

Impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Pedro Taffarel^a, Jesica Widmer^a, Ángeles Fiore^a, Ana P. Rodríguez^a, Claudia Meregalli^a, Facundo Jorro Barón^{a,b}

RESUMEN

Introducción. La adecuada sedación y analgesia es fundamental en el tratamiento de pacientes que requieren asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Se recomienda la utilización de protocolos y su monitoreo; son dispares los resultados reportados sobre adhesión e impacto.

Objetivos. Evaluar el impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia sobre el uso de benzodiazepinas, opioides y evolución en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), en pacientes que requieren AVM mayor a 72 horas.

Métodos. Estudio tipo antes-después, no controlado, en la UCIP de un hospital pediátrico. Se desarrolló en 3 etapas: preintervención de diagnóstico situacional (de abril a septiembre de 2019), intervención y posintervención de implementación del protocolo de sedoanalgesia, educación sobre uso y monitorización de adherencia y su impacto (de octubre de 2019 a octubre de 2021).

Resultados. Ingresaron al estudio 99 y 92 pacientes en las etapas pre- y posintervención, respectivamente. Presentaron mayor gravedad, menor edad y peso en el período preintervención. En la comparación de grupos, luego de ajustar por gravedad y edad, en la etapa posintervención se reportó una reducción en los días de uso de opioides en infusión continua ($6 \pm 5,2$ vs. $7,6 \pm 5,8$; $p = 0,018$) y los días de uso de benzodiazepinas en infusión continua ($3,3 \pm 3,5$ vs. $7,6 \pm 6,8$; $p = 0,001$). No se observaron diferencias significativas en los días de AVM y en los días totales de uso de benzodiazepinas.

Conclusión. La implementación de un protocolo de sedoanalgesia permitió reducir el uso de fármacos en infusión continua.

Palabras clave: protocolos clínicos; analgesia; ventilación mecánica; unidad de cuidados intensivos pediátricos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02806>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02806.eng>

Cómo citar: Taffarel P, Widmer J, Fiore Á, Rodríguez AP, et al. Impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202806.

^a Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

^b Departamento de Calidad, Seguridad del Paciente y Gestión Clínica, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 21-9-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La sedación y analgesia son componentes indispensables en el cuidado de pacientes críticos, especialmente aquellos que requieren asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Su fin persigue mitigar el dolor, la ansiedad y la agitación del paciente; inducir amnesia; optimizar el confort y la adaptación a la ventilación mecánica.¹ Las guías elaboradas por consenso de expertos recomiendan la utilización de protocolos y su monitoreo para optimizar el control de la sedoanalgesia.²⁻⁶

La adherencia a un protocolo de sedoanalgesia permitiría evitar la variabilidad en el tratamiento instaurado y, con ello, optimizarlo, evitar errores y eventos adversos. Sin embargo, se observa un bajo porcentaje de adherencia en los relevamientos realizados mediante encuestas: el 18 % en 45 UCIP a nivel nacional⁷ y el 51 % en 161 UCIP de 18 países.⁸

Sería razonable estimar que la adherencia a un protocolo de sedoanalgesia traería aparejados mejores resultados; existen a nivel pediátrico publicaciones antagónicas en este sentido.^{9,10}

OBJETIVOS

Primario. Evaluar el impacto sobre los días de internación en la UCIP en niños que hayan requerido AVM luego de la aplicación de un protocolo de sedoanalgesia, en comparación con un registro histórico.

Secundarios. Describir el impacto en los días de utilización de opioides y benzodiazepinas en infusión continua y totales, días de utilización de AVM y días de internación totales, en comparación con el registro histórico. Para poder identificar el cumplimiento con el protocolo de sedoanalgesia, evaluamos la adherencia.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio cuasiexperimental, no controlado, tipo antes-después luego de una implementación, comparado contra una cohorte histórica. Se eligió este tipo de diseño dado que el protocolo fue implementado como una mejora de la calidad y un nuevo estándar de cuidado en la UCIP.

El estudio se realizó en 3 etapas:

1. Preintervención (de abril a septiembre de 2019), destinada a realizar un diagnóstico situacional sobre los distintos indicadores mediante la recolección y análisis retrospectivo de las historias clínicas.

2. Intervención (octubre 2019), que consistió en la puesta a punto y participación activa del equipo de salud, tendiente a lograr la sistematización en el empleo diario del protocolo de sedoanalgesia.
3. Posintervención (de noviembre de 2019 a octubre de 2021), donde se monitoreó la progresión de la adherencia al protocolo mediante observación directa y/o análisis de las historias clínicas por parte de los investigadores responsables del proyecto y su impacto sobre los resultados.

Población

El estudio se efectuó en la UCIP del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). La UCIP es polivalente, nivel 1, con 11 camas, que reciben pacientes desde el mes de vida hasta los 18 años con distintas patologías, excepto cuidados posquirúrgicos cardiovasculares y postransplante.

Fueron ingresados de forma consecutiva todos los pacientes ≥ 1 mes de vida y menores de 18 años, que requirieron AVM durante más de 72 horas, durante un período de 24 meses (del 1 de noviembre de 2019 al 30 de noviembre de 2021). Se excluyeron los/as pacientes fallecidos/as, que requirieron derivación a otra institución desde la UCIP (a fin de evitar subregistro en los días de estancia en UCIP); aquellos/as a los/as que se les realizó o ya tuvieran previamente una traqueostomía, y los/as pacientes cuyo estatus neurológico imposibilitó un adecuado monitoreo de la sedoanalgesia (secuelas neurológicas, hipotonía grave, distonías, etc.). Se comparó contra una cohorte histórica (del 1 de abril de 2019 al 30 de septiembre de 2019), que cumplió los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Intervención

La versión original del protocolo de sedoanalgesia fue desarrollada por los investigadores Pedro Taffarel y Facundo Jorro Barón, sobre la base de bibliografía existente. La versión final es producto del consenso con los distintos médicos pertenecientes a la UCIP, quienes participaron en la revisión, optimización y aprobación del protocolo definitivo. Finalmente, fue expuesto a su validación por parte de los distintos efectores de salud del área.

Para una mejor organización y comprensión, el protocolo se dividió en 3 secciones:

1. Manejo inicial de los pacientes expuestos a AVM (*Material suplementario: Figura 1*).

2. Refractoriedad a la primera línea de sedoanalgesia (*Material suplementario: Figura 2*).
3. Desvinculación de la sedoanalgesia, adaptado de Amirnovin et al.¹¹ (*Material suplementario: Figura 3*).

Se buscó consenso con actores claves dentro de la UCIP, médicos/as de planta y cada guardia, jefe de residentes de terapia intensiva pediátrica, kinesiólogos/as y enfermería.

Se realizaron sesiones educativas de 45 minutos de duración, destinadas a explicar la importancia y características del protocolo de sedoanalgesia, que fueron repetidas en diferentes días y horarios; se logró un alcance mayor al 80 % del equipo de salud de la UCIP. Se expuso la evidencia sobre la implementación e impacto de protocolos de sedoanalgesia y sobre las herramientas de monitoreo. Se colocaron copias laminadas visibles del protocolo en la UCIP, las distintas escalas de sedación y analgesia, y tablas de conversión de opioides y benzodiacepinas^{12,13} (*Material suplementario*). Se incorporó a las indicaciones informatizadas un apartado a fin de registrar los rescates de sedoanalgesia. A través de un recordatorio diario, ubicado en una lista electrónica de chequeo en la atención, se reforzó el control de los puntajes de sedoanalgesia, definiendo los rangos objetivos del día.¹⁴

Muestra

El tamaño muestral se estimó sobre la base del registro histórico del servicio, con una estadía mediana de 10 días y una desviación estándar de 2,4, para los pacientes expuestos a más de 72 horas de AVM. Se buscó una precisión mínima de 1 día, asumiendo un poder estadístico del 80 % y un error alfa del 5 %; la muestra mínima requerida en cada período fue de 92 pacientes.

Análisis estadístico

Los indicadores de resultados se analizaron sobre la base de la incidencia en cada etapa. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos o porcentajes; las variables continuas se expresaron en medidas de posición y dispersión según su distribución paramétrica o no paramétrica.

Para el análisis bivariado, se utilizó la prueba de χ^2 , y la prueba de T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (según se cumplieran o no criterios de normalidad), así como el análisis de varianza para la comparación de varias medias, considerando significativos

valores de p menores de 0,05. Se ajustó por gravedad (puntaje de PIM III) y edad con una regresión logística. Para el análisis de los datos se utilizó STATA 13.0 para Mac.

Aspectos bioéticos

Se solicitó la excepción del consentimiento informado para la realización del estudio, ya que el protocolo de sedoanalgesia se constituyó en un nuevo estándar de cuidado. Por otra parte, se anonimizó la información registrada de los pacientes participantes, existiendo un compromiso de los investigadores del estudio en la no vinculación futura. El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, e inscripto en el Registro de Proyectos de Investigación de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con el número 223.

RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron 574 pacientes, de los cuales el 53,5 % requirieron AVM y el 33,3 % de los pacientes la requirió un período mayor a 3 días. El ingreso de los pacientes al estudio según cada uno de los períodos se muestra en la *Figura 1*.

Dentro de las características de los pacientes registrados en cada uno de los períodos, se observó una mayor gravedad (puntaje de PIM III), y menor edad y peso en los pacientes de la etapa preintervención. También se verificó una mayor proporción de ingresos por falla respiratoria (*Tabla 1*).

El protocolo que formó parte de la intervención tuvo una adherencia del 90,2 % en la etapa posintervención. En esta etapa se diagnosticó síndrome de abstinencia (SA) en el 12 % de los pacientes (N = 11); no se disponía de datos para comparar en la cohorte histórica. Solo 2 pacientes requirieron la utilización del protocolo de refractoriedad.

Los resultados obtenidos en la comparación de ambos grupos evidenciaron una reducción en los días de AVM, días de uso de opioides y benzodiacepinas en infusión continua, y los días totales de uso de benzodiacepinas en la etapa posintervención (*Tabla 2*). Luego de ajustar por gravedad y por edad, persistió una disminución en la etapa posintervención en los días de uso de opioides en infusión continua ($p = 0,018$) y los días de uso de benzodiacepinas en infusión continua ($p = 0,001$). No se observaron diferencias

FIGURA 1. Flujograma de pacientes ingresados al estudio

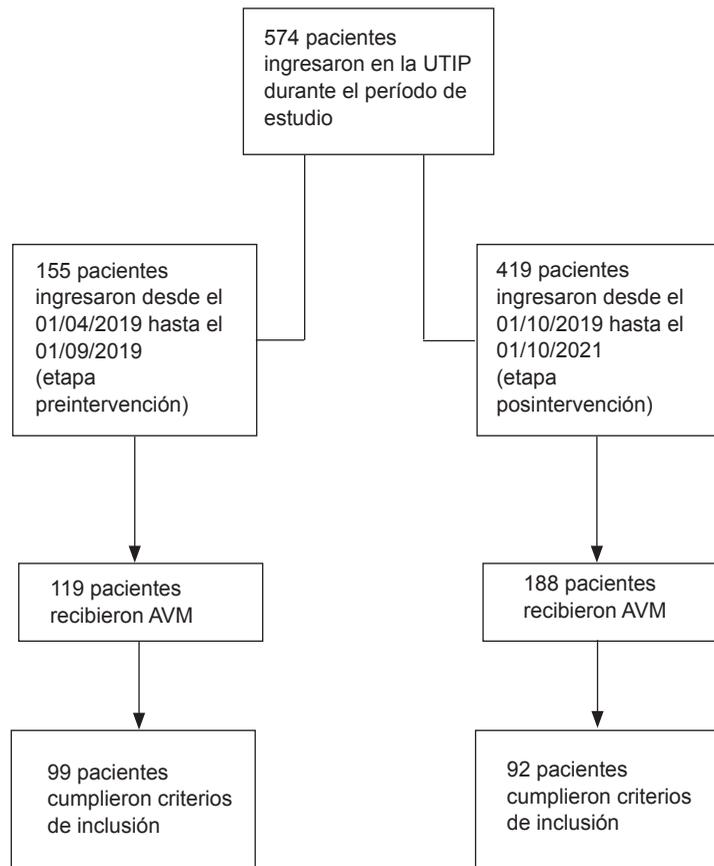


TABLA 1. Caracterización de los pacientes en ambos períodos de la investigación

	Preintervención (N = 99)	Posintervención (N = 92)	p
Edad (meses)*	5,8 (3,1; 17,5)	8,2 (3,1; 50,3)	0,229
Peso (kg)*	6,5 (4,8; 11)	8,8 (5; 18,8)	0,036
Sexo (femenino)*	41 (41,4)	37 (40,2)	0,866
<i>Pediatric Index of Mortality III</i> **	12,3 ± 1,3	7,3 ± 1,5	0,014
Presencia de comorbilidad*	35 (35,3)	43 (46,7)	0,110
Motivo de ingreso			
Respiratorio*	86 (86,9)	62 (67,4)	
Hemodinámico*	8 (8,1)	15 (16,3)	

N: número de pacientes.

*Medianas y rangos; *N y %; ** Media y desviación estándar.

significativas en los días de AVM ($p = 0,321$) y en los días totales de benzodiazepinas ($p = 0,887$).

DISCUSIÓN

La sedación y analgesia para pacientes en estado crítico en UCIP implica cuidar la comodidad física y el bienestar psicológico del

niño, niña y adolescente. Se debe perseguir un abordaje integral, corrigiendo los factores ambientales y físicos, optimizando los agentes farmacológicos, persiguiendo paliar el dolor, reduciendo la ansiedad y la angustia, como así también la prevención de eventos adversos. Una forma de lograr este propósito es utilizar una

TABLA 2. Comparación de los periodos preintervención y posintervención

	Preintervención (N = 99)	Posintervención (N = 92)	p	P (ajustada por edad y PIM III)
Días de internación en UCIP*	12,3 ± 8,3	11,5 ± 46,8	0,346	0,306
Estancia hospitalaria (días)*	26,3 ± 27,5	40,9 ± 76,4	0,077	0,087
Días de AVM*	9,2 ± 6,8	7,4 ± 4,3	0,034	0,321
Opioides en infusión continua (días)*	7,6 ± 5,8	6 ± 5,2	0,031	0,018
Opioides totales (días)*	13,1 ± 10,4	13,3 ± 13,1	0,893	0,137
Benzodiacepinas en infusión continua (días)*	7,6 ± 6,8	3,3 ± 3,5	0,001	0,001
Benzodiacepinas totales (días)*	10,5 ± 9,9	7,5 ± 7,7	0,021	0,887
Fracaso de la extubación*	15 (15,2)	16 (17,4)	0,675	0,398
Extubaciones no planeadas*	6 (6,1)	6 (6,5)	0,896	0,854

N: número de pacientes. AVM: asistencia ventilatoria mecánica. PIM III: Pediatric Index of Mortality III.

*Media y desviación estándar; *N y %.

estrategia de tratamiento dirigido a objetivos y una evaluación validada del nivel de comodidad del paciente guiado por un protocolo.⁴⁻⁶

Nuestro trabajo no tuvo impacto positivo sobre los días de estadía en la UCIP, y esto es coincidente con la bibliografía. Curley *et al.*,⁹ en un estudio a gran escala que compara un protocolo de sedación versus el manejo habitual en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria en AVM, no reportaron diferencias en los días de AVM (6,5 días [IC₂₅₋₇₅: 4,1-11,2] en grupo intervención y 6,5 días [IC₂₅₋₇₅: 3,7-12,1] en grupo control, [p = 0,61]), ni en la aparición de eventos adversos relacionados con la sedación. En el mismo sentido, Blackwood *et al.*,¹⁰ en un estudio multicéntrico, implementaron un protocolo de liberación de sedación y ventilación, objetivando una reducción de la AVM (64,8 horas vs. 66,2 horas; diferencia mediana ajustada, -6,1 horas [IC₂₅₋₇₅: -8,2; -5,3], índice de riesgo ajustado 1,11 [IC95%: 1,02; 1,20], p = 0,020). Si bien dicha diferencia se refleja como significativa, los autores concluyen que es inferior a la estimada y de repercusión clínica incierta.

En un estudio de centro único, Sanavia *et al.*,¹⁵ evaluaron la implementación y eficacia de un protocolo de rotación de sedoanalgesia en pacientes críticos, y reportaron menor incidencia de síndrome de abstinencia (34,3 % vs. 84,6 %), menor estadía en la UCIP (16 vs. 25 días), menor tiempo de infusión de opioides (5 vs. 7 días), benzodiacepinas (5 vs. 9 días) y propofol (4 vs. 8 días) en la cohorte con adherencia al protocolo (p < 0,005). Cabe resaltar que la estrategia de rotación de sedoanalgesia carece de aval en las recientes guías.⁶

No obstante, la introducción de protocolos de sedoanalgesia ha brindado varios

beneficios, incluidos la reducción en el uso de benzodiacepinas, mejoras en la comunicación interprofesional en torno a los objetivos de sedación y la gestión de los objetivos de sedación, y reducciones en los síntomas de abstinencia.^{16,17} En nuestro estudio se verificó una reducción en los días de opioides y benzodiacepinas en infusión continua, y una incidencia de SA en el período posintervención inferior al reportado en la bibliografía (34-70 %).¹⁸

Nuestro trabajo se propuso limitar el uso de benzodiacepinas, dada la asociación existente a corto plazo con delirio^{19,20} y a mediano plazo con el estrés postraumático.²¹ Con este fin, nuevos protocolos de sedación, centrados en estrategias ahorradoras de benzodiacepinas, se han implementado en la UCIP.²²

El presente trabajo utilizó como estrategia ahorradora de benzodiacepinas el inicio diferido de la infusión continua y la asociación precoz de coadyuvantes. Las recientes guías de tratamiento^{5,6} anteponen el uso de dexmedetomidina, dejando las benzodiacepinas para una segunda línea. En este sentido, se menciona que nuestro protocolo se desarrolló en 2019 y las evidencias que sustentan la utilización de dexmedetomidina como agente de primera línea fueron posteriores. Previo al inicio de nuestro protocolo, solo Grant *et al.*,²³ evaluaron la utilización de dexmedetomidina en pacientes con AVM por insuficiencia respiratoria, y concluyeron que el uso de la dexmedetomidina como sedante primario en pacientes con menor puntaje de gravedad logra adecuados niveles de sedación en forma rápida. La dexmedetomidina como agente secundario no pareció añadir beneficios, mientras que en el grupo preextubación favoreció el destete de la AVM.

En los últimos años se han publicado varios estudios cuyas evidencias avalan la utilización de dexmedetomidina como agente primario,²⁴⁻²⁶ sin embargo, el cambio de paradigma en relación con el uso de benzodicepinas como sedante primario no se ha producido. Una reciente encuesta sobre 215 UCIP de 27 países europeos muestra al midazolam como primera elección en el 71 % de las respuestas.²⁷

No existen criterios únicos para definir la sedoanalgesia refractaria. Lebet *et al.*,²⁸ realizaron una encuesta entre expertos, para diseñar un modelo predictor de analgesia refractaria, dividiendo las variables asociadas en tres grupos: relacionadas con la sedación, relacionadas con eventos adversos y variables demográficas/diagnósticas. Frente a este escenario de refractariedad, las guías actuales sugieren el uso de ketamina por su buen perfil de seguridad^{5,6} y/o propofol en dosis inferiores a 4 mg/kg/h, durante menos de 48 horas.⁵ En nuestro trabajo solo 2 pacientes requirieron ingresar a protocolo de refractariedad, y fueron tratados con ketamina y ketamina con propofol. No se observaron complicaciones.

Nosotros reportamos una incidencia de SA del 12 % en la etapa posintervención. La estrategia de prevención del SA se sustentó en la desvinculación estratificada por riesgo de opioides,¹¹ principalmente con metadona,²⁹ y la gestión de dosis adicionales como tratamiento del síntoma.⁵ En relación con el uso de metadona para facilitar la desvinculación de los opioides en infusión continua, un metaanálisis que incluyó 12 estudios y 459 pacientes pediátricos reflejó una amplia heterogeneidad en la estrategia de dosificación y concluyó que no hay pruebas suficientes para recomendar ninguna estrategia de desvinculación con metadona, o recomendar metadona sobre otros fármacos.³⁰

Con el fin de paliar las secuelas de las enfermedades críticas (síndrome de post-cuidados intensivos)³¹, la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos introdujo la iniciativa "liberación de la UCI", un paquete que consta de elementos interconectados que tienen como objetivo reducir los efectos dañinos de la sedación excesiva, la inmovilización prolongada, la interrupción del sueño y el delirio al permitir la vigilia, el confort y la respiración espontánea. Su incorporación es eficaz e impacta en los resultados clínicos en pacientes adultos.³² La implementación del protocolo de sedoanalgesia en nuestro trabajo comparte algunas de las

medidas sugeridas en el paquete de liberación, y consideramos que es un punto de partida para incorporar intervenciones multifacéticas y relacionadas en nuestra institución.

Debido a la presencia de la pandemia por COVID-19, se registró un menor número de admisiones mensuales y se observó una distribución no uniforme de las características basales de los pacientes en ambos grupos; fue de mayor gravedad en el período preintervención y albergó una mayor proporción de ingresos por causas respiratorias. Esta diferencia fue ajustada en el análisis estadístico.

Se resaltan como limitaciones del estudio ser de centro único y con un diseño que no permite establecer causalidad. Las dos cohortes en nuestro estudio fueron de dos períodos de tiempo diferentes. Existe la posibilidad de que no se hayan controlado otros factores dentro de la UCIP que pueden afectar inadvertidamente a la cohorte posterior a la intervención. No pudimos comparar la asociación de nuestra intervención sobre la prevalencia de delirio y SA entre los dos grupos, ya que las puntuaciones no estaban disponibles en el período previo a la intervención.

Resaltamos como fortalezas que la intervención propuesta está respaldada por la evidencia, sin implicar riesgos para los pacientes. En la implementación y el desarrollo del protocolo, se involucró a todos los efectores del servicio. Se logró una adherencia al protocolo mayor al 90 %, se logró disminuir la heterogeneidad en la atención.

CONCLUSIÓN

La implementación de un protocolo de sedoanalgesia se asoció con una reducción significativa en la exposición a benzodicepinas y opioides en infusión continua; se alcanzó una adherencia mayor al 90 %, pero sin impacto en la permanencia en AVM, estadía en UCIP y hospitalaria. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2806_AO_Taffarel_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Keogh S, Long D, Horn D. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open*. 2015; 5(3):e006428.
2. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006; 32:1125-36.
3. Tobias J. Sedation and analgesia in the pediatric intensive

- care unit. *Pediatr Ann*. 2005; 34(8):636-45.
4. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016; 42(6):972-86.
 5. Smith HA, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med*. 2022; 23(2):e74-110.
 6. Amigoni A, Conti G, Conio A, Corno M, et al. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022; 2:9.
 7. Taffarel P, Bonetto G, Jorro Barón F, Meregalli C. Sedación y analgesia en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos pediátricos en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e196-203.
 8. Ista E, Redivo J, Kananur P, Choong K, et al. ABCDEF Bundle Practices for Critically Ill Children: An International Survey of 161 PICUs in 18 Countries. *Crit Care Med*. 2022; 50(1):114-25.
 9. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant M, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(4):379-89.
 10. Blackwood B, Tume LN, Morris KP, Clarke M, et al. Effect of a Sedation and Ventilator Liberation Protocol vs Usual Care on Duration of Invasive Mechanical Ventilation in Pediatric Intensive Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 326(5):401-10.
 11. Amirnovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, Lieu P, et al. Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(11):1024-32.
 12. The Children's Hospital of Philadelphia. Sedation/Analgesia, Mechanically Ventilated Patient Clinical Pathway — PICU: Converting IV to Enteral Sedation – Calculating the Dose for Opioids [Acceso: 25 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.chop.edu/clinical-pathway/picu-sedationanalgesia-mechanically-ventilated-patient-clinical-pathway-convertin-0>
 13. Warrington SE, Collier HK, Himebauch AS, Wolfe HA. Evaluation of IV to Enteral Benzodiazepine Conversion Calculations in a Pediatric Intensive Care Setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(11):e569-75.
 14. Taffarel P, Rodríguez AP, Meregalli C, Jorro Barón F. La implementación de una lista de verificación mejora la adherencia a prácticas basadas en la evidencia en una unidad de terapia intensiva pediátrica. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2022; 79(2):116-22.
 15. Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, et al. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation. Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(12):1111-7.
 16. Balit CR, LaRosa JM, Ong JS, Kudchadkar SR. Sedation protocols in the pediatric intensive care unit: fact or fiction? *Transl Pediatr*. 2021; 10(10):2814-24.
 17. Egbuta C, Mason KP. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2021; 10(9):1847.
 18. Motta E, Luglio M, Delgado A, de Carvalho WB. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016; 62(6):602-9.
 19. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber L, et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: Estimating the causal effect. *Crit Care Med*. 2018; 46(9):1486-91.
 20. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goban CM, Jacobowski N, et al. Delirium and benzodiazepines associated with prolonged ICU stay in critically ill infants and young children. *Crit Care Med*. 2017; 45(9):1427-35.
 21. Long D, Gibbons K, Le Brocque R, Schults JA, et al. Midazolam Exposure in the Paediatric Intensive Care Unit predicts acute Posttraumatic Stress Symptoms in Children. *Aust Crit Care*. 2021; 35(4):408-14.
 22. Donnellan A, Sawyer J, Peach A, Staveski S, et al. Reducing exposure to opioid and benzodiazepine medications for pediatric cardiac intensive care patients: A quality improvement project. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(4):340-9.
 23. Grant MJC, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, et al. Dexmedetomidine Use in Critically Ill Children with Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(12):1131-41.
 24. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine for prolonged sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEx). *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):625-36.
 25. Erickson SJ, Millar J, Anderson BJ, Festa MS, et al. Dexmedetomidine sedation in mechanically ventilated critically ill children: A pilot randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(9):e731-9.
 26. Shildt N, Traube C, Dealmeida M, Dave I, et al. "Difficult to Sedate": Successful Implementation of a Benzodiazepine-Sparing Analgo-sedation-Protocol in Mechanically Ventilated Children. *Children (Basel)*. 2021; 8(5):348.
 27. Daverio M, von Borell F, Ramelet AS, Sperotto F, et al. Pain and sedation management and monitoring in pediatric intensive care units across Europe: an ESPNIC survey. *Crit Care*. 2022; 26(1):88.
 28. Lebet RM, Asaro LA, Zuppa AF, Curley MA. Face and content validity of variables associated with the difficult-to-sedate child in the paediatric intensive care unit: A survey of paediatric critical care clinicians. *Aust Crit Care*. 2018; 31(3):167-73.
 29. Selandari J, Motto E. AR-UCIP: Ayuda Rápida para UCIP - Argentina UCIP. Algoritmo de retiro de la analgo-sedación usando metadona. [Acceso: 25 de marzo 2022]. Disponible en: <https://form.jotformz.com/90571177063659>
 30. Dervan L, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2017; 27(3):228-39.
 31. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MA. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children-The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(4):298-300.
 32. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):3-14.