



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Manejo farmacológico de dolor en pacientes de la unidad de cuidado intensivo: revisión sistemática y meta-análisis

Danny Marcel Díaz Tovar

Universidad Nacional de Colombia

Programa de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

Manejo farmacológico de dolor en pacientes de la unidad de cuidado intensivo: revisión sistemática y meta-análisis

Danny Marcel Díaz Tovar

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director (a):
M.D. Jose Guillermo Ruiz Rodriguez

Universidad Nacional de Colombia
Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2016

Resumen

Introducción

Entre el 50 y el 90% de los pacientes hospitalizados refieren haber sufrido dolor durante su estancia hospitalaria. Diversos estudios muestran que entre el 50% y 65% de los pacientes ingresados a UCI sufren dolor, convirtiéndose en una de las grandes preocupaciones para el equipo multidisciplinario (2;8). A pesar del progresivo conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la producción del dolor y de la disponibilidad de diferentes fármacos, el dolor es todavía sub-tratado y existe amplia variabilidad en el tratamiento farmacológico del mismo.

Objetivo

Evaluar la efectividad del manejo farmacológico para el alivio del dolor en pacientes mayores de 18 años que se encuentran en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Control Trials (Ver Anexo 1. Términos de Búsqueda); no se realizaron restricciones por idioma o tiempo. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual para identificar publicaciones relevantes en presentaciones de congreso, páginas de instituciones expertas en el área de interés, posters con resultados de investigación, memorias en revistas indexadas y se contactaron expertos en el tema para identificar otros estudios publicados en revistas no indexadas.

Resultados

Se evaluaron un total de 21 estudios en texto completo. De ellos, se excluyeron 14: 5 estudios trataban con personas en posquirúrgico de cirugía cardiaca, 3 se trataban de estudios de cohorte y 6 no contenían los desenlaces de interés (dolor, medido por cualquier escala o método). Se seleccionaron finalmente 7 estudios.

Conclusiones

Se resalta la notable escases de estudios de investigación que evalúen la eficacia de la analgesia en el paciente de Unidad de Cuidado Intensivo. Es recomendable incorporar en la práctica diaria el uso de medicamentos analgésicos distintos a los opioides. Para esto se debe evaluar en cada paciente la posibilidad de recibir un mejor beneficio con medicamentos como el paracetamol intravenoso y la bupivacaina epidural. Así mismo se hace necesaria la realización de metanálisis que contengan como desenlace la dosis media utilizada de un fármaco. Este puede ser un buen sustituto de la medición directa de analgesia por medio de escalas de dolor.

Palabras clave: Manejo del dolor, Unidad de cuidados intensivos, alivio del dolor, revisión sistemática, meta-análisis.

Abstract

Introduction

Between 50 and 90% of hospitalized patients report experiencing pain during their hospital stay. Studies show that between 50% and 65% of patients admitted to ICU suffer pain, becoming one of the major concerns for the multidisciplinary team (2; 8). Despite the growing knowledge of the pathophysiological mechanisms of pain production and the availability of different drugs, the pain is still under-treated and there is wide variability in the pharmacological treatment thereof.

Objective

Evaluate the effectiveness of pharmacological treatment for pain relief in patients older than 18 who are in the Intensive Care Unit.

Search strategy

An electronic search was conducted in MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Control Trials (See Annex 1. Terms of search); no language or time restrictions were made. In addition, a manual search was performed to identify relevant publications in presentations of congress, pages expert institutions in the area of interest, posters with research results, reports in refereed journals and experts contact you in the field to identify other studies published in journals not indexed.

Results

A total of 21 studies were evaluated in full text. Of these, 14 were excluded: five studies dealing with people in postoperative cardiac surgery, 3 were treated cohort studies and 6 did not contain the outcomes of interest (pain, as measured by any scale or method). 7 studios were finally selected.

Conclusions

the remarkable scarcity of research studies evaluating the efficacy of analgesia in patients of Intensive Care Unit is highlighted. It is advisable to incorporate into daily practice the use of different drugs to opioid analgesics. To this must be evaluated for each patient the opportunity to receive a better benefit with drugs such as paracetamol intravenous and epidural bupivacaine. Likewise meta-analyzes outcome containing as the

average dose of a drug is necessary. This can be a good substitute for direct measurement of analgesia through pain scales.

Keywords: Pain management, Intensive care unit, pain relief, sistematic review, meta-analyzes

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
Introducción	1
1. Capítulo 1	3
1.1 Justificación	3
1.2 Planteamiento del problema y pregunta de investigación	4
1.2.1 Pregunta de Investigación.....	4
1.3 Objetivo General.....	5
1.4 Objetivos Específicos.....	5
2. Capítulo 2: Marco Teórico	7
2.1 Valoración del dolor en la UCI	8
2.2 Tratamiento del dolor.....	9
3. Capítulo 3: Metodología	13
3.1 Diseño de la investigación	13
3.2 Criterios de inclusión	13
3.3 Estrategia de búsqueda	13
3.4 Selección de estudios y extracción de la información	14
3.5 Plan de Análisis	14
3.6 Consideraciones éticas.....	15
3.7 Administración del proyecto.....	15
3.8 Cronograma de actividades	17
4. Capítulo 4: Resultados y discusión	19
4.1 Resultados.....	19
4.1.1 Descripción de los estudios incluidos	20
4.1.2 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos	22
4.1.3 Efecto de las intervenciones.....	23
4.2 Discusión	27
4.2.1 Principales resultados	27
4.2.2 Implicaciones para la práctica	28
5. Conclusiones	31

A. Anexo: Términos de búsqueda.....	33
B. Anexo: Reportes de búsqueda electrónica.....	35
C. Anexo: Formato de recolección.....	38
D. Anexo: Evaluación de riesgo de sesgo.....	43
E. Anexo: Descripción de estudios incluidos.....	44
Bibliografía.....	45

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Selección de los estudios.	19
Figura 4-2: Metanálisis: dosis de fentanil en cuidado usual vs. protocolo de analgesia y sedación.....	25

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1: Características de los opioides comúnmente usados en el contexto de la UCI	10
Tabla 2-2: Factores que complican el manejo farmacológico del dolor en la UCI.	11
Tabla 3-1: Recursos.	15
Tabla 3-2: Presupuesto.	15
Tabla 3-3: Cronograma.....	17
Tabla 4-1: Características PICO de los estudios seleccionados.	21
Tabla 4-2: Evaluación de calidad de los estudios.	22
Tabla 4-3: Resultados en la medición del dolor.	24
Tabla 4-4: Evaluación de calidad de los estudios utilizados en el metanálisis. Programa GRADE pro. (Los términos en inglés son provistos así debido al Software GRADE-PRO).	26

Introducción

La analgesia es considerada como parte integral del cuidado de los pacientes en estado crítico. El objetivo principal del manejo multidisciplinario del dolor en este contexto es ofrecer a los pacientes el máximo confort y seguridad, permitiendo que las medidas de apoyo terapéutico se apliquen con mayor facilidad, a la vez que se reduce la incidencia de complicaciones, impactando en un mejor desenlace clínico de los pacientes (1). Las respuestas psicológicas y fisiológicas provocadas por un control inadecuado del dolor pueden producir mayor morbilidad e incluso mortalidad. La capacidad para detectar y controlar el dolor y el sufrimiento de los pacientes es un principio importante y fundamental de todos los miembros de la UCI (2).

Los pacientes en estado crítico con frecuencia experimentan dolor y molestias durante su estancia en la UCI. Aproximadamente el 50% de los pacientes con patologías tanto médicas como quirúrgicas reporta un dolor moderado a severo, que puede presentarse durante el reposo y al ser sometido a procedimientos de rutina (3-5). Situaciones como la succión endotraqueal, tos, fisioterapia, cambios de posición y la presencia de medios invasivos o heridas hacen parte de condiciones que favorecen el dolor (6). A su vez los pacientes críticamente enfermos están en mayor riesgo de sufrir ansiedad, desorientación, agitación, delirio y síndrome de abstinencia (opiáceos, alcohol, nicotina, etc.) (6;7).

El dolor agudo en UCI tiene consecuencias a corto y largo plazo, tanto hemodinámicas, metabólicas y neuroendocrinas, como psicológicas (4;8). Estos efectos incluyen cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, presencia de estrés y delirium (8). Está claramente fundamentado que un adecuado manejo del dolor en UCI se asocia con una mejor evolución clínica (9-11), por lo cual su valoración y manejo hace parte de las recomendaciones en las principales guías de práctica clínica basadas en la evidencia (GPC). La Sociedad Americana de Cuidado Intensivo, establece el control rutinario del dolor en todos los pacientes de la UCI como recomendación 1A (7).

A pesar del reconocimiento de la importancia del dolor en UCI, este generalmente es subvalorado, lo cual dificulta su adecuada clasificación y manejo. El auto reporte de dolor por el paciente es considerado como el estándar de oro en la evaluación del dolor. Sin embargo, los pacientes en estado crítico son a menudo incapaces de comunicarse de manera efectiva debido a una enfermedad grave, la ventilación mecánica, la administración de sedantes y analgésicos o disminución del nivel de conciencia. Los signos vitales parecen ser controversiales para la evaluación del dolor en pacientes de UCI debido a la enfermedad subyacente y el tratamiento con fármacos inotrópicos y vasoactivos (12).

Ya que el tratamiento del dolor se reconoce como parte fundamental del manejo del paciente en estado crítico, surge la necesidad de profundizar en el conocimiento de las estrategias que a la luz de la evidencia, son eficaces para optimizar la atención clínica en este contexto. Teniendo en cuenta lo anterior se realizó una revisión sistemática y metanálisis sobre el manejo farmacológico del dolor en pacientes de la UCI con el fin de identificar las estrategias útiles en el tratamiento del mismo según la evidencia reportada en estudios primarios.

1. Capítulo 1

1.1 Justificación

Teniendo en cuenta que el dolor es un problema frecuente en la UCI y que los efectos del dolor sobre los diferentes sistemas empeoran la evolución clínica de los pacientes en estado crítico, surgió la necesidad de profundizar en el conocimiento sobre el manejo farmacológico del mismo como uno de los aspectos fundamentales para optimizar la atención integral a este grupo de pacientes.

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis sobre el manejo del dolor en pacientes de la UCI, con el fin de identificar el nivel de evidencia de estrategias farmacológicas eficaces para el alivio del dolor, por considerarse la fuente más fiable para guiar la toma de decisiones. Sintetizar y combinar sistemática y explícitamente la información científica disponible de estudios primarios sobre dolor en la UCI incrementa la validez de las conclusiones, principalmente en áreas de incertidumbre donde es necesario realizar estudios de investigación para resolver preguntas específicas con relevancia clínica.

Esta revisión permitió identificar brechas de conocimiento sobre el manejo farmacológico del dolor y podrá contribuir al desarrollo de protocolos de manejo y guías de atención basadas en la evidencia para las Unidades de Cuidado Intensivo.

1.2 Planteamiento del problema y pregunta de investigación

Entre el 50 y el 90% de los pacientes hospitalizados refieren haber sufrido dolor durante su estancia hospitalaria. Diversos estudios muestran que entre el 50% y 65% de los pacientes ingresados a UCI sufren dolor, convirtiéndose en una de las grandes preocupaciones para el equipo multidisciplinario (2;8). A pesar del progresivo conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la producción del dolor y de la disponibilidad de diferentes fármacos, el dolor es todavía sub-tratado y existe amplia variabilidad en el tratamiento farmacológico del mismo.

Las respuestas psicológicas, hemodinámicas, metabólicas y neuroendocrinas provocadas por un control inadecuado del dolor pueden provocar mayor morbilidad y mortalidad. El estado hiperadrenérgico como consecuencia del dolor puede producir isquemia miocárdica, aumento del catabolismo proteico e inmunosupresión (2;6;8;9). Dichas condiciones pueden tener un impacto negativo en la estancia hospitalaria, así como favorecer la presencia de eventos adversos y complicaciones clínicas. La ausencia de protocolos de manejo y evidencia de alta calidad frente a las diferentes estrategias de tratamiento farmacológico es una problemática pertinente, que amerita la búsqueda de conocimiento científico para guiar la toma de decisiones clínicas en los pacientes críticos con presencia de dolor.

1.2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuál es la efectividad del manejo farmacológico para el alivio del dolor en pacientes mayores de 18 años que se encuentran en la unidad de cuidado intensivo?

1.3 Objetivo General

Evaluar la efectividad del manejo farmacológico para el alivio del dolor en pacientes mayores de 18 años que se encuentran en la Unidad de Cuidado Intensivo.

1.4 Objetivos Específicos

- Describir las estrategias de manejo del dolor evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados.
- Describir las escalas de medición utilizadas para la evaluación del dolor del paciente en UCI.
- Realizar un metanálisis para evaluar el efecto analgésico de las intervenciones más utilizadas.

2. Capítulo 2: Marco Teórico

El dolor se reconoce como una causa frecuente de consulta médica. Está definido por la Asociación Internacional para el estudio del dolor como *“una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial”* (8).

En la UCI, el dolor es un síntoma con una incidencia aproximada del 50% (moderado-severo) tanto en pacientes médicos como quirúrgicos (6). Su presentación se asocia con la respuesta aguda al estrés fisiológico que genera cambios en frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, secreción neuro-endocrina, entre otros (8).

Aproximadamente el 50% de los pacientes admitidos en las UCI de los Estados Unidos son adultos mayores. Esta población generalmente tiene un perfil de riesgo más alto para desarrollar múltiples morbilidades relacionado por la presencia de factores como edad, polifarmacia, malnutrición y ausencia de redes de apoyo. La admisión hospitalaria a un adulto mayor, generalmente implica la admisión a la UCI en algún momento de la hospitalización; el dolor es una de las manifestaciones percibidas con mayor frecuencia por estos pacientes en la unidad (3).

Aquellos pacientes que ingresan a la UCI después de cirugía cardiotorácica, requieren numerosas actividades que generan dolor tales como succión endotraqueal, terapia respiratoria, terapia física y movilización en cama. Adicionalmente, tienen una pronta recuperación de anestesia por lo cual permanecen con un bajo nivel de sedación y poco control de dolor (6).

Aproximadamente el 71% de los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca reportan tener dolor después del procedimiento (13). El control inadecuado del dolor en estos pacientes, genera mayor predisposición a complicaciones tales como atelectasia,

neumonía y trombosis venosa profunda o su inhabilidad para toser y movilización efectiva (13).

Adicionalmente, el dolor post-operatorio no resuelto, puede tener un efecto psicológico negativo y retrasar la recuperación; por lo tanto es primordial que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca reciban un adecuado manejo del dolor (13).

2.1 Valoración del dolor en la UCI

El paciente hospitalizado en la UCI experimenta diversos grados de dolor y molestia de origen intrínseco y extrínseco. Adicionalmente, tiene alta probabilidad de encontrarse con limitaciones en la comunicación. La necesidad de intervenir estos pacientes con ventilación artificial, sedación y analgesia hace difícil la identificación y cuantificación del dolor (14;15).

Aunque se considera uno de los síntomas de revisión rutinaria por parte de las enfermeras de la UCI (junto con la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura corporal y edema), este síntoma sigue siendo poco valorado y por lo tanto poco tratado (6) por las limitaciones anteriormente descritas. Es recomendable presumir que hay presencia de dolor en aquellos pacientes que tienen problemas de comunicación, en quienes no se puede aplicar una valoración objetiva de dolor o en quienes es difícil diferenciar dolor de otros síntomas (15).

Su valoración debe ser considerada tanto en pacientes en periodo post-operatorio, como aquellos que ingresaron por otras causas a la UCI (8). El equipo asistencial de la unidad debe considerar que la mayoría de los pacientes que ingresan a la unidad experimentarán dolor en algún momento durante su estancia, por lo tanto es imperativo realizar la valoración objetiva del dolor.

En general se han utilizado escalas de dolor que puntúan la intensidad de éste en un rango que varía de 1 a 10. Si bien puede encontrarse escalas que varían en su valor máximo, el propósito es el mismo, los valores menores representan poco dolor o ausencia de dolor, y los valores mayores representan el dolor más alto soportable.

En el caso de la valoración de un paciente en UCI, el uso de escalas de dolor se interpreta por parte del personal de salud según la respuesta a algunos estímulos. Jeitziner realizó una revisión sistemática para describir las escalas de dolor reportadas en la literatura. Reportó que la mayoría de escalas utilizadas se basan en aspectos psicológicos y de comportamiento. Muchas de ellas incluyeron algoritmos que permiten la toma de decisiones en este contexto. Sin embargo, la validación de estas escalas solo se realizó de manera superficial. Es recomendable, según este autor, que se desarrollen escalas de medición de dolor y se validen en pacientes con ventilación mecánica y en la UCI (16).

La Escala de Dolor Comportamental y la Herramienta de Observación del Dolor en Cuidado Crítico son ejemplos de escalas de valoración de dolor que tienen en cuenta los aspectos psicológicos y comportamentales. Ambas son consideradas como instrumentos de buena calidad y con buena validez respecto a la cantidad de escalas existentes para este propósito (17).

2.2 Tratamiento del dolor

El tratamiento adecuado del dolor puede mejorar los desenlaces de los pacientes y potencialmente reducir complicaciones y estancia hospitalaria (3;13). En aquellos pacientes que se encuentran en la UCI factores como la alteración cognitiva o la limitación en la comunicación, suponen mayor grado de dificultad para su tratamiento (3).

En pacientes en estado crítico, los opiáceos han sido fundamentales en el tratamiento temprano del dolor, su prescripción se realiza de acuerdo a factores como las características farmacocinéticas y físico-químicas del opiáceo y a las características clínicas y físicas del paciente, teniendo en cuenta si tiene un régimen sedativo concomitante, interacción medicamentosa, antecedente de eventos adversos farmacológicos y tolerancia al medicamento (18).

En la siguiente tabla se ilustran algunas de las características más importantes de los opiáceos comúnmente utilizados en los pacientes en estado crítico (18).

Tabla 2-1: Características de los opioides comúnmente usados en el contexto de la UCI¹

Opioides	t _{1/2} β, h ²	El, mL/kg/min	Vc/Vdss, L	logP	Costo	Metabolismo	Consideraciones
Morfina	1.5–5	14	25/225	1.2	\$	Desmetilación ³	Bradycardia/hipotensión; broncoespasmo; metabolito activo
Hidromorfona	3	20	25/300	1.2	\$	Desmetilación	Errores de dosificación relacionados con alta potencia versus morfina
Fentanil	1.3–3	13	15/325	4.1	\$	Desmetilación	Rigidez muscular
Remifentanilo	0.05	50	10/30	1.8	\$\$\$	Esterasas	Bradycardia/hipotensión, rigidez muscular ⁴

En adultos mayores en estado crítico, es necesario tener en cuenta los cambios fisiológicos derivados de su condición de salud para la prescripción de medicamentos. Se recomienda utilizar varias estrategias para identificar la causalidad del dolor y seleccionar aquellos medicamentos que tienen como objetivo el control de dolor en órganos/sistemas/estadios particulares (3).

La OMS propone algunos lineamientos que se deben considerar en la selección y administración de analgésicos. Iniciar con bajas dosis e incrementar progresivamente, haciendo uso del medicamento que haya sido efectivo antes en el control del dolor, prescribiendo antes de realizar procedimientos que van a desencadenar dolor y

¹ Tomada de Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, Grap MJ, Li D, Medina J, et al. Pain management principles in the critically ill. Chest 2009 Apr;135(4):1075-86.

² t_{1/2} β= vida media de β-fase de eliminación; El= eliminación; Vc/Vdss= volúmenes de distribución del compartimiento central y en fase estacionaria; logP = log del coeficiente de partición octanol/agua (un indicador de lipofilia de un medicamento; afecta disposición del medicamento); Consideraciones= efectos adversos comunes y conocidos de los opioides; Costo = costo relativo del medicamento; \$ = bajo; \$\$\$ = alto.

³ La acumulación de metabolito 3-glucoronido con morfina o hidromorfina puede resultar en excitotoxicidad; el metabolito 6-glucoronido de la morfina tiene propiedades analgésicas y sedativas similares a las del compuesto original; ambos metabolitos pueden acumularse con dosis alta o disfunción renal.

⁴ Formulado en glicina, una sustancia neurotóxica, se debe evitar el uso de remifentanilo en anestesia regional; concentraciones de glicina también aumentan en pacientes con reducción de eliminación de creatinina o la dosificación acumulativa, pero actualmente se desconoce si tiene relación con toxicidad.

evaluando al paciente en varias oportunidades para asegurar que el control de dolor se ha conseguido (3;4;18).

Algunos investigadores recomiendan administrar bajas dosis de opiáceos de acción rápida en pacientes sin comunicación verbal; de igual forma se recomienda bajas dosis de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), medicamentos epidurales no opiáceos y fentanil (3;14).

Es importante que el médico tratante reconozca que las características farmacocinéticas de los opiáceos no se trasladan necesariamente en ventajas clínicas en la UCI. Por este motivo se han propuesto una gran variedad de medicamentos como alternativas o adyuvantes para el control del dolor en pacientes en estado crítico. Algunos de estos medicamentos han sido estudiados en el entorno de la UCI, evidenciando limitaciones respecto a su administración por vía gastrointestinal (GI) en pacientes con esta función comprometida (18).

En la Tabla 2-2 se describen algunos de los factores que dificultan el tratamiento del dolor en los pacientes en estado crítico. Entre ellos, se destaca la ausencia de evidencia de alta calidad para la toma de decisiones (18).

Tabla 2-2: Factores que complican el manejo farmacológico del dolor en la UCI⁵.

Falta de evidencia de alto nivel para la toma de decisiones.
Los principios del tratamiento del dolor son usualmente extrapolados de estudios realizados en otros escenarios, cuyos resultados pueden no ser aplicables o tener consideraciones especiales en pacientes en estado crítico.
Dificultad para diferenciar los eventos adversos relacionados con los medicamentos, de otros problemas médicos.
Variabilidad intra e inter paciente en respuesta a ciertos medicamentos, con tendencia a magnificarse en pacientes en estado crítico, comparados con quienes no están en dicha condición.
Necesidad frecuente de una rápida titulación de medicamentos para el dolor, para lograr controlar los episodios agudos, lo que aumenta el riesgo de eventos adversos de los medicamentos.
Preocupaciones de biodisponibilidad con vías de administración que requieren absorción.
Las técnicas de analgesia especializada (v.g. regional) tienen consideraciones particulares en muchos pacientes en estado crítico.

⁵ Tomada de Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, Grap MJ, Li D, Medina J, et al. Pain management principles in the critically ill. Chest 2009 Apr;135(4):1075-86.

En aquellos pacientes que ingresaron a la UCI después de una cirugía cardíaca, los principales factores relacionados a la ineffectividad del manejo del dolor parecen ser: 1) protocolos de prescripción de analgesia con opiáceos inapropiados; 2) administración del medicamento sin tener en cuenta el protocolo establecido; 3) valoración inadecuada del dolor e 4) inhabilidad o imposibilidad del paciente para establecer comunicación con el equipo de atención en salud (6).

La vía de administración es una consideración de alta importancia para el tratamiento farmacológico de los pacientes con estado crítico que se encuentran en la UCI. La vía intravenosa (IV) es de preferencia en los pacientes de la UCI que presentan dolor agudo con sospecha o antecedente de alteración en la función GI; el uso de infusión continua o intermitente, dependerá de factores como la frecuencia y la severidad del dolor y la farmacocinética del medicamento prescrito. Adicionalmente, la vía IV supone una mejor biodisponibilidad comparada con vías como la intramuscular o subcutánea (18).

3. Capítulo 3: Metodología

3.1 Diseño de la investigación

Revisión sistemática y meta-análisis. No se restringió a un rango de fecha para mayor sensibilidad de la búsqueda.

3.2 Criterios de inclusión

Serán elegibles para la revisión los artículos científicos de estudios con las siguientes características:

- Tipos de estudios: Ensayos Clínicos Aleatorizados, Ensayos Clínicos no Aleatorizados, Estudios de Cohorte Prospectiva.
- Tipos de pacientes: Pacientes mayores de 18 años en Unidad de Cuidado Intensivo.
- Tipos de intervenciones: Estudios que incluyan manejo de dolor con medidas farmacológicas.
- Tipos de medidas de desenlace: Medidas que se relacionen con evaluación de dolor en la Unidad de Cuidado Intensivo (escalas, puntajes).

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Control Trials (Ver Anexo 1. Términos de Búsqueda); no se realizaron restricciones por idioma o tiempo. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual para identificar publicaciones relevantes en presentaciones de congreso, páginas de instituciones expertas en el área de interés, posters con resultados de investigación, memorias en revistas indexadas y se contactaron expertos en el tema para identificar otros estudios publicados en revistas no indexadas.

3.4 Selección de estudios y extracción de la información

La selección de estudios fue realizada por dos evaluadores independientes, se seleccionaron inicialmente estudios que en el título y el resumen de la publicación contenían términos relacionados con el tipo de paciente e intervenciones de interés.

Posteriormente, se evaluó el contenido completo de los artículos para identificar que cumplieran en totalidad los criterios de selección; un tercer evaluador resolvió los desacuerdos en la selección. Dos investigadores extrajeron la información de los artículos seleccionados de acuerdo a un formato de recolección pre-establecido (Ver Anexo C. Formato de recolección).

Se extrajeron los datos relacionados con la población de estudio, intervenciones y desenlaces de cada artículo. La evaluación de la calidad de cada estudio se realizó a partir de la evaluación de las siguientes características: Aleatorización (sí, no), Cegamiento (sí, no), Seguimiento a los participantes (pérdidas al seguimiento o retiros sí, no) y el análisis por intención de tratamiento (sí, no).

3.5 Plan de Análisis

Se realizó una descripción cualitativa de las características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática (Ver Anexo E. Descripción de estudios incluidos).

Se realizó un análisis por intención de tratamiento. Se determinó el tamaño estimado del efecto del manejo farmacológico con Fentanil para el alivio del dolor en pacientes en la Unidad de Cuidado Intensivo. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el cálculo del efecto estimado.

Se determinó la heterogeneidad de los estudios incluidos en el meta-análisis por medio del estadístico I². Se consideró significancia estadística con valores de $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó en Review Manager v 5.0.

A cada estudio se le evaluó las características de riesgo de sesgo, imprecisión, dirección, inconsistencia y sesgo de publicación para determinar la fortaleza de la evidencia según el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

3.6 Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo, pues emplea técnicas y métodos documentales y no contempla la realización de alguna intervención o modificación intencionada de variables sobre participantes. La realización del presente estudio no implica conflictos éticos.

3.7 Administración del proyecto

Tabla 3-1: Recursos.

Presentación por rubros	
Rubro	Fondos solicitados
Personal	\$12,000,000
Equipos	\$0,0
Materiales e insumos	\$450,000
Servicios técnicos	\$3,950,000
Bibliografía	\$ 500,000
Total	\$16.900.000

Tabla 3-2: Presupuesto.

Rubros personal			
Personal (horas/semana)	Descripción	No, De meses	Fondos solicitados
Investigador 1	Investigador Principal	12	\$4.000.000
Investigador 2	Co-Investigador	12	\$4.000.000
Investigador 3	Co-Investigador	12	\$4.000.000

Rubros Equipos			
Equipo	Descripción	Cantidad	Fondos solicitados
Computador portátil	Uso de computador portátil para almacenamiento y análisis de información.	N/A	N/A
Materiales e Insumos			
Materiales	Descripción	Cantidad	Fondos solicitados
Papelería	Impresiones y fotocopias de formatos de recolección	N/A	\$450,000
Servicios técnicos			
Servicio Técnico	Descripción	Cantidad	Fondos solicitados
Apoyo metodológico		1	\$ 1,000,000
Búsqueda electrónica	Búsqueda electrónica de artículos científicos en las bases de artículos de acuerdo a los términos de búsqueda establecidos	1	\$ 1,000,000
Análisis de datos			\$ 1,000,000
Traducción de artículos	Traducción a español de artículos en idiomas diferentes al inglés	N/A	\$ 950,000
Bibliografía			
Bibliografía	Descripción	Cantidad	Fondos solicitados
Recuperación de artículos científicos	Recuperación de artículos científicos seleccionados para revisión y/o inclusión en la revisión sistemática	N/A	\$ 500,000

3.8 Cronograma de actividades

Tabla 3-3: Cronograma.

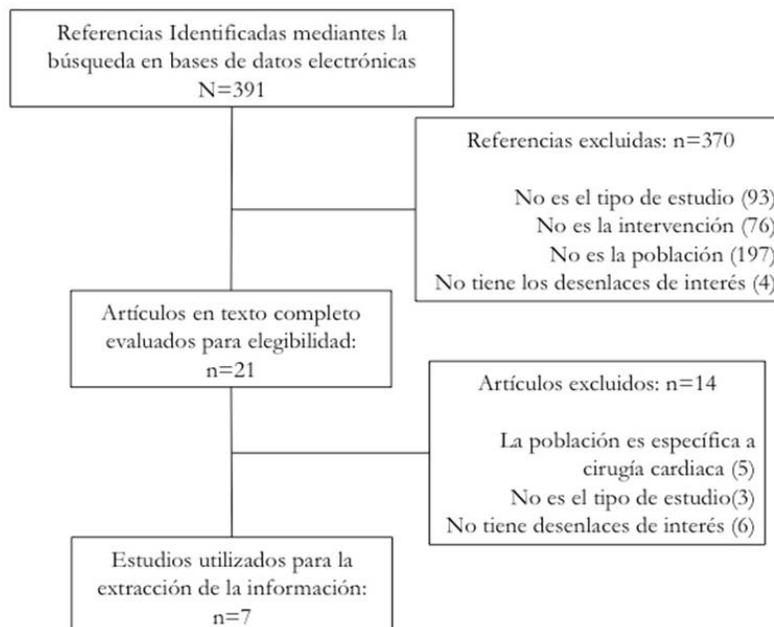
No. Actividad	Descripción Actividad	Inicio	Final	Ejecución en
1	Presentación y sometimiento para aprobación de comités de investigación y ética.	1	2	Meses
2	Implementación de estrategia de búsqueda	2	4	Meses
3	Selección de los artículos	4	5	Meses
4	Extracción de la información	5	8	Meses
8	Análisis Estadístico	8	10	Meses
9	Elaboración de informe de resultados	10	11	Meses
10	Elaboración de Manuscrito	10	12	Meses

4. Capítulo 4: Resultados y discusión

4.1 Resultados

De las 4 estrategias de búsqueda se encontraron un total de 391 estudios. La mayoría de los estudios excluidos se descartaron por contener población distinta a la población objeto (estudios en recién nacidos y niños) y por contener metodología distinta (revisión de tema, estudios descriptivos). Se evaluaron un total de 21 estudios en texto completo. De ellos, se excluyeron 14: 5 estudios trataban con personas en posquirúrgico de cirugía cardíaca, 3 se trataban de estudios de cohorte y 6 no contenían los desenlaces de interés (dolor, medido por cualquier escala o método). Se seleccionaron finalmente 7 estudios. Ver Figura 4-1.

Figura 4-1: Selección de los estudios.



4.1.1 Descripción de los estudios incluidos

Todos los estudios incluidos comparan dos intervenciones en las que se utilizaron medicamentos de acción sedante y/ analgésica. Tres de ellos (Egerod, Mansouri y Porhomayon) utilizaron grupos de estrategias. Es decir, utilizaron protocolos de analgesia y sedación desarrollados en el contexto de la práctica diaria.

De forma breve, el protocolo de Egerod consiste en la administración de analgésicos, seguido por la administración de un sedante (administrado solo si es necesario); Remifentanil se administra en caso de necesitarse sedación inferior a 3-5 días; Fentanyl se administra en pacientes con trauma cerebral. Se considera la administración de propofol, midazolam y fenobarbital en caso de agitación.

Mansouri utilizó el protocolo de sedación en UCI descrito por “San Diego Patient Safety Council”. Luego de la administración de sedación y analgesia se evalúa el ciclo de sueño del paciente y se implementan estrategias para incrementar la higiene del sueño: permitir siestas regulares, masajes en la espalda para relajación, ambiente oscuro en la noche y luz natural en el día. Los sedantes y analgésicos se usan según la necesidad, siempre en función de facilitar un sueño natural.

El objetivo del protocolo de Porhomayon es permitir el mayor número de pruebas de respiración espontáneas, reducir la cantidad y duración de benzodiazepinas y propofol. Este protocolo prioriza el uso de opioides (fentanil, hidromorfona), antes que sedantes (benzodiazepinas, propofol), los cuales se administraban solo si fuera necesario.

Estos tres estudios comparaban el uso de los protocolos en estudio con el cuidado usual. Los cuatro estudios restantes realizaron una comparación cabeza-cabeza entre: morfina 2,5mg y 7,5mg (Ahkers); paracetamol y fentanil (Kouчек); remifentanil y fentanyl; y bupivacaina y meperidina. No se encontraron estudios que realizaran la misma comparación en cuanto a medicamentos dentro de un mismo grupo farmacéutico.

Los estudios de Muellejans y Porhomayon se realizaron en pacientes que requirieran ventilación mecánica. A diferencia de los demás estudios en donde se incluyeron

personas con otras patologías médicas o quirúrgicas sin uso estricto de ventilación mecánica.

En todos los estudios se valoró el dolor utilizando alguna escala de medición. La mayoría utilizaron una escala de dolor en un rango de 1 a 10, a excepción de Muellejans quien utilizó una escala con rango entre 1 y 6 puntos. En la Tabla 4-1 se muestran las características PICO (Población, Intervención, Comparador y Desenlace) de cada uno de los estudios seleccionados.

Tabla 4-1: Características PICO de los estudios seleccionados.

Estudio	Población	N	Intervención	Medición del dolor
Ahkers	Adultos, POP cirugía cardiorácica	119	Morfina 2,5mg/7,5mg	Escala de dolor
Egerod	Adultos, Patología neurológica	215	Cuidado usual/protocolo de analgesia- sedación	Escala de dolor
Kouчек	Adultos, POP	40	Paracetamol/ Fentanyl	Escala Visual Análoga (1-10)
Muellejans	Adultos, requiere ventilación mecánica	196	Remifentanil/ Fentanyl	Escala de dolor (1- 6)
Salman	Adultos, POP reparo de AAA	80	Bupivacaina/ Meperidina	Escala Visual Análoga (1-10)
Mansouri	Adultos cualquier patología médica o quirúrgica que requiera UCI	216	Cuidado usual/protocolo de dolor-analgesia- delirium	Escala de dolor comportamental
Porhomayon	Adultos, requiere ventilación mecánica	200	Cuidado usual/protocolo de analgesia- sedación	Escala de dolor (1- 10)

4.1.2 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Todos los estudios cuentan con algún grado de sesgo. A excepción de los estudios de Egerod y Porhomayon, los estudios tienen un riesgo de sesgo intermedio a expensas de la aleatorización, y el cegamiento (tanto de la intervención como de la evaluación de desenlaces). Los estudios de Egerod y Porhomayon presentan riesgo alto de sesgo debido a las características de la asignación del tratamiento. El estudio de Egerod evaluó dos protocolos de analgesia y sedación en momentos diferentes. Es decir, primero realiza una evaluación del cuidado usual en una serie de pacientes (111 en total) y, en otro momento hace una evaluación del protocolo en prueba. El estudio de Porhomayon tiene un esquema similar. En dos años consecutivos realiza la evaluación de uno y otro protocolo respectivamente. Los demás estudios utilizan un sistema de aleatorización a alguna de las intervenciones. Únicamente los estudios de Ahkers y Kouчек son ciegos para los participantes. Es de aclarar que por ser una intervención basada en un solo medicamento y no en un protocolo se hace factible este cegamiento. Ver tabla 4-2.

Tabla 4-2: Evaluación de calidad de los estudios.

Estudio	Aleatorizado	Ciego	Reporte de retiros de participantes	Análisis por intención de tratar
Ahkers	Sí	Sí (participantes, investigadores)	Sí	No
Egerod	No	No	Sí	No
Kouчек	Sí	Sí (participantes)	No	Sí
Muellejans	Sí	Sí	No	Sí
Salman	Sí	No	No	Sí
Mansouri	Sí	No	No	No
Porhomayon	No	No	Sí	No

4.1.3 Efecto de las intervenciones

Los estudios de Ahkers, Kouчек, Muellejans y Salman reportaron la medición del dolor según la escala utilizada. En Ahkers, la media de dolor en el grupo tratado con morfina 2,5mg no fue estadísticamente diferente al grupo tratado con morfina 7,5mg (1,3 vs.1,2 $p=0,7$). En Kouчек y Muellejans, quienes compararon paracetamol vs fentanil y remifentanil vs. fentanil, respectivamente, las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas (2,25 DE 0,96 vs. 2,05 DE 1,09, $p=0,54$ para Kouчек; 2,6 IC95% 0,0-37,6 vs. 3,1 IC95% 0,0-65,4 para Muellejans).

Salman fue el único estudio que utilizó dos intervenciones con medicamentos independientes y que tuvo diferencias estadísticamente significativas a favor de uno de los dos. Así, con el uso de Bupivacaina se reportó una media de dolor al día 3 de 0,1 (DE 0,3) respecto al efecto con Meperidina (2,2; DE 1,1), $p<0,001$. Es de aclarar que la intervención tiene vía de administración distinta para cada medicamento (epidural vs. intravenoso).

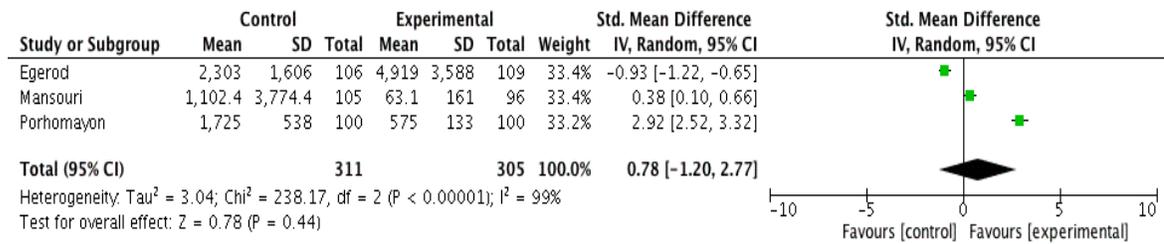
Los tres estudios que compararon protocolos de analgesia y sedación evaluaron como desenlaces, las dosis utilizadas en cada uno de los medicamentos. Fentanil fue el único medicamento evaluado por los tres. En Egerod, se reportó una dosis media diaria de fentanil mayor para el grupo experimental que para el grupo control (cuidado usual), mostrando una diferencia estadísticamente significativa (2303mcg; 4919mcg respectivamente; $p<0,001$). En los otros dos estudios, el uso de fentanil fue inferior en el grupo experimental (1102,4mcg, DE 3774,4 vs. 63,1mcg, DE 161,0, $p=0,001$ para Mansouri; 1725mcg vs. 575mcg, $p=0,001$ para Porhomayon). En la Tabla 4-3 se resumen todos los resultados.

Tabla 4-3: Resultados en la medición del dolor.

Estudio	Intervención	Desenlace	Resultados	p
Ahkers	Morfina 2,5mg/7,5mg	Dolor al inicio (media, DE)	1,1 (0,7-1,4)/ 1,3 (0,9-1,8)	0,16
		Dolor POP (media, DE)	1,3 (0,9-1,7)/ 1,2 (0,7-1,7)	0,7
Egerod	Cuidado usual/protocolo de analgesia-sedación	Dolor (media, DE)	1,54 (0,73)/ 1,24 (0,61)	<0,001
		Uso de Fentanyl (ug, DE)	2303 (1606)/ 4919(3588)	<0,001
		Uso de Morfina (mg, DE)	16(9,0)/ 10(0,0)	0,077
Kouchek	Paracetamol/ Fentanyl	Dolor día 0 (media, DE)	4,4 (0,82)/ 4,35 (0,81)	0,84
		Dolor día 2 (media, DE)	2,25 (0,96)/ 2,05 (1,09)	0,54
Muellejans	Remifentanyl/ Fentanyl	Dolor moderado (% IC95%)	2,6 (0,0-37,6)/ 3,1 (0,0-65,4)	No significativo
Salman	Meperidina/ Bupivacaina	Dolor día 1 (media, DE)	3,7 (1,0)/ 0,3 (0,7)	<0,001
		Dolor día 3 (media, DE)	2,2 (1,1)/ 0,1 (0,3)	<0,001
Mansouri	Cuidado usual/protocolo de dolor-analgesia-delirium	Uso de Morfina (mg, DE)	24,3 (53,4)/ 20,9 (11,4)	0,77
		Uso de Fentanyl (ug, DE)	1102,4 (3774,4)/ 63,1 (161,0)	0,001
		Uso de Sulfentanyl (ug, DE)	12,4 (64,2)/ 28 (2)	0,28
		Uso de Acetaminofen (mg, DE)	289,8 (1387,0)/ 187,8 (825,7)	0,65
Porhomayon	Cuidado usual/protocolo de analgesia-sedación	Dolor <5 (%)	79,5/72,6	-
		Uso de Fentanyl (ug)	1725 (538)/ 575 (133)	0,001

A partir de estos tres estudios se realizó un metanálisis con el software Review Manager. En el se evaluó la dosis (en microgramos) utilizada de fentanil aplicando el cuidado convencional versus un protocolo experimental. La heterogeneidad, evaluada con I2, es alta (99%) y el estimado total del efecto muestra poca precisión (Diferencia de medias estandarizada= 0,78; IC95%: -1,20-2,77). Este efecto se da principalmente por el estudio de Egerod, en donde la dosis utilizada de fentanil fue mayor en el grupo a quien se le aplicó el protocolo experimental, respecto a los otros dos estudios donde la dosis en ese grupo fue menor. Ver figura 4-2.

Figura 4-2: Metanálisis: dosis de fentanil en cuidado usual vs. protocolo de analgesia y sedación.



La calidad de la evidencia del metanálisis es baja debido a: efecto indirecto alto, falta de aleatorización, imprecisión en los resultados individuales y en el efecto total estimado y alto riesgo de sesgo por falta de aleatorización (Egerod y Porhomayon). Los detalles se pueden observar en la tabla GRADE. Ver tabla 4-4.

Tabla 4-4: Evaluación de calidad de los estudios utilizados en el metanálisis. Programa GRADE pro. (Los términos en inglés son provistos así debido al Software GRADE-PRO).

Cuidado usual compared to Protocolo de Analgesia y Sedación for Dolor					
Bibliography: Egerod, Mansouri y Porrhomayon					
Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Protocolo de Analgesia y Sedación	Risk difference with Cuidado usual (95% CI)
Dosis de Fentanil	616 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{6 7 8 9} due to risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision		The mean dosis de fentanil in the control groups was microgramos	The mean dosis de fentanil in the intervention groups was 0.78 standard deviations higher (1.20 lower to 2.77 higher)
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval;					
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.					

⁶ Egerod y Porrhomayon son estudios clínicos no aleatorizados.⁷ La heterogeneidad en los tres estudios es alta.⁸ El protocolo en los tres estudios establece la pauta para administrar fentanil. Sin embargo, la dosis variará según la valoración individual de agitación y dolor.⁹ La variabilidad en cada uno de los estudios es alta.

4.2 Discusión

Esta revisión tuvo como propósito evaluar la evidencia clínica en cuanto al uso de analgesia en pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo.

4.2.1 Principales resultados

El hallazgo más notable es la falta de realización de estudios clínicos aleatorizados en este escenario. Es conocido que el manejo del paciente en UCI tiene varios retos importantes.

Primero, los pacientes allí tratados generalmente tienen patologías críticas, que requieren medidas prontas y altamente sensibles a generar cambios en la persona. También se tratan allí personas con patologías crónicas y en situaciones de cuidado intermedio, como lo es el cuidado postoperatorio. Los estudios incluidos en esta revisión dan gala de este espectro de situaciones. Se encuentran estudios en pacientes que pueden mostrar fácilmente una respuesta frente al dolor y pacientes a quienes esta respuesta se media por reflejos interpretados por el cuidador.

Segundo, desarrollar un estudio en donde se prueben diversos medicamentos o intervenciones no puede retar mucho la terapia estándar. Hacerlo, si bien es generar y probar hipótesis para el mejoramiento de las personas, implica asumir el riesgo de no efecto o de daño. En la UCI este riesgo puede derivar en la continuación o terminación de la vida. Si bien los estudios de esta revisión, y el objetivo de la misma, no buscaban evaluar el efecto de una intervención en términos de mortalidad, el manejo del dolor en UCI está integrado con el manejo sedante, y hace parte de protocolos de cuidado que buscan en últimas prolongar la supervivencia en las personas sin producir daño. El estudio de Egerod evidencia la importancia de hacer manejos integrados que tengan en cuenta la agitación del paciente. El protocolo en este estudio tuvo como medicamentos de intervención una gama alta de analgésicos y sedantes. Ambos tipos de intervención (sedación y analgesia) se realizan en conjunto para el manejo del paciente en UCI; ningún protocolo escinde un tipo de intervención de la otra.

La revisión pone en evidencia que la evaluación del dolor ha derivado en el uso de escalas de fácil interpretación y que permite hacer comparación en el efecto de varios estudios. Adicional a esto, se rescata la medición de desenlaces en términos de dosis de medicamentos utilizados. Este valor puede ser un sustituto del grado de dolor percibido por el paciente y deberá evaluarse este uso de forma sistemática en nuevos estudios. Este hallazgo permitió la realización de un metanálisis, en el que se comparó el cuidado usual versus manejo por protocolo de analgesia y sedación, en términos de dosis de fentanil utilizada. Es el mejor ejemplo para incentivar en las investigaciones el reporte de dosis media en los fármacos utilizados y facilitar la realización de estimaciones globales por medio de metanálisis.

Realizar un metanálisis que compare uno a uno, los medicamentos utilizados para analgesi-sedación no fue posible debido a que las intervenciones utilizadas no fueron iguales en más de un estudio. Sin embargo, el uso y reporte en el efecto del fentanil en escalas de dolor hace que esta intervención sirva como comparador indirecto de otras intervenciones. Se propone entonces que, ante la ausencia de nuevos estudios que permitan calcular estimaciones globales en el efecto de un medicamento respecto a otro, se realicen comparaciones indirectas por medio de metanálisis en red. Estas comparaciones, si bien constan de precisión inferior al ser indirectas, son viables desde el punto de vista epidemiológico. Con los estudios seleccionados se puede determinar, por ejemplo, el efecto del remifentanil versus paracetamol a partir de los estudios de Kouček y Muellejans, al usar fentanil como comparador común a ambos. La importancia de hacer este análisis subyace en la medición del desenlace utilizada. Ambos estudios usaron como desenlace el dolor según alguna escala y no según un desenlace sustituto (dosis de analgesia).

4.2.2 Implicaciones para la práctica

Los resultados de esta revisión permiten generar dos conclusiones con impacto en la práctica diaria:

- Los protocolos de manejo enfocados en sedación y analgesia son herramientas útiles para el paciente en UCI. Aplicarlos reduce notablemente la variabilidad en el

uso de medicamentos y pudiera disminuir el uso total que se realice de los mismos. Esto se puede observar con el estudio de Mansouri, en el que las medidas de dispersión de la dosis de analgésicos, son significativamente menores cuando se aplica un protocolo de manejo en relación al cuidado usual. Este fenómeno se observó para los 5 analgésicos usados en el estudio (morfina, fentanil, sulfentanil y acetaminofén). Se resalta el uso del acetaminofen intravenoso como coadyuvante a los opiáceos, intervención que no se realiza en Colombia.

- Se debe incentivar el uso de otros medicamentos analgésicos disponibles en el repertorio del cuidado intensivo. Esto es, de paracetamol intravenoso y de bupivacaina epidural. El estudio de Kouчек muestra que el paracetamol es tan efectivo como el fentanil, con una calidad de evidencia moderada baja. Por otro lado, el estudio de Salman muestra mayor eficacia de la analgesia con Bupivacaina que con Meperidina. Si bien ambos medicamentos tienen espectros de acción diferentes que pudiera ser el motivo de su selección en el paciente, se debe plantear como una opción dar analgesia por vía epidural al grupo de pacientes que se vean beneficiados de esta medida (por la localización y origen del dolor).

5. Conclusiones

Se resalta la notable escases de estudios de investigación que evalúen la eficacia de la analgesia en el paciente de Unidad de Cuidado Intensivo. Los estudios descriptivos sobre el efecto de este tipo de intervenciones deben ser fortalecidos con la realización de estudios clínicos aleatorizados.

El uso de protocolos de analgesia y sedación debe estandarizarse en las instituciones. Se hace necesaria una revisión sistemática que busque el efecto y la aplicación de estos protocolos descritos en la literatura. Es altamente recomendable que las instituciones colombianas acojan los principios de los protocolos más eficaces y los adecúen a su contexto. Esta medida no solo ayuda en la disminución de medicamentos totales utilizados sino que pareciera redundar en mayor y mejor control del dolor.

Es recomendable incorporar en la práctica diaria el uso de medicamentos analgésicos distintos a los opioides. Se debe evaluar en cada paciente la posibilidad de recibir un mejor beneficio con medicamentos como el paracetamol intravenoso y la bupivacaina epidural.

Se hace necesaria la realización de metanálisis que contengan como desenlace la dosis media utilizada de un fármaco. Este puede ser un buen sustituto de la medición directa de analgesia por medio de escalas de dolor.

Dada la poca realización de estudios clínicos aleatorizados en este tópico (analgesia en UCI), se recomienda la realización de metanálisis de comparaciones indirectas (o metanálisis en red) que evalúen la eficacia de un medicamento en relación a otros usando como comparador común el fentanil. Recomendaciones

Se presentan como una serie de aspectos que se podrían realizar en un futuro para emprender investigaciones similares o fortalecer la investigación realizada.

A. Anexo: Términos de búsqueda

Población	Pacientes adultos en Unidad de Cuidado Intensivo	Adults; Care Unit, Intensive; Care Units, Intensive; Intensive Care Unit; Unit, Intensive Care; Units, Intensive Care.
Intervención	Manejo Farmacológico de Dolor	Pain; Pain Management; Pain Managements; Pain Management therapy; Pharmacology
Desenlace	Escalas de dolor	Pain Measurement; Assessment, Pain; Analgesia Test; Test, Analgesia;

B. Anexo: Reportes de búsqueda electrónica

Reporte de búsqueda electrónica No. #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	13/03/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados
Estrategia de búsqueda (resultados)	("intensive care units"[MeSH Terms] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "units"[All Fields]) OR "intensive care units"[All Fields]) AND "Pain Management"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]
Referencias identificadas	80

Reporte de búsqueda electrónica No. #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	13/03/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos Aleatorizados, Estudios de Cohorte

Estrategia de búsqueda (resultados)	"intensive care unit" AND 'pain management' AND ('clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'systematic review'/de) AND [embase]/lim
Referencias identificadas	258

Reporte de búsqueda electrónica No. #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane CENTRAL
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/03/2015
Rango de fecha de búsqueda	2005-2015
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos Clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	"intensive care unit" AND "pain management" {Including Related Terms} - Search terms used: <ul style="list-style-type: none"> intensive care unit units intensive care unit intensive care intensive care units care units intensive care unit intensive itu icu intensive therapy unit intensive therapy units icus itus

	<p>intensive treatment unit intensive treatment units pain management pain therapy pain pain management pain control analgesias analgesia controlling pain managing pain giving pain relief relieving pain</p>
Referencias identificadas	198

Reporte de búsqueda electrónica No. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	13/03/2015
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	tw:("Unidad de cuidado intensivo" dolor) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))
Referencias identificadas	6

C. Anexo: Formato de recolección

Manejo farmacológico y no farmacológico de dolor en pacientes de la unidad de cuidado intensivo: revisión sistemática.

Documento para la extracción de la información

Número de identificación del estudio: _____

Iniciales de la persona quien extrae los datos: _____

I. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

1. Estado de publicación

Publicado _____ No publicado _____

2. Idioma del documento

Inglés _____ Portugués _____ Español _____

Otro _____ ¿Cuál? _____

3. Número de centros involucrados: _____

No claro/no reportado _____

4. País de la institución del primer autor: _____

5. País en el que el estudio es realizado (en su mayor parte):

6. Diseño del estudio:

a. No claro/no reportado _____

b. ESTUDIO CONTROLADO ALEATORIZADO

Paralelo _____ Cruzado _____

c. ESTUDIO CONTROLADO NO ALEATORIZADO _____

d. ESTUDIO DE COHORTE POSPECTIVA _____

II. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

1. Sexo

	N	%
Masculino		
Femenino		
Total		

No reportado/No claro _____

Edad

Media general (DE): _____ ()

Edad	N	% de la población de estudio
18-45		
>45 años		
Total		

No reportado/No claro _____

2. Personas incluidas

	Número de participantes	Tto 1 _____	Tto 2 _____	Tto 3 _____	TOTAL
Aleatorizados/tratados					
Analizados					

3. ¿Se reportaron las personas retiradas del estudio?

No _____ (Continuar en: III. Datos de la enfermedad)

Si _____

Razones de retiro del estudio

		Total de personas n (%)	Tto 1	Tto 2	Tto 3
Efectos adversos (Especifique)	n(%)				
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
No reportado / no claro _____					
Pérdida del seguimiento/ movilización					
Retiro Voluntario					
Otros (especifique)					

III. DATOS DE LA ENFERMEDAD**1. Documentación de la patología****Diagnóstico primario**

Tiempo después del diagnóstico en que ingreso al estudio

_____ semanas _____ meses

IV. INTERVENCIÓN

1. Información del tratamiento

Duración

_____ semanas _____ sesiones _____

Frecuencia

No. de veces _____

2. Herramientas de medición

a. _____

b. _____

c. _____

3. Co-Intervenciones

No _____ No Claro/No reportado _____ (Siga a pregunta 4. Datos de Seguimiento)

Si _____

Tipo de co-intervención

a. _____

b. _____

c. _____

4. Datos de seguimiento

Seguimiento total _____ meses _____ años

Número de evaluaciones durante el seguimiento _____

D. Anexo: Evaluación de riesgo de sesgo

No. de ID del estudio _____	Riesgo de Sesgo		
	Bajo	No claro	Alto
Generación de la secuencia aleatoria			
Asignación oculta o enmascarada			
Cegamiento de participantes e investigadores			
Cegamiento de evaluadores del desenlace. Medición Objetiva.			
Datos de desenlace incompletos			
Notificación selectiva de los resultados			
Otras fuentes de sesgo			

(Herramienta de la Colaboración Cochrane)

Bibliografía

- (1) Celis-Rodriguez E, Birchenall C, de la Cal MA, Castorena AG, Hernandez A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva* 2013 Nov;37(8):519-74.
- (2) Pardo C, Munoz T, Chamorro C. [Monitoring of pain. Recommendations of the Analgesia and Sedation Work Group of SEMICYUC]. *Med Intensiva* 2008 Feb;32 Spec No. 1:38-44.
- (3) Kirksey KM, McGlory G, Sefcik EF. Pain assessment and management in critically ill older adults. *Crit Care Nurs Q* 2015 Jul;38(3):237-44.
- (4) Puntillo K, Pasero C, Li D, Mularski RA, Grap MJ, Erstad BL, et al. Evaluation of pain in ICU patients. *Chest* 2009 Apr;135(4):1069-74.
- (5) Rijkenberg S, Stilma W, Endeman H, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM. Pain measurement in mechanically ventilated critically ill patients: Behavioral Pain Scale versus Critical-Care Pain Observation Tool. *J Crit Care* 2015 Feb;30(1):167-72.
- (6) Yorke J, Wallis M, McLean B. Patients' perceptions of pain management after cardiac surgery in an Australian critical care unit. *Heart Lung* 2004 Jan;33(1):33-41.
- (7) Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013 Jan;41(1):263-306.
- (8) de JA, Molinari N, de LS, Gniadek C, Carr J, Conseil M, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care* 2013;17(2):R74.
- (9) Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault PF, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1691-9.
- (10) Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma* 2008 Sep;65(3):517-26.

- (11) Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg* 2010 Aug;111(2):451-63.
- (12) Puntillo KA, Miaskowski C, Kehrle K, Stannard D, Gleeson S, Nye P. Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain, and opioid administration. *Crit Care Med* 1997 Jul;25(7):1159-66.
- (13) Klassen B LLWS. Pain management best practice with older adults: effects of training on staff knowledge, attitudes, and patient outcomes. *Phys Occup Ther Geriatr* 2009;27:173-196. 2015.
- (14) Li D, Puntillo K, Miaskowski C. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain* 2008 Jan;9(1):2-10.
- (15) Kwekkeboom KL, Herr K. Assessment of pain in the critically ill. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2001 Jun;13(2):181-94.
- (16) Jeitziner MM, Schwendimann R. [Identification of pain in the case of patients under sedation and artificial ventilation: A systematic literature review]. *Pflege* 2006 Dec;19(6):335-44.
- (17) Gelinas C, Puntillo KA, Joffe AM, Barr J. A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2013 Apr;34(2):153-68.
- (18) Erstad BL, Puntillo K, Gilbert HC, Grap MJ, Li D, Medina J, et al. Pain management principles in the critically ill. *Chest* 2009 Apr;135 (4):1075-86.