



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

^a Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISCIII, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agdl@telefonica.net (A. García-de-Lorenzo).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.05.005>

0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Metadona como fármaco de rescate para el control de la sedoanalgesia difícil en pacientes con SDRA asociado a infección por SARS-CoV-2



Methadone as a rescue drug for difficult-to-sedate critically ill patients suffering from ARDS related to SARS-CoV-2 infection

Sr. Editor:

La administración de sedantes y opiáceos (SED-OPI) de forma prolongada, en especial a los pacientes ventilados por SDRA asociado a SARS-CoV-2, en los que se han descrito requerimientos elevados de estos fármacos¹, se asocia frecuentemente a fenómenos de tolerancia y dependencia. Un síndrome de privación puede ocurrir al disminuir la dosis, impidiendo o retrasando el inicio de las desconexiones de la ventilación mecánica (VM)^{2,3}.

El concepto «sedación difícil» (SAD) engloba estos problemas y se han recomendado estrategias para su manejo, como la sedación secuencial, con rotación de SED-OPI, o la administración de alfa2-agonistas y/o de antipsicóticos^{4,5}. En estas estrategias no se suele contemplar la administración de metadona, probablemente porque, a diferencia de la población infantil, es un fármaco muy poco usado en pacientes críticos adultos^{6,7}. La metadona es un opiáceo de vida media larga, está disponible en solución para su administración enteral, con alta biodisponibilidad, y bloquea los receptores NMDA, cuya activación está muy implicada en el desarrollo de la tolerancia e hiperalgesia^{8,9}.

Este estudio de cohorte, retrospectivo y observacional, tiene como objetivo describir la experiencia con el empleo de metadona para el control de la SAD, en pacientes ventilados por SDRA secundario a COVID-19 en los que se ha fracasado con el uso de los fármacos habituales, e ingresados entre marzo y mayo del 2020. Con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica hospitalario se revisaron los registros médicos, analizando los pacientes que recibieron metadona durante al menos 48 h para control de la SAD. Se consideró SAD la imposibilidad del descenso de la dosis de SED-OPI para iniciar desconexiones de la VM, o presentar una escala RASS > 1 a pesar de SED-OPI a dosis

altas⁴ y/o la presencia de dolor no controlado con opiáceos habituales.

Se recogió información de datos demográficos y clínicos (tabla 1), duración y dosis acumulada de SED-OPI al inicio del tratamiento, y de 5 días antes y hasta 5 días después del inicio de la administración. La dosis de opiáceos se expresa en mg de morfina intravenosa, convirtiendo la dosis equianalgésica de la siguiente forma: 100 µg fentanilo = 100 µg remifentanilo = 10 mg morfina intravenosa. Se analizaron los registros de enfermería de las escalas RASS, escala visual numérica o ESCID, y los efectos secundarios producidos por la metadona. La metadona se administró en forma de solución enteral al 1% preparada por el Servicio de Farmacia. La decisión de emplear la metadona fue tomada por el médico responsable del paciente una vez fracasada la estrategia habitual.

Las variables cualitativas fueron analizadas mediante el test de Chi-cuadrado o exacto de Fisher y las cuantitativas mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Durante el periodo de estudio, 92 pacientes requirieron VM por SDRA secundario a infección por SARS-CoV-2. Catorce recibieron al menos una dosis de metadona, de los cuales 13 cumplieron los requisitos del estudio. La metadona se inició tras 46 ± 16 días de VM y de administración de SED-OPI, con un rango de 21 a 66 días. La dosis inicial diaria fue de 45 ± 23 mg repartidas en 2-3 dosis; posteriormente fue ajustada entre 0,1 a 0,4 mg/kg, cada 8 o 12 h, dependiendo de la respuesta.

En 9 pacientes se indicó la metadona ante la imposibilidad de disminuir la dosis de SED-OPI de cara al inicio de las desconexiones de la VM o por presentar una puntuación en la escala RASS > 1 a pesar de dosis altas de SED-OPI. Además de propofol, 6 estaban recibiendo alfa2-agonistas, 4 midazolam en infusión y 5 cisatracurio. En 4 pacientes el tratamiento se indicó por dolor no controlado por tolerancia a dosis altas de opiáceos y a pesar del empleo de analgesia multimodal.

En 11 de 13 pacientes (85%) se mejoró la calidad de la sedoanalgesia, consiguiéndose valores -2 y 0 en la escala RASS, el control del dolor, con escala visual numérica < 4, y se pudo disminuir la dosis de los fármacos usados para la adaptación a la VM (fig. 1), progresando en la desconexión del ventilador. Tras 5 días de tratamiento, en 11 pacientes se pudieron suspender los opiáceos convencionales y en 2 se disminuyó la dosis en un 64%. En 5 de 9 pacientes la dosis de propofol se redujo un 68 ± 26% y en 3 de 4 el midazolam en un 51 ± 31%. Además, se pudo suspender el cisatracurio en

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes. Duración y dosis acumulada de sedantes-opiáceos y bloqueantes neuromusculares al inicio del tratamiento con metadona

	Media ± DE	Rango
Varón, n (%)	12 (92)	
Edad, años	64 ± 8	48-75
APACHE II	17 ± 3	13-23
Peso, kg	88 ± 14	65-120
Mortalidad UCI, n (%)	3 (23)	
Día 0. Inicio de metadona		
Días de VM y SA	46 ± 16	22-66
Días de infusión continua opiáceos	41 ± 12	24-56
Dosis de opiáceos acumulada, mg&	11.145 ± 6.503	2.981-24.434
Días de infusión continua midazolam	19 ± 14	2-54
Dosis de midazolam acumulada, mg	2.420 ± 1.815	89-6.720
Días de infusión continua propofol	28 ± 15	8-54
Dosis de propofol acumulada, mg	121.250 ± 75.410	30.776-270.864
Días de infusión continua BNM	16 ± 8	2-33

BNM: bloqueantes neuromusculares; DE: desviación estándar; SA: sedantes y analgésicos; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica; &: dosis en mg de morfina intravenosa.

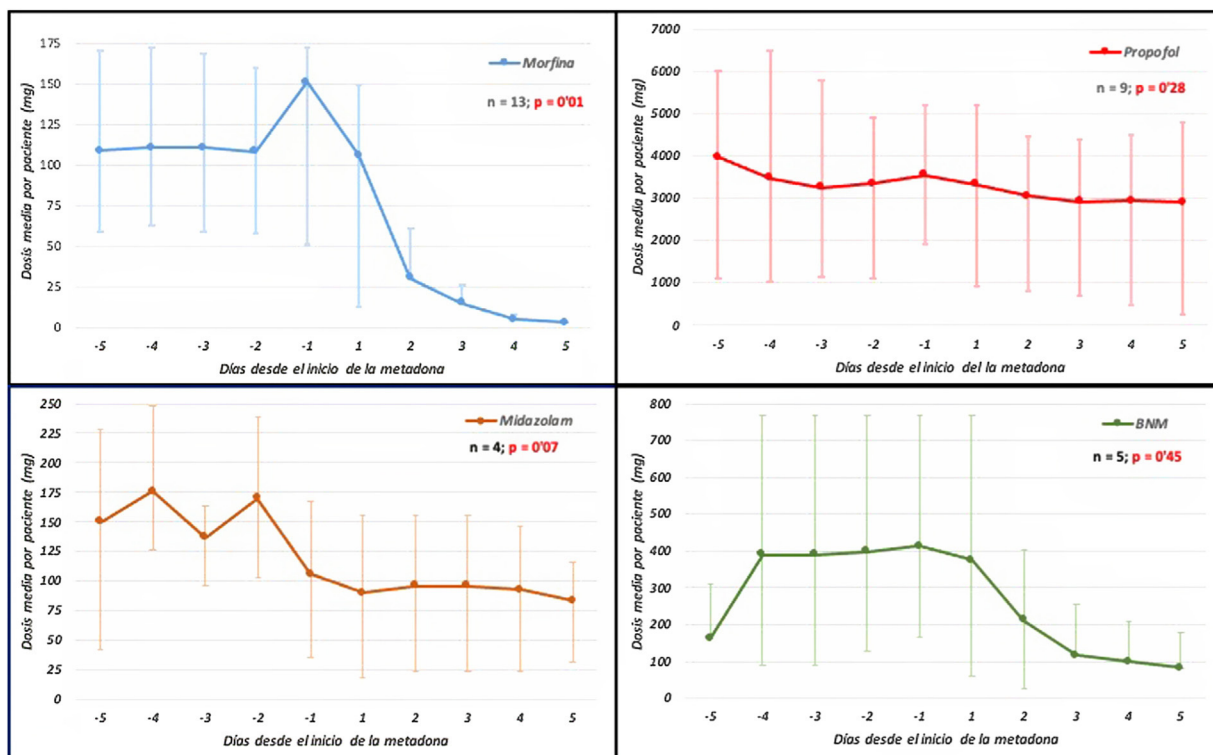


Figura 1 Dosis de sedantes, opiáceos y bloqueantes neuromusculares, desde el día –5 del inicio de metadona al día +5 de tratamiento. Dosis expresadas en mediana y rango intercuartílico (IQR25-75). Análisis estadístico entre las dosis acumuladas en los 5 días previos con las acumuladas en los 5 días postratamiento.

3 pacientes, y en los otros 2, aunque persistió su necesidad, impidiendo el progreso en la desconexión de la VM, en uno pudo disminuirse la dosis de cisatracurio un 50% y en otro la de midazolam un 56%.

Nuestro estudio aporta la utilidad de la metadona para el control de la SAD refractaria al tratamiento con otros fármacos durante la sedación prolongada de pacientes con SDRA. Aunque algunos autores no recomiendan

el uso de la metadona en el paciente crítico por sus potenciales efectos secundarios¹⁰, en nuestro estudio no hemos encontrado complicaciones relevantes. Tres pacientes presentaron hipotensión puntual con la primera dosis de metadona, probablemente debido a su rápida absorción. Con la dosis empleada en nuestros pacientes no se objetivaron prolongaciones del QT ni cuadros serotoninérgicos. La dosis empleada puede servir como una orientación de uso,

pero no podemos recomendar una dosis de administración por la variabilidad de la respuesta, que depende del soporte ventilatorio de ese momento, del tiempo y de la dosis administrada de otros opiáceos, tanto acumulada como la que se esté administrando al inicio del fármaco, así como de la integridad de la absorción intestinal, del metabolismo hepático y de la posibilidad de interacciones a nivel del P450. Para minimizar la aparición de complicaciones es prudente no superar una dosis diaria de 100 mg y evitar su uso en pacientes tratados con fármacos que puedan prolongar el QT o predisponer a un cuadro serotoninérgico.

En conclusión, por los hallazgos obtenidos en este estudio, pensamos que la metadona es un fármaco a considerar en el abordaje de cuadros de SAD secundaria a la administración de dosis altas y prolongadas de fármacos SED-OPI durante la VM de los pacientes con SDRA.

Conflicto de intereses

Los Dres. Chamorro-Jambrina, Alcántara-Carmona y Romera-Ortega declaran haber recibido honorarios de Orion-Pharma por charlas y conferencias científicas. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hanidziar D, Bittner EA. Sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients: Challenges and special considerations. *Anesth Analg.* 2020;131:e40–1.
2. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998;26:676–84.
3. Gil Castillejos D, Rubio ML, Ferre C, de Gracia MÁ, Bodí M, Sandiumenge A. Impact of difficult sedation on the management

- and outcome of critically ill patients. *Nurs Crit Care.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/nicc.12558>. En prensa.
4. Chamorro C, Romera MA, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. [Control strategies for difficult sedation] Spanish. *Med Intensiva.* 2008;32(Spec No. 1):31–7.
 5. Alcántara Carmona S, García Sánchez M. Manejo del paciente con sedación difícil en el ámbito de la Medicina Intensiva. *Med Intensiva.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2019.12.018>. En prensa.
 6. Sneyers B, Duceppe MA, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A, et al. Strategies for the prevention and treatment of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *Drugs.* 2020;80:1211–33.
 7. García-Sánchez M, Caballero-López J, Ceniceros-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romera-Ortega MA, Pardo-Rey C, et al. Management of analgesia, sedation and delirium in Spanish Intensive Care Units: A national two-part survey. *Med Intensiva.* 2019;43:225–33.
 8. Elefritz JL, Murphy CV, Papadimos TJ, Lyaker MR. Methadone analgesia in the critically ill. *J Crit Care.* 2016;34:84–8.
 9. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid tolerance in critical illness. *N Engl J Med.* 2019;380:365–78.
 10. Jones GM. Methadone in the critically ill—An unlikely player in intensive care medicine. *J Crit Care.* 2016;34:162.

R. Fernández-Tobar, C. Chamorro-Jambrina*, M. Pérez-Torres, B. Castiñeiras-Amor, S. Alcántara-Carmona y M.A. Romera-Ortega

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: carlos.chamorro@salud.madrid.org (C. Chamorro-Jambrina).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.05.003>
 0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Impacto de la pandemia COVID-19 sobre la tasa de ingresos por infecciones respiratorias en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos



Impact of the COVID-19 pandemic on admissions for respiratory infections in the Pediatric Intensive Care Unit

Sr. Editor:

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) son una causa común de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en niños y un motivo de ingreso frecuente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El virus respiratorio sincitial (VRS), agente etiológico principal de la bronquiolitis aguda y neumonía en niños menores de dos años, tiene un patrón epidemiológico estacional muy característico, con

picos de máxima incidencia durante los meses de noviembre y febrero¹. Aunque las ITRI tienen una evolución habitualmente benigna, en ocasiones pueden cursar de forma más grave, precisando ingreso en UCIP un 10-20% de niños hospitalizados por ITRI².

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19), declarada pandemia mundial en marzo del 2020, es causante de IRA grave en adultos, sin embargo, afecta en menor proporción a niños, provocando generalmente cuadros más leves. La pandemia COVID-19 ha generado gran presión asistencial y ha modificado la epidemiología de otras causas de hospitalización en niños y adultos^{3,4}.

Presentamos un estudio observacional, retrospectivo, donde analizamos la epidemiología de los ingresos por IRA secundaria a ITRI en una UCIP durante la pandemia por COVID-19 (1 marzo del 2020 a 15 febrero del 2021), en comparación con cuatro temporadas epidémicas anteriores (1 septiembre del 2016 a 29 febrero del 2020), período pre-pandemia. Se trata de una UCIP mixta, pediátrica y neonatal,