de que los opioides se administran de forma lenta en unos 10 minutos y mantenerlos vía intravenosa continua para evitar baches de dolor, o bien una pauta discontinua a intervalos fijos(17).

El antagonista de los opioides es la naloxona. La semivida de la naloxona es inferior a los 60 minutos. Por lo tanto, puede ser necesario repetirla dada la semivida prolongada de la morfina(18).

MORFINA

Los opioides derivan del opio, la morfina es el más comúnmente usado y bien estudiado, se emplea para tratar el dolor moderado y severo en pacientes en cuidados paliativos pediátricos. Los estudios en pacientes pediátricos han demostrado su seguridad y eficacia. La morfina es un agonista puro que se une y activa a los receptores μ en el sistema nervioso central. La activación de éstos receptores lleva a euforia, analgesia, dependencia física y depresión respiratoria. Casi toda la morfina es convertida por metabolismo hepático en los metabolitos 3 y 6 glucuronido (M3G y M6G). M6G ha demostrado tener actividad analgésica mucho más fuerte pero atraviesa la barrera hematoencefálica pobremente, mientras M3G no tiene actividad analgésica significativa(20). La morfina-6-glucurónido se excreta por el riñón. En adultos jóvenes, la vida media de la morfina es de dos a tres horas; la vida media de la M6G es un poco más larga. Los niños alcanzan los valores del adulto a los seis meses de edad(22). Por la vida media prolongada se debe tener un monitoreo más estrecho de la función respiratoria a la vez que aporta una analgesia más duradera(18).

La morfina se puede dar oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, rectal, intratecal o por vía epidural(20). Un aspecto importante de la analgesia consiste en que se produce sin que se pierda el conocimiento(22).

Carga: 0.1-0.3 mg/kg/3-4 horas (IV o IM)

Infusión: 0.01-0.06 mg/kg/hora (IV)

Epidural: 0.05-0.1 mg/kg carga

0.01 mg/kg/hora

Oral: 0.3 mg/kg/4 horas

MST 0.3-0.6 mg/kg/12 horas (oral) (17)

Tiene las principales ventajas de ser un agonista puro del receptor μ , no tiene dosis techo y mejora la disnea en la fase agónica. Respecto a la Morfina, su indicación principal es como analgésico y de hecho muchos trabajos sobre sedación no dan cifras sobre su uso. Es un fármaco muy usado especialmente en pacientes donde el dolor y la disnea son frecuentes. El uso de Morfina exclusivamente como sedante constituye una mala praxis médica, ya que se dispone de fármacos con un mejor perfil sedante. (4)

Efectos secundarios

La morfina tiene una serie de efectos secundarios que, sin embargo, en muy rara ocasión impedirán su utilización. Dentro de los más frecuentes son sedación, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia, miosis, náusea, vómito, retención urinaria, sudoración y prurito(23).

BUPRENORFINA

La buprenorfina es un opioide semisintético, altamente lipofílico derivado de la tebaína, es 25 a 50 veces más potente que la morfina. Fue aprobada por la Food and Drug Administration en 2002 para el tratamiento de dependencia a opioides, aunque ha estado disponible por muchos años para tratamiento del dolor(24).

La buprenorfina generalmente se describe como un opioide agonista-antagonista mixto. Específicamente se ha caracterizado como agonista parcial del receptor μ , y un antagonista del receptor Kappa. Por lo cual, la actividad intrínseca difiere en estos dos receptores. La buprenorfina tiene baja actividad intrínseca (y alta afinidad) en el receptor μ . Esto es, que se une fuertemente al receptor, pero no lo activa como un opioide agonista μ . A la inversa, la buprenorfina no tiene actividad intrínseca (pero alta afinidad) en el receptor kappa. Estos efectos distintos en los receptores μ y kappa han sido empleados para explicar los efectos farmacológicos inusuales de la buprenorfina. Se ha sugerido que a dosis bajas predominan los efectos μ , mientras que a dosis altas los efectos antagonistas kappa contrastan los efectos μ (25).

Este perfil farmacológico en los receptores μ y kappa le dan a la buprenorfina ciertas ventajas sobre otros medicamentos agonistas y antagonistas mixtos en relación al tratamiento de la dependencia de opioides. Estas ventajas incluyen una mayor seguridad con respecto al índice de depresión respiratoria, menos signos autonómicos de abstinencia a opioides, y menos efectos psicomiméticos o disfóricos. (25) Recientes estudios demostraron que la buprenorfina de hecho induce un efecto techo en la depresión respiratoria pero no en analgesia(24).

La buprenorfina se metaboliza en el hígado a N-dealquil buprenorfina (nor-buprenorfina) y otros metabolitos conjugados con glucurónido(26). El efecto analgésico de la norbuprenorfina es un quinto que el de buprenorfina después de la administración intravenosa. Aunque la norbuprenorfina puede ser un depresor respiratorio más potente en los receptores opioides en los pulmones. Cerca del 70% de una

dosis de buprenorfina intravenosa es excretada por las heces(25), el resto sin cambios metabólicos o desalquilada por la orina, por lo cual se ha considerado útil en pacientes con insuficiencia renal(26).

La buprenorfina se indica a dosis intravenosa de 2 a 4 µg/kg cada 6 a 8 horas(27) o en infusión para 24 horas a dosis de 0.72-2.1 µg/kg/hora(28). Su vida media es de 2.5- 3.5 horas, el inicio de la analgesia es de 0.1-0.2 horas, el pico se presenta a las 0.5-1 hora y la duración es de 3-4 o hasta 6 horas(23).

Efectos secundarios

Su uso aumenta la sensibilidad a los narcóticos, anestésicos, antihistamínicos y benzodiazepinas.

Los efectos colaterales más importantes por su gravedad son depresión respiratoria, disfonía, despersonalización y alucinaciones. Los efectos cardiovasculares son poco importantes, discreto descenso de la presión arterial sistémica, sin aumento de la presión arterial pulmonar, utilizándose en el infarto agudo del miocardio(29). Entre otros efectos secundarios se menciona náusea, vómito, diaforesis, mareo y cambios en la frecuencia cardíaca(30).

Tiene como principales ventajas ser agonista y antagonista mixto, además de ser 25 a 50 veces más potente que la morfina. Como principales desventajas se encuentran ser agonista parcial del receptor μ y contar con dosis techo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad a pesar del avance científico existen enfermedades que se tornan incurables, llegando a progresar a la etapa terminal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que los Cuidados Paliativos (CP) tienen como objetivo mejorar la calidad de vida en este tipo de pacientes. Se ha establecido que de acuerdo a los principios éticos y las bases legales, la sedación y analgesia paliativa en la fase final tiene indicaciones precisas. Como se ha mencionado la sedación paliativa tiene la finalidad de aliviar el sufrimiento intratable con una aceptación ética, la sedación no tiene nada que ver con una práctica eutanásica. Sin embargo hoy en día no se cuenta con suficiente evidencia que sustente el tratamiento que deben recibir estos pacientes principalmente en la fase agónica, la carencia de estos datos no significa que la práctica sea rara.

Entre los medicamentos que se emplean con frecuencia en la fase agónica en pacientes hospitalizados se encuentran benzodicepinas como midazolam y opioides potentes como la morfina y buprenorfina. El primer grupo con la finalidad de disminuir ansiedad y lograr la sedación oportuna y el segundo para obtener analgesia y evitar en la medida de lo posible dolor en el niño; con ambos medicamentos se pretende evitar el sufrimiento.

Si bien este tratamiento se puede iniciar oportunamente, actualmente el personal médico hace referencia a no contar con suficiente información y evidencia en cuanto al empleo de sedoanalgesia en esta etapa, además es importante considerar que la sedación no acorta la vida del paciente, la enfermedad de base continuara a libre evolución.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes en etapa terminal el tratamiento con midazolam/morfina comparándolo con midazolam/buprenorfina cual es más eficaz para control de la ansiedad y del dolor en la fase agónica?

JUSTIFICACION

Hoy en día se reportan muy pocos estudios retrospectivos relacionados con analgesia, sedación o ambos medicamentos en pacientes pediátricos en etapa terminal en la fase agónica. Hasta el momento, no se han establecido guías en cuanto a los medicamentos a emplear en fase agónica y síntomas refractarios en pacientes pediátricos, las guías que se han empleado son las de adultos.

En la actualidad el personal médico desconoce que los pacientes con síntomas refractarios e intolerables deben recibir sedación y analgesia paliativa. Se cree que el empleo de sedoanalgesia en algunos países está influenciado por características culturales, legales y políticas de salud, así como la percepción y entrenamiento del médico acerca de la sedación en la etapa terminal.

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con una unidad de cuidados paliativos y clínica del dolor quienes se enfocan en el cuidado de los pacientes en la etapa terminal. En ésta institución se encuentran pacientes en fase agónica durante la cual es importante iniciar sedoanalgesia para mitigar el dolor y la ansiedad, además de tomar en cuenta que el dolor es uno de los síntomas más frecuentes y como tal es digno que reciba un tratamiento oportunamente.

El objetivo de realizar el presente estudio se debe a que en el instituto el personal médico carece de suficiente información con respecto al control del dolor de los pacientes en ésta fase. Como sabemos el uso de opioides tiene indicaciones específicas y cuando requerimos de alguno de ellos se emplea lo que se tiene a la mano en la institución como es buprenorfina, sin embargo desconocemos que el dolor puede llegar a controlarse adecuadamente con morfina, siendo éste opioide el estándar de oro para el control del dolor en cuidados paliativos. Por todo lo anterior se pretende comparar la eficacia de dos opioides potentes como lo es la morfina y buprenorfina para control del dolor a dosis equivalentes. Sin embargo, aunque consideramos que la morfina ha mostrado mayor control del dolor y menos efectos secundarios comparándola con la buprenorfina, no se cuenta con evidencia para respaldar lo ya mencionado. Por lo anterior creemos conveniente realizar un estudio que nos ayude a comparar la eficacia de ambos medicamentos, y de esta forma establecer el tratamiento más adecuado que deben recibir los pacientes con dolor en fase agónica.

Cabe mencionar que en fase agónica el otro síntoma a tratar es la ansiedad, por tal motivo los pacientes en ésta fase deben recibir tratamiento con opioides para dolor y benzodiacepinas para disminuir ansiedad y otorgar confort en ésta etapa.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia del tratamiento con midazolam/morfina contra la obtenida con midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica que se encuentran en cuidados paliativos.

OBJETIVO ESPECIFICO

1. Comparar el tiempo en que se controla el dolor y la ansiedad con la administración de midazolam/morfina contra la obtenida con midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica que se encuentran en cuidados paliativos.

2. Comparar la disminución del dolor y la ansiedad obtenida con la administración de midazolam/morfina contra la obtenida con midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica que se encuentran en cuidados paliativos.

HIPOTESIS

1. El tiempo en que se controla el dolor y la ansiedad es menor con la administración de midazolam/morfina que con midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica que se encuentran en cuidados paliativos.

2. La disminución del dolor y ansiedad con midazolam/morfina es mayor que con midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica que se encuentran en cuidados paliativos.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, retrospectivo.

POBLACION OBJETIVO

Pacientes pediátricos con enfermedad en etapa terminal en fase agónica.

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría del primero de septiembre de 2012 al 30 de junio del 2014.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes hospitalizados que se encuentran en cuidados paliativos

Pacientes con enfermedad terminal en fase agónica con dolor y ansiedad

Padres y/o cuidador que acepten ingresar al protocolo y autorización por medio de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con antecedente de alergia a morfina, buprenorfina o midazolam.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes a quien hubo necesidad de rotar a opioide de mayor potencia que morfina y buprenorfina para control del dolor. Estos pacientes serán analizados hasta el tiempo que permanecieron en el estudio y se registrará la causa de la eliminación.

MÉTODOS

Los médicos tratantes deberán avisar al servicio de cuidados paliativos que el paciente se encuentra hospitalizado. El investigador determinará si el paciente cuenta con los criterios de inclusión y exclusión para ingresar al protocolo.

El método de selección del paciente será la asignación aleatoria por bloques. El paciente A recibirá morfina y el paciente B recibirá buprenorfina. Se llenará la hoja de recolección de datos con las variables descritas, además de que en dicha hoja se encontrará el registro del paciente y el registro del medicamento a emplear.

El dolor se medirá con el empleo de la Escala Visual Análoga (EVA) en pacientes mayores de 6 años y con la escala LLANTO para menores de 6 años.

Para la aplicación de la Escala Visual Análoga (EVA) se preguntará al paciente que grado de dolor tiene de acuerdo a una regla numérica que va del 0 al 10 y el paciente establecerá la intensidad del dolor de acuerdo al número referido. El grado de dolor será clasificado de la siguiente forma: dolor leve (1-3), dolor moderado (4-7), dolor severo (8-10) (Anexo 3). El tratamiento con opioides se inicia a partir del dolor moderado de acuerdo a la escala analgésica de la OMS (Organización Mundial de la Salud) (Anexo 4). En caso de que no pueda referir la intensidad del dolor, la apreciación del familiar y el médico será tomada en cuenta.

Para la escala LLANTO, el investigador tendrá que escoger en cada uno de los cinco parámetros que son llanto, actitud, normorrespiración, tono postural y observación facial a cual corresponde de acuerdo al paciente, asignando a cada parámetro con valores de 0-2. La puntuación total oscilará entre la mínima 0 (ausencia de dolor o no dolor) y la máxima de 10 (dolor máximo posible). Con lo anterior se determinará el nivel de dolor: dolor leve (1-3), dolor moderado (4-6), dolor intenso (7-10) (Anexo 5).

Desafortunadamente dolor y ansiedad son a menudo difíciles de diferenciar en lactantes y escolares. La sedación se combina generalmente con la analgesia para disminuir el dolor cuando el padecimiento es doloroso o incomodo. Se determinará si el paciente tiene ansiedad cuando presente irritabilidad constante, irritabilidad con la separación del padre o cuidador, insomnio y dolor o molestia de una zona anatómica

distinta a la señalada en un principio. Si presenta al menos uno de los anteriores se considerara que el paciente presenta ansiedad. Por lo tanto solo consideraremos la ansiedad como presente o ausente ya que no se cuenta con una escala que mida la ansiedad en estos pacientes. Los criterios antes mencionados serán vigilados durante tres horas.

Al momento de iniciar el tratamiento con morfina/midazolam o buprenorfina/midazolam se registrara la dosis equivalentes de cada medicamento de acuerdo a la siguiente tabla, así como la hora de inicio del tratamiento.

TABLA DE OPIOIDES DOSIS EQUIANALGÉSICAS		
	Morfina	Buprenorfina
Equivalencia	10 mg	300 µg
Equivalencia	0.3 mg/kg	9 µg/kg
Equivalencia	0.4 mg/kg	12 µg/kg
Equivalencia	0.5 mg/kg	15 µg/kg
Equivalencia	0.6 mg/kg	18 µg/kg

	Dosis	
Midazolam	50-200 µg/kg/hora	

El control del dolor se evaluará cada hora durante cuatro horas de acuerdo a las escalas de EVA o LLANTO. Si el paciente no puede referir el grado del dolor la percepción del médico y familiar será tomada en cuenta.

Si el paciente continúa con dolor y ansiedad se incrementara la dosis de morfina y buprenorfina, y se aumentara dosis de midazolam de 50 en 50 mcg/kg/h hasta encontrar dosis adecuada para disminuir ansiedad y controlar el dolor. Al iniciar midazolam el paciente debe encontrarse entre el nivel 3 y 4 de la escala de Ramsay.

Si se reporta que el paciente continúa con dolor y la dosis de morfina y buprenorfina que se han empleado son las máximas, se suspenderán y se rotará un opioide más potente (hidromorfona en casos de morfina y fentanyl en caso de buprenorfina) con previa información a los familiares. No hay publicaciones reportadas en pacientes en fase agónica, en los cuales no se logra control del dolor con morfina y buprenorfina.

La valoración de los efectos secundarios será con la presentación clínica, no se realizara toma de muestras a los pacientes para determinar efectos secundarios, sin embargo se sabe que las dosis a emplear son seguras.

En caso de presentar efectos secundarios frecuentes como náusea, vómito, retención urinaria, euforia, prurito, se indicara tratamiento para estos efectos secundarios.

HOJA DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION O CATEGORIA
Diagnóstico	Naturaleza de la enfermedad mediante la observación de signos y síntomas característicos.	Cualitativa nominal	Abierta
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos.	Cualitativa dicotómica	Femenino/masculino
Síntoma principal	Fenómeno que revela una enfermedad. Referido de forma subjetiva por el enfermo cuando percibe algo anómalo en su organismo.	Cualitativa nominal	Abierta
Frecuencia cardíaca	Número de latidos del corazón por unidad de tiempo, depende de la edad del paciente.	Cuantitativa continua	Latido por minuto
Frecuencia respiratoria	Número de veces que una persona respira por minuto.	Cuantitativa continua	Respiración por minuto
Tensión arterial sistólica	Valor máximo de la tensión arterial cuando el corazón se contrae.	Cuantitativa continua	mm Hg
Tensión arterial diastólica	Valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón se expande.	Cuantitativa continua	mm Hg
Dolor: EVA (Escala Visual Análoga)	Puntuación mayor de 1 tiene dolor	Cualitativa ordinal	0-10 (enteros)
Dolor: escala LLANTO	Puntuación mayor de 1 tiene dolor	Cualitativa ordinal	0-10 (enteros)
Ansiedad		Cualitativa dicotómica	Presente/ausente

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación cumple con los lineamientos nacionales e internacionales en materia de Investigación en sujetos humanos. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, (artículos 67, 68, 69) en la actualidad es bien conocida la acción del medicamento en estudio en seres humanos.

La sede del estudio, cumple con los requisitos establecidos en la Fracción VIII del artículo 14 y en el artículo 98 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en cuanto a contar con la infraestructura necesaria para atender al paciente en caso de presentarse alguna reacción adversa al medicamento en estudio o alguna complicación relacionada con los procedimientos de la investigación.

A los sujetos de la investigación se les brinda toda la seguridad necesaria con el fin de proteger su salud, tal y como se establece en la Declaración de Helsinki 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000 (Principios éticos en relación a Investigación médica, que involucra a seres Humanos. Apéndice F)

De acuerdo con lo antes mencionado:

- 1.-Todos los pacientes del estudio recibirán información detallada, mediante una entrevista oral y por escrito acerca del estudio.
- 2.-Previo al inicio de la investigación se firmará una carta de consentimiento debidamente informado y cada paciente recibirá una copia de la misma.
- 3.-Cada paciente será informado ampliamente de que en caso de no aceptar participar continuará recibiendo la atención médica que tenía, sin repercusión negativa a futuro.
- 4.-El proyecto de investigación será presentado a los Comités locales de Ética e Investigación para su evaluación y aprobación.
- 5.-Se asegura la confidencialidad de los datos personales de las pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes, manejados en dos grupos, Grupo 1 con infusión de midazolam/morfina con promedio de edad de 77 ± 66 meses (mínimo 2- máximo 192 meses), Grupo 2 midazolam/buprenorfina, promedio de edad 99 ± 67 meses (mínimo 12 -máximo 180 meses). El mayor porcentaje de los pacientes fueron del sexo masculino (57% Vs 43%).

El tiempo requerido para lograr controlar la ansiedad en cada uno de los grupos, sin ser estadísticamente significativa la diferencia fue el siguiente:

Grupo 1 (midazolam/morfina): 76 ± 38 minutos

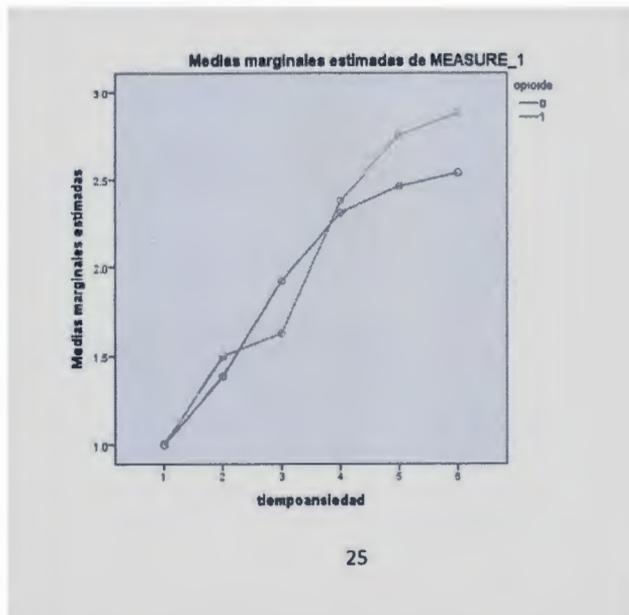
Grupo 2 (midazolam/buprenorfina): 98 ± 52 minutos

El tiempo requerido para lograr control del dolor en cada uno de los grupos, sin ser la diferencia significativa fue el siguiente:

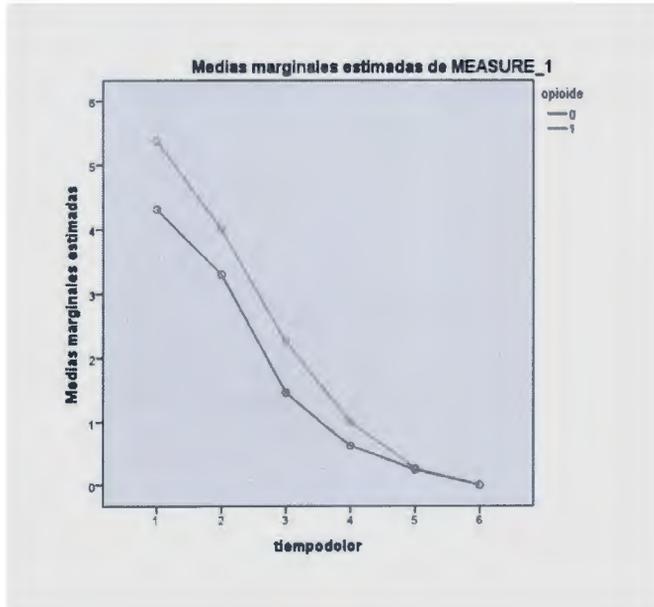
Grupo 1 (midazolam/morfina): 80 ± 46 minutos

Grupo 2 (midazolam/buprenorfina): 101 ± 48 minutos

La disminución de la ansiedad evaluada mediante la escala de Ramsay con la administración de midazolam /morfina y midazolam/buprenorfina se logró en ambos grupos, sin diferencia significativa, es decir, el tratamiento fue eficaz en ambos grupos.



La disminución del dolor evaluada mediante la escala de EVA con la administración de midazolam/morfina y midazolam/buprenorfina se logró en ambos grupos, sin diferencia significativa, siendo en ambos el tratamiento eficaz.



DISCUSION

Actualmente existen pocos estudios relacionados con sedoanalgesia en el paciente pediátrico en etapa terminal de la vida en fase agónica. No existe evidencia suficiente o guías que describa el manejo de la sedación de los niños en esta fase. Robinson y cols.(13) reportaron que el 86% de 44 pacientes recibieron un opioide al momento de morir, cuya indicación fue por dolor torácico, disnea o ambos.

El brindar el mayor confort posible en esta etapa final de la vida es prioridad, el poder controlar la ansiedad y el dolor de nuestros niños es un gran reto para el equipo médico, Sirkia et.al.(14) reafirma esa necesidad de lograr el control del dolor y el adecuar la analgesia en niños con cáncer en cuidados paliativos, donde el 89% recibió manejo del dolor, logrando analgesia en el 81%. Esto nos hace reflexionar sobre el porcentaje que no recibió manejo del dolor y aquellos quienes aún recibiendo analgesia no se logró controlar el dolor al momento de su muerte. Pousset en Bélgica reportó 165 muertes de pacientes entre 1-17 años de edad donde solo el 21.8% de los casos recibió sedación continua y profunda en la fase terminal de su vida. De ahí el interés por realizar mayor investigación en esta área que permita una atención de calidad en los pacientes

El manejo del dolor y ansiedad se logró en nuestro estudio mediante combinación de midazolam/morfina y midazolam/buprenorfina sin existir diferencia en ambos grupos, siendo eficaz el manejo en todos los casos, con pacientes confortables, similar a lo reportado por Rose Drake(14) en su estudio de tipo retrospectivo donde incluyó 30 pacientes que durante la última semana de vida recibieron sedación, donde la mayoría de los niños se encontraban "siempre confortables " a "usualmente confortables".

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con un Servicio de Medicina del dolor y cuidados paliativos que se enfoca en el cuidado de pacientes en etapa terminal y que en definitiva llegan a la fase agónica por lo que es importante iniciar sedoanalgesia para control de ansiedad y dolor de manera adecuada, recibir tratamiento oportuno permitiendo así una muerte digna.

CONCLUSIONES

1.- Tanto el uso de midazolam/morfina para sedación como midazolam/buprenorfina son eficaces en pacientes en fase agónica en cuidados paliativos.

2.- El tiempo en que se logra el control del dolor y la ansiedad mediante el uso de midazolam/morfina o midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica en cuidados paliativos es muy similar no existiendo diferencia significativa.

3.- La disminución del dolor y la ansiedad mediante el uso de midazolam/morfina o midazolam/buprenorfina en pacientes en fase agónica en cuidados paliativos es eficaz en ambos grupos.

Por lo tanto no existe diferencia entre los tipos de medicamentos utilizado en ambos grupos para el control de ansiedad y dolor en el paciente pediátrico en fase agónica del Instituto Nacional de Pediatría, siendo ambos eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Garduño-E A. Generalidades. En: Garduño-Espinosa A, editor. Cuidados paliativos en pediatría. México: Trillas; 2011.p. 17.
2. Garduño EA, Ham MO, Cruz CA, Díaz GE, Reyes LC. Decisiones médicas al final de la vida de los niños. Bol Med Hosp Infant Mex 2010;67:281-292.
3. Viallard ML, Suc A, De Broca A, Bétrémieux P, Hubert P, Parat S, et al. Indication d'une sédation en phase terminale ou en fin de vie chez l'enfant: propositions a partir d'une synthèse de la littérature. Médecine Palliative 2010;9(2):80-86.
4. Comité Ético de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Aspectos éticos de la sedación en Cuidados Paliativos. Boletín Oncológico 2003; 21(2): 1-7.
5. Agenda de Salud 2012. En: Ley General de Salud. TITULO OCTAVO BIS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS A LOS ENFERMOS EN SITUACION TERMINAL. Capítulo II, Artículo 166 BIS-8, Artículo 166 BIS-9. Capítulo IV, Artículo 166 Bis-16, Artículo 166 BIS-21. México: ISEF; 2012. p. 47-49.
6. Alonso BA y Fernández BJ. Sedación paliativa. FMC (Terapéutica en APS) 2008;15(10):678-87
7. Materstvedt LJ, Bosshard G. Deep and continuous palliative sedation (terminal sedation): clinical-ethical and philosophical aspects. The Lancet Oncology 2009;10:622-627.
8. Kuhlen M, Schneider K, Richter U, Borkhardt A, Janssen G. Palliative Sedation in 2 Children with Terminal Cancer – an Effective Treatment of Last Resort in a Home Care Setting. Klinische Pädiatrie 2011;223: 374–375.
9. Murillo GG. Escalas de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos y el caso de la "escala de Ramsay" en su versión al español. Revista Electrónica de PortalesMedicos.com-<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3306/1/Escalas-de-sedacion-en-la-Unidad-de-Cuidados-Intensivos-y-el-caso-de-la-escala-de-Ramsay-en-su-version-al-espanol.html> 2011:1-5.

10. Porta-Sales J. Sedación paliativa. En: Porta-Sales J, Gómez-Batiste Alentorn X, Tuca-Rodríguez A, editores. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Primera ed. Madrid: Arán; 2005. p. 259-263.
11. Juth N, Lindblad A, Lynøe N, Sjöstrand M, Helgesson G. European Association for Palliative Care (EAPC) framework for palliative sedation: an ethical discussion. *BMC Palliative Care* 2010;9(20):1-5.
12. Kiman R, Wuiloud AC, Requena ML. End of life care sedation for children. *Curr Opin Support and Palliat Care* 2011;5(3):285–290.
13. Drake R, Frost J, Collins JJ. The Symptoms of Dying Children. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(1):594-603.
14. Pousset G, Bilsen J, Cohen J, Mortier F, Deliens L. Continuous Deep Sedation at the End of Life of Children in Flanders, Belgium. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(2):449-55.
15. Postovsky S, Moaed B, Krivoy E, Ofir R, Ben Arush MW. Practice of palliative sedation in children with brain tumors and sarcomas at the end of life. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24(6):409–415.
16. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Doyon S. Toxicity of buprenorphine overdoses in children. *Pediatrics* 2008;121(4):782-786.
17. García RC, Caprotta G, De Castro MF, Germ RM, Lagomarsino E. Analgesia y sedación en procedimientos pediátricos. Parte 2: Requerimientos y medicación. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(6):524-532.
18. López-Castilla JD, Soult-Rubio JA. Analgesia y sedación en pediatría. *Pediatría Integral.* 2006;10(4):267-276.
19. Friedrichsdorf SJ, Kang TI. The Management of Pain in Children with Life-limiting Illnesses. *Pediatr Clin N Am* 2007;54(5):645-672.
20. Wu CL. Dolor agudo postoperatorio. En: Miller RD, Fleisher LA, Johns RA, Savarese JJ, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller anesthesia*. 6a ed. Madrid: ELSEVIER; 2005. p. 2732-2733

21. Paladino MA. Opioides. En: Aldrete JA, Guevara LU, Capmourteres EM, editores. Texto de anestesiología teórico-práctica. 2ª ed. México: Manual Moderno; 2004. P. 281-282.
22. Hernández SJ, Tenopala VS. Analgesia posoperatoria. En: Aldrete JA, Guevara LU, Capmourteres EM, editores. Texto de anestesiología teórico-práctica. 2ª ed. México: Manual Moderno; 2004. P.457
23. Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. Drug and Alcohol Dependence. 2003;70:S59-S77.
24. Soto NM. Buprenorfina en el manejo de dolor por cáncer. Rev Colomb Cancerol. 2009;13(2):99-104
25. Reisine T, Pasternak G. Analgesicos opioides y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9a. ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 1996. p. 565,572
26. Barrett DA, Simpson J, Rutter N, Kurihara-Bergstrom T, Shaw PN, Davis SS. The pharmacokinetics and physiological effects of buprenorphine infusion in premature neonates. Br J clin Pharmacol 1993;36:215-219
27. Lubenow TR, Ivankovich AD, Barkin RL. Management of acute postoperative pain. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Clinical Anesthesia. 5a ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. P. 1417-1418
28. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD . Anestésicos intravenosos no opioides. En: Miller RD, Fleisher LA, Johns RA, Savarese JJ, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller anesthesia. (Vol. 1) 6a ed. Madrid: ELSEVIER; 2005. p. 342
29. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: Considerations for Pain Management. J Pain Symptom Manage. 2005;29(3):297-326.
30. Chamorro C, Martínez MJL, Barrientos R. Monitorización de la sedación. Med Intensiva. 2008;32 Supl 1:45-52.

ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA) EMPLEADA EN MAYORES DE 6 AÑOS



ANEXO 2. ESCALA OBSERVACIONAL LLANTO PARA VALORACION DE DOLOR EN EDAD PREESCOLAR

Tabla 1 Se muestra la escala observacional LLANTO en la que el personal sanitario tiene que escoger en cada uno de los cinco parámetros que situación se corresponde a la del paciente, asignando a cada parámetro con valores de 0 a 2, de tal modo que la puntuación total oscilará entre la mínima 0 (ausencia de dolor o no dolor) y la máxima 10 (dolor máximo posible) la puntuación permite distinguir tres niveles de dolor: leve (puntuaciones de 1 a 3), moderado (4 a 6) e intenso (7 a 10)

Parámetro	0	1	2
Llanto	No llora	Consolable o intermitente	Inconsolable o continuo
Actitud	Tranquilo o dormido	Expectante o intranquilo	Agitado o histérico
Normorrespiración	Regular o pausada	Taquipneico	Irregular
Tono postural	Relajado	Indiferente	Contraído
Observación facial	Contento o dormido	Serio	Triste

ANEXO 3. Escala de Sedación de Ramsay

Nivel	Características
1	Paciente ansioso, agitado
2	Paciente cooperador, orientado y ranquilo
3	Paciente dormido con respuesta a las ordenes
4	Paciente dormido con breve respuesta a la luz y sonido
5	Paciente dormido con solo espuesta al dolor
6	Paciente sin respuesta