

## Original

# Comparación de ketamina-midazolam con propofol-midazolam para sedación y analgesia en pediatría

I. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, C. REY GALÁN, A. MEDINA VILLANUEVA, A. CONCHA TORRE, S. MENÉNDEZ CUERVO, M. MATEO MARTÍNEZ

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad entre dos protocolos para sedoanalgesia pediátrica, ketamina-midazolam (K/M) versus propofol-midazolam (P/M).

**Métodos:** Estudio prospectivo en pacientes de 4 a 14 años a los que se realizaban técnicas agresivas, recibiendo aleatoriamente ketamina (0,5 mg/kg) más midazolam (0,1 mg/kg) i.v. (n=14) o propofol (2 mg/kg) más midazolam (0,1 mg/kg) i.v. (n=12). La valoración de la eficacia se realizó por escalas de puntuación del dolor y la valoración de la seguridad por los efectos secundarios. En el grupo K/M se realizaron 10 quimioterapias intratecales (QI), 1 endoscopia digestiva (ED), 1 cura de quemaduras (Q), 1 canalización de vía central y un sondaje vesical. En el grupo P/M se realizaron 10 QI, 1 ED, y 1 Q.

**Resultados:** No existieron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, peso y tiempos de duración de técnica y sedación entre ambos grupos. En los dos grupos se realizaron todas las técnicas alcanzando una sedación adecuada sin existir diferencias estadísticamente significativas en el nivel de sedación de Miller. En las escalas del dolor la mayoría de los niños escogieron caras de máximo confort. Los efectos secundarios se resumen en la siguiente tabla:

Efecto secundario	K/M	P/M	p
Depresión respiratoria leve	4	10	0,008
Nistagmus	11	1	0,000
Visión doble	8	0	0,001
Sialorrea	4	0	0,044
Bradicardia-hipotensión	1	3	No significativo
Hipo	3	2	No significativo

**Conclusiones:** K/M y P/M son igualmente eficaces para la sedoanalgesia pediátrica. La depresión respiratoria leve es más frecuente en el grupo P/M. El nistagmus, la visión doble y la sialorrea son más comunes en el grupo K/M.

**Palabras clave:** Sedación; Analgesia; Midazolam; Ketamina; Propofol.

### COMPARISON OF KETAMINE-MIDAZOLAM WITH PROPOFOL-MIDAZOLAM FOR SEDATION AND ANALGESIA IN PEDIATRIC MEDICINE

#### ABSTRACT

**Objective:** To compare efficacy and safety between two protocols for pediatric sedation-analgesia, ketamine-midazolam (K/M) versus propofol-midazolam (P/M).

**Methods:** Retrospective study in 4 to 14 years aged patients that need sedation and analgesia for invasive procedures. Patients were randomized to receive intravenous ketamine (0,5 mg/kg) plus midazolam (0,1 mg/kg) (n = 14) or propofol (2 mg/kg) plus midazolam (0,1 mg/kg) (n = 12). Distress scores were used as a measure of efficacy and adverse effects were used as a measure of safety. In K/M group, 10 intrathecal chemotherapy (IC), 1 intestinal endoscopy (IE), 1 burn treatment (BT), 1 central venous canalization and 1 urinary catheterization were

Premio a la mejor comunicación oral en la Reunión Científica de la SCCALP celebrada en Oviedo los días 15 y 16 de octubre de 1999

Correspondencia: C. Rey Galán. Unidad de C. I. Pediátricos. Hospital Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo.

Recibido: Enero 2000 Aceptado: Enero 2000

performed. In P/M group, 10 IC, 1 IE and 1 BT were performed.

**Results:** There were no differences between groups for age, sex, weight and length of procedure and sedation. All patients were effectively sedated without difference in sedation Miller level. Majority of children chose comfort faces. The adverse effects are shown in the next table:

Adverse effect	K/M	P/M	P
Light respiratory depression	4	10	0,008
Nystagmus	11	1	0,000
Double vision	8	0	0,001
Sialagogue	4	0	0,044
Bradycardia-hypotension	1	3	No significant
Hiccup	3	2	No significant

**Conclusions:** Both protocols (K/M and P/M) are effective in pediatric sedation-analgesia. Light respiratory depression is more frequent with P/M. Nystagmus, double vision and sialagogue are more frequent with K/M.

**Key words:** Sedation; Analgesia; Midazolam; Ketamine; Propofol.

## INTRODUCCIÓN

El dolor en el niño ha sido durante mucho tiempo poco reconocido y frecuentemente infravalorado, tanto por personal facultativo como por enfermería basándose en mitos como que el niño no sentía dolor y si lo sentía no era capaz de recordarlo. Este falso axioma, unido a la imposibilidad del pequeño para manifestar la magnitud de su dolor y la escasa capacidad del personal médico para interpretarlo ha conducido a que los pacientes pediátricos recibiesen menor analgesia durante la realización de técnicas cruentas en relación con los adultos<sup>(1, 2)</sup>. Hay una serie de procedimientos invasivos, diagnósticos y/o terapéuticos, que precisan de una correcta sedoanalgesia para conseguir alivio del dolor y la ansiedad del niño, minimizar la respuesta psicológica negativa y garantizar la realización de la técnica<sup>(3-5)</sup>.

El propósito de nuestro trabajo ha sido comparar la eficacia y seguridad de dos protocolos para sedación y analgesia en pediatría, ketamina/midazolam (K/M) versus propofol/midazolam (P/M).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron de forma prospectiva y observacional los pacientes que ingresaban en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Central de Asturias para realización de procedimientos invasivos que precisaban sedoanalgesia, en el periodo comprendido entre abril y septiembre de 1999.

Se seleccionaron los pacientes mayores o iguales a 4 años para poder realizar valoración del dolor según un método subjetivo, la escala de las 9 caras (Figura 1)<sup>(6, 7)</sup>.

Los pacientes se dividieron en dos grupos según el protocolo utilizado:

- Protocolo K/M: administración de midazolam i.v. (0,1 mg/kg) y ketamina i.v. (0,5 mg/kg)<sup>(8-10)</sup>. Si el paciente manifiesta dolor o agitación se administra nueva dosis de ambos fármacos cada tres minutos.

- Protocolo P/M: administración de midazolam i.v. (0,1 mg/kg) y propofol i.v. (2 mg/kg)<sup>(11, 12)</sup>. Si el paciente manifiesta dolor o agitación se administran nuevas dosis de ambos fármacos cada tres minutos.

En todos los casos la vía utilizada fue la endovenosa. Se establecieron como dosis máximas: 5 mg de midazolam, 50 mg de ketamina y 50 mg de propofol.

Para la realización de este estudio se preparó una hoja de recogida de datos en la que se anotaba edad, sexo, peso, diagnóstico, técnica, alergias, hora de comienzo y hora de fin de técnica y sedación, así como las dosis de fármacos administradas. Durante la sedación y periódicamente cada 5 minutos, y en tiempos intermedios si se presentaba algún tipo de incidencia se recogía:

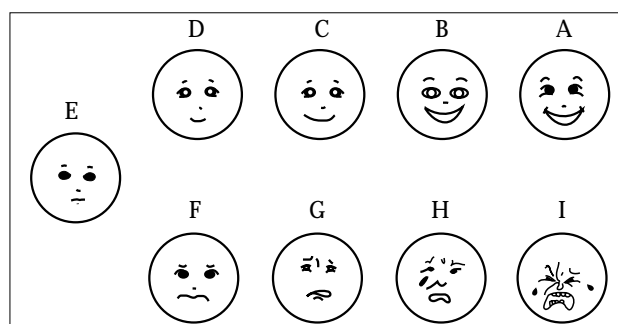


Figura 1. Escala de las nueve caras de McGrath.

TABLA I. ESCALA DE SEDACIÓN DE MILLER

Variabes	T1	T2	p
Nivel 0: Agitado.			
Nivel 1: Cooperador y despierto.			
Nivel 2: Dormido. Abre los ojos con ruido ambiental.			
Nivel 3: Dormido. Abre los ojos si se le llama.			
Nivel 4: Dormido. Abre los ojos con estímulos físicos.			
Nivel 5: Dormido. No abre los ojos. Se mueve con estímulos físicos.			
Nivel 6: Inconsciente y sin respuesta.			

TABLA II. DATOS DE LOS PACIENTES

	KM	P/M	p
Edad	94 ± 41	83 ± 38	NS
Sexo	10 V	7 V	NS
Peso	34 ± 15	30 ± 14	NS
Tiempo de técnica	13 ± 6	14 8	NS
Tiempo de sedación	35 ± 19	40 ± 16	NS

NS: no significativo.

- Parámetros objetivos: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), tensión arterial sistólica y diastólica (TAS y TAD), saturación transcutánea de oxígeno (Sat Tc O<sub>2</sub>), necesidades de oxígeno y efectos secundarios, si se presentaban.

- Parámetros subjetivos: para valoración de la sedación se utilizó la escala de sedación de Miller (Tabla I).

El método de autovaloración del dolor que hemos empleado es la escala de las 9 caras, en donde las expresiones faciales van desde la sonrisa al llanto desconsolado (Figura 1). Se solicita al niño, una vez que se despierta, que se identifique con la cara que representa el dolor que padeció.

La valoración de la eficacia se realizó:

- de la analgesia: por la escala de dibujos faciales;
- de la sedación: por la escala de Miller.

La valoración de la seguridad se realizó por los efectos secundarios.

El equipamiento para monitorización y vigilancia durante la sedación incluye: una fuente de oxígeno, una fuente de aspiración, monitor de FC y FR, un pulsioxímetro, un monitor de tensión arterial no invasiva y un carro de emergencia accesible de forma inmediata<sup>(13, 14)</sup>.

Los padres eran informados previamente sobre los posibles riesgos derivados de la técnica y de la sedación firmando el consentimiento informado.

Los datos se expresan como media y desviación estándar salvo otra indicación. Para las comparaciones de variables cuantitativas se utilizó el test de ANOVA. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Un valor de p igual o inferior a 0,05 se consideró indicativo de significación estadística.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 26 pacientes, 14 del grupo K/M y 12 del grupo P/M. La edad media fue de 89,3 ± 39,3 meses.

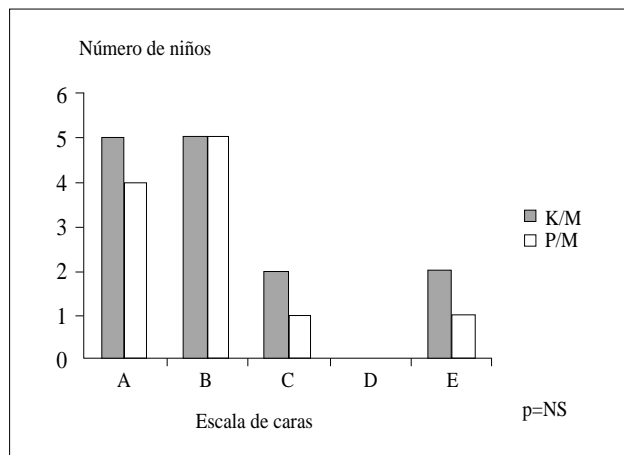
Los procedimientos realizados en los pacientes sometidos al estudio fueron en 20 casos (10 del grupo K/M y 10 del P/M) punción lumbar para quimioterapia intratecal, en 2 pacientes ( uno del grupo K/M y uno del grupo P/M) endoscopia digestiva con toma de biopsia intestinal, en 2 pacientes ( uno de cada grupo) curas de quemaduras, una canalización de vía central y un sondaje vesical en paciente con espasmo uretral (ambos casos del grupo K/M).

Al analizar los datos de estos pacientes hemos visto que no existen diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, peso y tiempos de duración de técnica y de sedación entre ambos grupos. (Tabla II).

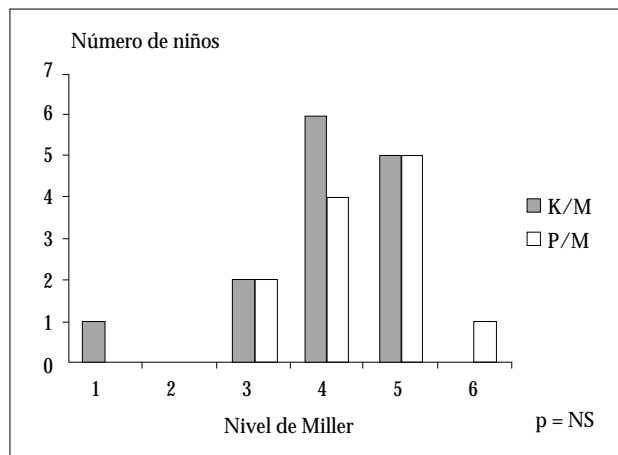
En los sistemas de puntuación del dolor (escala de dibujos faciales de A a I), no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos K/M y P/M; la mayoría de los niños eligieron las caras de máximo confort como se puede ver en la figura 2.

El nivel de sedación fue valorado por la escala de Miller cada 5 minutos y en tiempos intermedios si se presentaba alguna incidencia. En ambos grupos se realizaron todas las técnicas satisfactoriamente alcanzando una sedación adecuada, sin diferencia estadísticamente significativa en el nivel de Miller alcanzado a los 5 minutos de comenzar la sedación; sin embargo se observa una tendencia a alcanzar niveles mayores de sedación, es decir sedaciones más profundas en el grupo del P/M como se puede ver en la figura 3.

La valoración de la seguridad se realizó por los efectos



**Figura 2.** Valoración del dolor mediante escala de caras. K/M: grupo ketamina-midazolam. P/M: grupo propofol midazolam.



**Figura 3.** Nivel de sedación de Miller a los 5 minutos. K/M: grupo ketamina-midazolam. P/M: grupo propofol midazolam.

secundarios. Aparecieron efectos secundarios en el 92 % de los pacientes estudiados; aunque es una cifra un poco alarmante es preciso señalar que hemos sido muy estrictos valorando los efectos secundarios y consideramos como tales el mínimo nistagmus, hipo, sialorrea, ...

Los efectos secundarios que aparecieron se representan en la tabla III.

La depresión respiratoria que hemos observado, ha sido de tipo leve y consistía en un descenso de la Sat Tc O<sub>2</sub> por debajo del 90% que remontaba con maniobras de apertura de la vía aérea y administración de oxígeno en gafas nasales. Sólo se utilizaba oxigenoterapia si la saturación era menor del 90%. En ningún caso fue preciso intubación, ni siquiera ventilación con bolsa autoinflable. La depresión respiratoria se asocia al grupo del P/M con mayor frecuencia, (p = 0,000). El nistagmus, la visión doble y la sialorrea son efectos secundarios que se presentan con mayor frecuencia en el grupo de la K/M, con diferencia estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

La sedoanalgesia en pacientes pediátricos subsidiarios de técnicas de exploración diagnósticas o terapéuticas, adolece de una estrategia medicamentosa adecuada, ya que las pautas empleadas habitualmente presentan respuestas inconstantes, gran variedad de acción e importantes efectos

secundarios<sup>(4, 3)</sup>. La respuesta a los agentes sedantes y analgésicos se ve mediada por factores relativos a los fármacos, los pacientes y los procedimientos realizados.

Los grupos de pacientes que hemos estudiado en este trabajo son homogéneos, pues no existen diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y peso entre los pacientes de ambos protocolos, con ello quedan eliminados factores que podrían interferir en los resultados obtenidos.

En los tiempos de duración de la técnica y de la sedación tampoco ha habido diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos; sin embargo hemos apreciado tiempos más prolongados de sedación con el grupo P/M (40 ± 16 minutos) que con el grupo K/M (35 ± 19 minutos), pese a ser el propofol un fármaco de inicio y recuperación de la acción muy rápido<sup>(11)</sup>. Probablemente esta prolongación inesperada de la sedación esté en relación con el empleo de dosis altas de propofol. Por este motivo, consideramos oportuno ampliar el estudio con un nuevo grupo utilizando dosis menores de propofol.

Creemos que con ambos protocolos ningún niño ha presentado dolor durante el procedimiento invasivo al que se le ha sometido, pues la mayoría han escogido las caras de máximo confort. Los profesionales que realizaron las técnicas han manifestado encontrar buenas condiciones de trabajo al anular el dolor y la ansiedad de los niños y conseguir una buena inmovilización de los mismos. Así mismo los padres también valoran positivamente la sedoanalgesia realizada para evitar experiencias desagradables en sus hijos.

TABLA III. EFECTOS SECUNDARIOS

Efecto secundario	K/M	P/M	p
Depresión respiratoria	4	10	0,008
Nistagmus	11	1	0,000
Visión doble	8	0	0,001
Sialorrea	4	0	0,044
Bradicardia-hipotensión	1	3	NS
Hipo	3	2	NS

El nivel de sedación de Miller a los 5 minutos de comenzar la sedación fue mayor (sedación más profunda), en el grupo P/M, éste hallazgo, junto con la asociación de la depresión respiratoria con este mismo grupo, pueden de nuevo estar en relación con dosis altas utilizadas de propofol respecto a las utilizadas de ketamina.

Existen estudios de la eficacia de los fármacos sedantes y analgésicos por otras vías diferentes de la intravenosa, como son la vía rectal y la nasal, sobre todo en procedimientos no cruentos pero que precisan inmovilización (realización de tomografía axial computerizada, resonancia nuclear magnética...)<sup>(15)</sup>. Para nosotros, dado que todas las técnicas realizadas fueron invasivas, la vía intravenosa fue la de elección, por ser la de efectos más rápidos y previsible, además de poder utilizarla en caso de presentarse complicaciones.

No hemos analizado si existe relación de los procedimientos invasivos realizados con los efectos secundarios hallados ya que el 77 % de las técnicas (20 de 26 pacientes), fueron de un solo tipo (punción lumbar para quimioterapia intratecal). Será necesario mayor número de pacientes y más variedad de técnicas para realizar dicho análisis.

En nuestra experiencia K/M y P/M son igualmente eficaces para la sedoanalgesia pediátrica. La depresión respiratoria leve es más frecuente en el grupo P/M, por lo que hemos planteado un nuevo grupo de estudio con una dosis inferior de propofol (1 mg/kg). El nistagmus, la visión doble y la sialorrea son más frecuentes en el grupo K/M.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valdivieso Serna A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (I): detección y valoración. *An Esp Ped* 1998; **48**: 81-88.
2. Abu-Saad HH. Pain assessment and management in children: a state of the art. *Dolor* 1997; **12**: 45-46.
3. Murphy MS. Sedation for invasive procedures in paediatrics. *Arch Dis Child* 1997; **77**: 281-286.
4. Riaño I, Mayoral B, Solís G, Orejas G, Málaga S. Opinión de los pediatras sobre la sedación en los niños. *An Esp Pediat* 1999; **51**: 230-234.
5. Villacián MJ, Fernández I, Bousoño C, Rey C, Medina JA, Concha JA. Sedación y analgesia en niños para la realización de técnicas digestivas. *An Esp Ped* 1999; **supl 126**: 60.
6. Terndrup Thomas E. Pediatric Pain Control. *Ann Em Med* 1996; **27**: 466-470.
7. Beyer Judith E, Wells N. The assessment of pain in children. *Ped Clin North Am* 1989; **36**: 837-854.
8. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; **56**: 119-136.
9. Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM. Comparison of fentanyl/midazolam with ketamine/midazolam for pediatric orthopedic emergencies. *Pediatrics* 1998; **102**: 956-963.
10. Parker RI, Mahan RA, Giugliano D, Parker MM. Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children. *Pediatrics* 1999; **99**: 427-431.
11. Fisher DM. Propofol in pediatrics. *Anesthesiology* 1994; **80**: 2-5.
12. Hertzog JH, Campbell JK, Dalton Hs, Hauser GJ. Propofol anesthesia for invasive procedures in ambulatory and hospitalized children: experience in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatrics* 1999; **103**: 657.
13. Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of Pediatric patients and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992; **89**: 1110-1115.
14. Gross JB et al. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 1996; **84**: 459-471.
15. Lonon A, Reddy VG. Nasal midazolam and ketamine for paediatric sedation during computerised tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; **38**: 259-261.