



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO CRÍTICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. GERARDO FÉLIX RAMOS

HERMOSILLO, SONORA

JULIO DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO EN EL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. GERARDO FÉLIX RAMOS

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN, CALIDAD Y
CAPACITACION HIES/HIMES

DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO
DIRECTOR GENERAL HIES/HIMES

DR. JAIME GABRIEL HURTADO VALENZUELA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE PEDIATRÍA

DR. ALFONSO ALAPISCO YAÑEZ
DIRECTOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA, JULIO 2019



ÍNDICE

ÍNDICE	-----	3
GLOSARIO	-----	4
RESUMEN	-----	5
INTRODUCCIÓN	-----	7
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	-----	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	-----	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	-----	32
JUSTIFICACIÓN	-----	33
OBJETIVO	-----	34
MATERIALES Y MÉTODOS.	-----	35
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.	-----	36
ASPECTOS BIOÉTICOS, CONFLICTO DE INTERESES Y PRESUPUESTO	-----	37
RESULTADOS	-----	38
DISCUSIÓN	-----	44
CONCLUSIÓN	-----	48
ANEXOS	-----	49
BIBLIOGRAFÍA	-----	50

GLOSARIO

SA Síndrome de abstinencia

OP Opioide (s)

BZD Benzodiacepina (s)

FENT Fentanilo

MDZ Midazolam

UCIP Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

HIES Hospital Infantil del Estado de Sonora

SNC Sistema nervioso central

GABA Ácido gamma-aminobutírico

RESUMEN

Introducción: La sedación y analgesia medicamentosa constituye el pilar terapéutico para garantizar la seguridad y comodidad de los niños críticamente enfermos. La combinación farmacológica empleada con mayor frecuencia la constituye el midazolam y fentanilo. La infusión continua de estos medicamentos predispone a efectos adversos, destacando el síndrome de abstinencia pues interfiere con la evolución clínica del paciente y prolonga su estancia en UCIP. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos. Pacientes ingresados a la UCIP del HIES en el año 2017 y año 2018 que recibieron sedo-analgesia en infusión continua por más de 48 horas. **Resultados:** Se incluyeron a 103 pacientes entre 1 mes y 17 años. En 44 de ellos (42.7%) contaban síndrome de abstinencia. Se observó mayor afección en lactantes (47.7%) (n=21). Obtuvimos una relación 1.2:1 a favor del sexo masculino. El tiempo de infusión promedio de los fármacos fue de 11.4 días. La media de duración del síndrome de abstinencia de 4.4 días. El tiempo de aparición de la sintomatología fue de 1.4 días. La terapia de sustitución utilizada en el 100% de los casos fue diazepam y buprenorfina. Se calcularon dosis acumulativas de 139 mg/kg de midazolam y 1639 mg/kg de fentanilo. **Conclusiones:** Un tiempo de infusión prolongado y dosis acumulativas superiores son los principales factores para desarrollar síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia se deberá tener como diagnóstico diferencial en el paciente grave que se mantuvo bajo sedoanalgesia medicamentosa y presenta manifestaciones neurológicas o gastrointestinales una vez se hayan descartado otras etiologías.

ABSTRACT

Introduction: Sedation and drug analgesia constitute the therapeutic pillar to guarantee the safety and comfort of critically ill children. The most frequently used drug combination is midazolam and fentanyl. The continuous infusion of these medications predisposes to adverse effects, highlighting the withdrawal syndrome as it interferes with the patient's clinical evolution and prolongs his stay in the PICU. **Material and methods:** Descriptive observational study of the case series. Patients admitted to the Hospital Infantil del Estado de Sonora PICU in 2017 and 2018 who received sedation-analgesia in continuous infusion for more than 48 hours. **Results:** 103 patients between the ages of 1 month and 17 years were included in the study. In 44 of them (42.7%) they had withdrawal symptoms due to a score greater than 2 points on the WAT-1 scale. Greater affection was observed in infants (47.7%) (n = 21). We obtained a 1.2: 1 ratio in favor of the male sex. The average infusion time of the drugs was 11.4 days. The average duration of withdrawal syndrome of 4.4 days. The time of onset of symptoms was 1.4 days. The replacement therapy used in 100% of the cases was diazepam and buprenorphine. Cumulative doses of 139 mg / kg of midazolam and 1639 mg / kg of fentanyl were calculated. **Conclusions:** A prolonged infusion time and higher cumulative doses are the main determining factors for developing withdrawal syndrome. We suggest to think in withdrawal syndrome as a differential diagnosis in the severe patient who remained under drug sedation and presents neurological or gastrointestinal manifestations once other etiologies have been ruled out.

I.- INTRODUCCIÓN

Los medicina crítica pediátrica es la rama de la pediatría que se dedica al tratamiento integral de los niños que padecen enfermedades que ponen en peligro su vida. En la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) se permite tratar a todos los pacientes pediátricos en estado grave, independientemente de la etiología de la enfermedad o que su evolución sea aguda o crónica. (1)

Para una adecuada monitorización y manejo de este grupo de pacientes es común el uso de técnicas invasivas para mantener la vitalidad de los órganos, tales como la intubación endotraqueal, asistencia mecánica ventilatoria, colocación de accesos vasculares, entre otras, mismas que resultan dolorosas. En series reportadas se reconoce que hasta el 74% de los niños recuerda experiencias dolorosas durante la estancia en UCIP. En el mismo contexto, los niños más pequeños pueden no entender lo que sucede en el entorno que los rodea suponiendo un factor desencadenante de ansiedad y eventos estresantes para el paciente. El dolor y ansiedad son responsables de provocar aumento del estrés fisiológico ocasionando efectos deletéreos en su estado nutricional e inmunitario, además de asociarse a eventos riesgosos como la asincronía ventilatoria, isquemia cerebro/miocárdica, extubación accidental y retiro de accesos vasculares, prolongando la estancia en UCIP lo que traduce mayor morbimortalidad. (2,3,4)

El manejo adecuado del dolor y ansiedad es un imperativo moral que afecta a todos los profesionales sanitarios; la sedación y analgesia medicamentosa constituye el pilar terapéutico para garantizar la seguridad y comodidad de los niños críticamente enfermos. (1, 5,6,7,8 ,9,10).

En nuestro país no hay literatura que informe de las prácticas de sedoanalgesia, sin embargo en estudios multicéntricos realizados en España en el año 2011 y en Italia en el año 2016 concuerdan que la combinación más frecuente para la sedoanalgesia en las unidades de terapia intensiva pediátrica y neonatal consiste en la administración en infusión continua de benzodiacepinas (BZD) como el midazolam (MDZ), un opioide (OP) como el fentanilo (FENT) y relajantes musculares como vecuronio y rocuronio. La combinación de estos medicamentos produce sinergismo de efectos hipnóticos, analgésicos y depresores de la respiración permitiendo que el paciente se adapte a la ventilación mecánica, mejora el manejo del paciente y reduce la posibilidad de complicaciones durante su estancia (11, 5, 12, 13, 8).

Tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de los opioides y las benzodiacepinas puede ser impredecible, particularmente en pacientes críticos quienes pueden llegar a desarrollar algún grado de insuficiencia multiorgánica, a demás pueden derivar en efectos adversos secundarios a la sobredosificación e infra dosificación de formas leves a graves, los cuales incluyen hipo, náusea, vómito, espasmo laríngeo, disnea, alucinaciones, mareo, ataxia, movimientos involuntarios, hipotensión arterial, baja saturación de oxígeno, cambios en el ritmo cardíaco, depresión ventilatoria, apnea, arreflexia, paro cardiorrespiratorio. (14)

Otros efectos adversos derivan de la exposición prolongada o al descenso y/o suspensión súbita de los fármacos como son la tolerancia farmacológica, taquifilaxia, dependencia física y síndrome de abstinencia (SA), los cuales se definen y explican en la figura 1.

Figura 1. Efectos adversos de la sedoanalgesia. Definiciones y mecanismos.

Término	Definición	Mecanismo
Tolerancia farmacológica	Disminución de los efectos clínicos de un fármaco por la exposición prolongada a el	La regulación del camino del campo; desensibilización de los receptores opioides; otros mecanismos
Dependencia	Adaptación fisiológica y bioquímica de las neuronas	Activación de quinasas proteicas de segundo mensajero; cambios en los niveles de neurotransmisores; cambios en las redes neuronales
Abstinencia	Un síndrome clínico que se manifiesta después de suspender o revertir un medicamento después de una exposición prolongada a ese fármaco	Acoplamiento de los receptores opioides a la proteína GS; activación del receptor de aminoácidos excitatorios
Taquifilaxia	La pérdida rápida de los efectos de los fármacos causados por mecanismos neurofisiológicos compensatorios	Agotamiento de los neurotransmisores sinápticos; activación de los sistemas de señalización antagonistas; activación de los receptores NMDA y óxido nítrico
Adicción	Un síndrome crónico y recurrente de dependencia psicológica y ansiando un fármaco por sus efectos psicodélicos, sedantes o eufóricos; caracterizado por la compulsión, la pérdida de control y el uso continuado de una sustancia	Activación de sistema dopaminérgico; mecanismos asociados con la tolerancia y la dependencia

Adaptado de Anand, K. & Wilson, D.F. (2010). Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* .125. Pp 1208 – 1225.

A nivel hospitalario se producirá un síndrome de abstinencia iatrogénico secundario al retiro de sedo analgesia medicamentosa por fármacos como opiáceos, benzodiazepinas, barbitúricos y Propofol. (4, 12).

Los signos y síntomas varían en cuanto a presentación y severidad y dependiendo de la droga y el estado del paciente, predominando los neurológicos y gastrointestinales, trascendiendo clínicamente pues interfieren con el destete ventilatorio prolongando el tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCIP, a demás representan una clínica para nada específica pudiéndose confundir con otras entidades como sepsis o delirium. (4,12, 13, 8).

II.- ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.- GENERALIDADES

La población de la UCIP es bastante heterogénea, es decir, varía respecto al tipo de enfermedad y severidad, edad y etapa de neurodesarrollo, por lo que el manejo óptimo de la sedación puede diferir ampliamente. No existe un fármaco ideal para el niño crítico. El grupo de fármacos ideales a escoger serían aquellos que proporcionen un nivel óptimo de sedación y analgesia, con baja incidencia de efectos adversos, ante esto surge la premisa que la terapia debe ser individualizada. (5,12,8)

A demás de la combinación clásica de midazolam y fentanilo, es frecuente la utilización tanto en área de urgencias como en cuidados intensivos el uso de etomidato, ketamina remifentanilo, propofol, morfina.(4).

Se describirán las propiedades farmacológicas del midazolam y fentanilo al ser los fármacos en infusión continua más utilizados que se reportan en la práctica internacional y a los cuales se atribuyen con mayor frecuencia el síndrome de abstinencia:

A) MIDAZOLAM

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta segura y efectiva para sedación en el paciente pediátrico de terapia intensiva, con beneficios significativos en este grupo de pacientes. Es un agonista del receptor GABA-A, con efecto sedante, hipnótico, ansiolítico, amnésico anterógrado y anticonvulsivante. La dosis inicial intravenosa es de 0,02-0,2 mg/kg. Se debe continuar hasta alcanzar el efecto sedante deseado o una dosis global de 0,6 mg/kg. Su inicio de acción por vía endovenosa es de aproximadamente 3 minutos con una duración del efecto sedante de 20-30 minutos. La afinidad del midazolam hacia los receptores benzodiazepínicos es muy superior a la del diazepam y potencia los efectos del GABA aumentando la afinidad de éste hacia los receptores GABAérgicos, los efectos relajantes musculares se atribuyen a una inhibición mono y poli sináptica en las vías neuromusculares, también tiene un efecto directo depresor sobre el músculo y el nervio motor. (12,15,16,17).

Por vía intravenosa los efectos farmacológicos se manifiestan en 5-15 minutos. Por vía intramuscular posee una absorción muy rápida, con una biodisponibilidad de más del 90%. Los efectos máximos aparecen a los 20-60 minutos disminuyendo hasta desaparecer en 2 a 6 horas. (18,15).

Se distribuye ampliamente, cruzando tanto la barrera hematoencefálica como la placentaria. Se unen a proteínas del plasma y posee una semivida de 1 a 5 horas. Su metabolismo es en el hígado y después se conjuga para luego ser excretado por vía urinaria, aunque la infusión continua puede acumularlos. La infusión a dosis bajas efectivas puede minimizar la acumulación. La falla hepática y renal conduce a metabolismo disminuido y eliminación prolongada (18,15,16).

Midazolam sinergiza con anestésicos u otros depresores del SNC. Al combinarse con medicamentos que inhiben CYP3A4 como eritromicina, itraconazol, fluconazol, diltiacem, verapamil, y se han descrito también cimetidina, ácido valproico. La teofilina antagoniza el efecto sedante del midazolam. La rifampicina reduce la concentración plasmática de midazolam oral. La carbamacepina y fenitoina pueden incrementar el metabolismo hepático del midazolam. Los inhibidores de proteasa incrementan las concentraciones séricas de midazolam. El antídoto de midazolam es flumacénil. (19)

El principal efecto adverso del midazolam es la depresión respiratoria, agitación paradójica y ocasionalmente hipotensión. Cuando se administra de forma rápida puede reducir las resistencias vasculares periféricas y por tanto producir alteraciones hemodinámicas. Sin embargo, su administración IV continua produce pocos efectos hemodinámicos. Se han estudiado más frecuentemente periodos cortos de sedación. En un estudio comparativo con propofol se ha demostrado que en pacientes tratados con infusión continua con midazolam el tiempo para despertar a los pacientes sedados fue mas largo. Se han reportado movimientos anormales en extremidades y tronco en niños que han recibido sedación y analgesia prolongada, sobre todo en la combinación de fentanilo y midazolam en infusión, la causa de estos movimientos no está clara. Otros efectos comúnmente reportados son desaturación, broncoespasmo, hipo, nistagmus, diplopía, lagrimeo, tos. La suspensión debe ser gradual para evitar abstinencia caracterizada por ansiedad, insomnio, confusión y crisis convulsivas. Dosis altas se han relacionado con el “síndrome de infusión de midazolam” consistente en retraso al despertar, prolongación innecesaria del tiempo de ventilación mecánica con su correspondiente morbi-mortalidad asociada a cuadros de privación horas o días después de cesar su administración. (19)

FISIOPATOLOGÍA DE ABSTINENCIA A BENZODIACEPINAS

Las BZD producen sedación al unirse a los receptores del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), incrementando con ello su efecto inhibitorio sobre el SNC. Su administración prolongada conduce a una disminución de la función de los receptores, por lo que se produce una menor eficacia de una misma concentración de GABA, y de modo secundario mayor estimulación del sistema nervioso central. (4,20, 14).

Suponemos que la benzodiazepina desempeña un papel clave, como factor independiente, en el desarrollo del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. Además, los estudios experimentales han reportado un efecto neurotóxico de las benzodiazepinas, especialmente en los niños pequeños, a través de la neurodegeneración apoptótica. (5)

B) FENTANILO:

El fentanilo es un opioide agonista puro con efecto analgésico potente que ejerce su acción por ocupación de receptores pre y postsinápticos específicos a nivel de SNC periférico y autónomo. Tiene un inicio de acción de 30-60 segundos y una duración de 30-60 minutos. La dosis recomendada 1-5mcg/kg. Los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, euforia, hipotensión arterial, convulsiones, depresión respiratoria o rigidez torácica. (15).

Entre los efectos del fentanilo están la depresión ventilatoria a dosis dependiente principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación en el SNC debido a una disminución de la respuesta al dióxido de carbono y se manifiesta en con el aumento en la PaCO₂

de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO₂ a la derecha. Tiene una gran potencia, respecto

a la morfina es más rápida la iniciación de acción (menos de 30 segundos), y una más corta duración de acción. Posee mayor solubilidad en los lípidos comparado con la morfina por lo que es más fácil el paso a través de la barrera hematoencefálica lo que provoca mayor potencia y más rápido inicio de acción. Debido a la rápida redistribución por los tejidos se produce una más corta duración de acción. (15,16).

Por su gran potencia y buena tolerabilidad cardiovascular le confieren de un índice terapéutico muy favorable, siendo el opioide más empleado en anestesia quirúrgica cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva. La farmacocinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, con un compartimiento central formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón). Tras la administración intravenosa penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min. Posteriormente se redistribuye pudiéndose acumular en tejidos muscular y adiposo. Se absorbe por el tracto gastrointestinal pero sufre un metabolismo intestinal y hepático (metabolismo de primer paso) que le da una biodisponibilidad de tan solo un 30 %. Estas limitaciones estimularon el desarrollo de otras formulaciones de fentanilo, como son la transdérmica, de acción prolongada, y la transmucosa de absorción rápida, idónea para tratar el dolor irruptivo. El fentanilo se metaboliza por la isoenzima CYP3A4 dando lugar a norfentanilo, un metabolito inactivo. Los inhibidores del CYP3A4 pueden acumular fentanilo a niveles tóxicos. La eficacia analgésica de fentanilo se manifiesta con niveles de 0,3 a 1,2 ng/ml, y la depresión respiratoria entre los 10 y 20 ng/ml, datos indicativos de un buen margen terapéutico (10).

FISIOPATOLOGÍA DE ABSTINENCIA A OPIOIDES

Los opioides se caracterizan por poseer afinidad por los receptores opioides. La activación de los mismos da lugar a inhibición de la adenilciclasa, con disminución del AMPc, apertura de canales de potasio, hiperpolarización de la membrana celular y cierre de canales de calcio. Ello se traduce en inhibición de la neurona y en disminución de la liberación de neurotransmisores, produciendo analgesia. (9)

El cese brusco del fármaco, con la menor ocupación de los receptores de modo secundario, produce un aumento de la actividad excitatoria neuronal, con activación del sistema simpático, produciendo la clínica del SA. Aunque los mecanismos últimos relacionados con la tolerancia y la dependencia no se conocen exactamente, se relacionan con procesos de desensibilización de los receptores mediados por sistemas de proteínas intracelulares que intervienen en el funcionamiento de los canales dependientes de iones. Diversos trabajos experimentales concluyen que los factores más importantes en el desarrollo de tolerancia y SA son la activación mantenida del receptor y el grado de afinidad del fármaco por el mismo. (18,4,20)

2.- EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Desde 1980, las series de casos y estudios retrospectivos han reportado su incidencia en poblaciones de UCIP después de haber sido tratadas con fármacos analgésicos y sedantes por perfusión continua. (22)

Se reconocen factores de riesgo que incrementan el desarrollo de SA, destacan la sedación excesiva, dosis acumulativas de los fármacos, duración del tratamiento, edad y sexo del paciente.

(6)

La tolerancia a los opioides se identificó a partir de una revisión retrospectiva en neonatos, que mostró un aumento de cinco veces en las infusiones de fentanilo junto con aumentos en las concentraciones plasmáticas de fentanilo para mantener el mismo efecto clínico. Dosis totales de fentanilo de más de 1,6 mg / kg o infusiones que duraron más de 5 días llevaron a la abstinencia de opioides. (9)

En otro estudio reportado por Katz *et al* informaron la abstinencia de opioides en 13 de 23 lactantes en infusiones de fentanilo y en todos los que recibieron fentanilo durante más de 9 días. Los resultados de los informes posteriores sugirieron que la abstinencia de opioides ocurre en hasta el 57-60% de las UCIP. Varios estudios han revelado complicaciones y una hospitalización prolongada como resultado de abstinencia a opioides. (9)

En las unidades de cuidados intensivos de adultos se ha reportado incidencia de hasta el 100% con dosis acumulativas prolongadas e infusiones mayor a 7 días. En niños la incidencia varía pues la evidencia es escasa. Se estima que entre el 10 y el 34% de todos los pacientes en UCIP están en riesgo de padecer SA. Algunos autores han reportado valores entre 35 y 57% con el uso de OP y BZD en forma conjunta en infusión por 5 días. En un estudio realizado en España publicado en el 2013 se obtuvo que 50% de sus pacientes ingresados a UCIP que requirieron ventilación mecánica desarrollaron SA posterior a 48 hrs de infusión de BDZ y OP. (11,6, 4, 18, 13).

Está relacionado los tiempos de perfusión prolongados y con dosis acumuladas elevadas de los fármacos utilizados. Se ha determinado que una dosis acumulada de fentanilo de 480 mg/kg o de midazolam de 40mg/kg, y una duración de la perfusión de ambos de 5.7 días son factores de riesgo para el desarrollo de SA, contrastando con otros estudios que se reporta aparición de SA tras dosis acumulativas de midazolam >60 mg/kg y de fentanilo 1.500Mg/kg. (5, 24, 14).

De acuerdo con la literatura, una mayor duración del tratamiento antes de la reducción conduce a una mayor incidencia de síndrome de abstinencia, pero el número exacto de días sin riesgo no se ha definido. (5)

La evidencia respalda una relación entre la edad y el SA. Los estudios prospectivos han demostrado que la dosis acumulativa de opioides está relacionada con la edad y que los pacientes más jóvenes experimentan mayores prevalencias de SA. Pacientes prematuros y aquellos con condiciones crónicas que pueden tener importantes la exposición previa a los opioides y sedantes es teóricamente a mayor riesgo de desarrollar tolerancia y posterior SA. (11,6)

De manera similar, entre los estudios retrospectivos que evaluaron el cese abrupto de las infusiones continuas de fentanilo o midazolam, la edad más temprana se asoció con los síntomas neurológicos como irritabilidad / agitación y convulsiones. Los datos sugieren que la gravedad de la enfermedad, especialmente en lo que se refiere a lesión cerebral o isquemia, contribuye a una mayor prevalencia de SA. (6)

Se destaca que los resultados obtenidos en diferentes países logran coincidir en aspectos puntuales tales como la elevada incidencia y los factores que condicionaron la aparición del SA, así también, la clínica es similar en la mayoría de los casos.

4.- CUADRO CLÍNICO

Los síntomas clínicos pueden confundirse fácilmente con respuestas a otros factores en la UCIP, es decir, los síntomas como agitación, ansiedad, insomnio, irritabilidad, fiebre, taquicardia, hipertensión, y sudoración son también una expresión de sedación o manejo del dolor inadecuados, asincronía con el ventilador, infección, ambiente ruidoso, reacciones paradójicas, o delirio. Estos signos de confusión pueden enmascarar los síntomas de abstinencia, esto sustenta que el diagnóstico del síndrome de abstinencia sigue siendo de exclusión. (18)

En una serie reportada por Bicudo et al se obtuvo que 100% de los sujetos de su muestra presentaron insomnio, temblor y taquipnea; 83% sufrió fiebre; lactantes presentaban signos acordes a su edad como el chupeteo, aleteo nasal o un reflejo Moro exagerado. Todo esto coincide con el análisis de la literatura publicado por Birchley, que concluyó que los síntomas más frecuentes de SA debido a OP y BZD en niños son temblor, inquietud, irritabilidad, insomnio, taquipnea, hipertensión, fiebre, vómitos y diarrea. (14)

La presentación clínica es variable, aparece entre 18 a 24 horas posterior al cese de la medicación, otros en menor cuantía señalan la aparición de los síntomas desde las primeras 12 horas posterior la suspensión o el cese repentino, aunque también se ha visto que los síntomas de abstinencia pueden ocurrir después de 5 o más días de infusión continua de opioides o benzodicepinas en lactantes, así como en niños. (12,9,11,13)

Para el SA por OP es frecuente la sintomatología gastrointestinal como diarrea, náuseas y vómito. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-V) define la abstinencia de opioides como tres de los siguientes: estado de ánimo disfórico, náuseas o vómitos, dolor muscular, lagrimeo o rinorrea, dilatación pupilar, pilo erección, sudoración, diarrea, bostezo, fiebre o insomnio tras la reducción del uso prolongado de opioides. (5)

El SA por BZD aunque no se encuentra definido en el DSM-V, se diferencia en que no suele causar alteraciones gastrointestinales, pero predomina la sintomatología neurológica, lo más

frecuente son los movimientos anormales y las convulsiones pero también cursan con ansiedad, temblores e insomnio, aunque también se han descrito llanto inconsolable, alucinaciones, taquicardia y fiebre. (5,12)

Figura 2. Manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia a opioides y benzodiacepinas en niños

	Irritabilidad del sistema nervioso	Disfunción gastrointestinal	Disfunción autonómica
Opioides	Tono muscular aumentado Mioclonías Ataxia Movimientos anormales Midriasis (>4mm) Llanto enérgico	Vómito Problemas de alimentación Diarrea	Taquipnea Bostezo Hipertensión Coloración moteada
Benzodiacepinas	Contracturas musculares Llanto inconsolable Muecas Inquietud Alucinaciones visuales y auditivas Desorientación Convulsiones Movimientos desordenados	NO	Problemas de succión
Opioides y benzodiacepinas	Temblor Ansiedad Agitación y llanto Irritabilidad Insomnio o trastornos del sueño Movimientos coreatéticos	NO	Fiebre Sudoración taquicardia

Adaptado de Ista, E., Van Dijk, M., Gamel, C., Tibboel, D. & Hoog, M. (2007). Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literatura review. "Assessment remains troublesome". Intensive Care Medicine. 33(8): Pp 1396-1406

5.- DIAGNÓSTICO

A pesar de que el síndrome de abstinencia iatrogénico se ha observado desde hace más de 20 años en lactantes y niños que reciben cuidados intensivos, no existe un estándar de oro para el diagnóstico y es necesaria una alta sospecha clínica. El diagnóstico de abstinencia se complica por el hecho de que estos síntomas pueden superponerse con signos clínicos de dolor o malestar, dificultad respiratoria, delirio y estrés inducido por el ruido, además hay que establecer que los síntomas no se deban a una enfermedad médica y no se expliquen mejor por la presencia de otro trastorno mental. Estos otros factores deben ser excluidos antes de que el diagnóstico pueda ser confirmado. (8, 9, 21,22)

Una vez se decide iniciar el descenso de la sedo analgesia, es fundamental una estrecha vigilancia para detectar la aparición de signos o síntomas compatibles con SA, sobre todo en niños que cumplan alguno de los factores de riesgo descritos en la literatura. (20)

Se han validado tres instrumentos para evaluar el SA en niños: la escala de Finnegan, la escala de WAT 1, y SOPHIA:

- La escala de Finnegan (figura 3) se ideó para el seguimiento de hijos de madres adictas a OP. Valora 21 datos con distinta puntuación según la gravedad. No está validada para niños mayores, por lo que sólo se debería utilizar hasta los tres meses de vida. Se considera que una puntuación igual o superior a 8 y menor a 12 es compatible con SA leve, entre 12 y 16 moderado y más de 16 severo. (20,4)

Figura 3. Escala de Finnegan.

Signos o síntomas	Puntuación
1.- Llanto	
Agudo.....	2
Continuo.....	3
2.- Duración del sueño tras la toma	
<1 hora.....	3
<2 hora.....	2
<3 hora.....	1
3.- Reflejo Moro	
Aumentado.....	2
Muy aumentado.....	3
4.- Temblores	
Leve con estímulo.....	1
Moderados con estímulo.....	2
Leves espontáneos.....	3
Moderados espontáneos...4	
5.- Hipertonía.....	2
6.- Excoriaciones.....	1
7.- Mioclonías.....	3
8.- Convulsiones.....	5
9.- Sudoración.....	1
10.- Fiebre	
<38.4°c.....	1
>38.4°c.....	2
11.- Bostezos.....	1
12.- Cutis marmorata.....	1
13.- Congestión nasal.....	1
14.- Estornudos.....	1
15.- Aleteo nasal.....	2
16.- Frecuencia respiratoria	
<60 x'.....	1
>60 x'.....	2
17.- Succión excesiva.....	1
18.- Inapetencia.....	2
19.- Regurgitaciones.....	2
20.- Vómitos.....	3
21.- Diarrea	
Pastosa.....	2
Acuosa.....	1

Adaptado de Fernández, M., González, R., Gómez, P., Fernández, M., Murga, V., Serrano, O., & Payo, R. (2013). Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y Factores de Riesgo. *Medicina Intensiva*. 37(2), Pp 67-74.

- El Withdrawal Assesment Tool (WAT-1) muestra un buen rendimiento psicométrico y una capacidad de generalización cuando se utiliza para evaluar los síntomas de abstinencia clínicamente importantes en la UCIP y en la sala de pediatría. El WAT-1 tiene la ventaja de una evaluación rápida dos veces al día en lugar de evaluaciones más largas y frecuentes requeridas por otras herramientas. Tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88% para un punto de corte igual o superior a 3. El WAT-1 es una escala de 11 ítems y las puntuaciones de 3 o más (en una escala de 0 a 12) indican que se sospecha que el niño experimenta abstinencia. Los 3 primeros síntomas se miden en las 12 horas previas. Los 5 siguientes se obtienen durante la observación del paciente al menos 2 minutos previos a la estimulación. Posteriormente se realiza estimulación al paciente hablándole o tocándole, incluso con estímulos dolorosos. Finalmente se mide el tiempo en que se tranquiliza tras el estímulo. Una puntuación igual o superior a 3 indica SA. (12, 17, 20 ,11)

Figura 4. Escala de WAT-1.

Signos o síntomas	Puntuación 0 no, 1 sí
Información 12 hrs previas:	Estimulación 1 minuto
1.- Diarrea (0,1)	9.- Sobresalto al tocar (0,1)
2.- Vómitos (0,1)	10.- Aumento tono muscular (0,1)
3.- T >37.8°C (0,1)	
Observación 2 minutos antes de estimulación	Recuperación tras estímulo
4.- Tranquila 0, irritable 1	11.- Tiempo que se calma
5.- Temblores (0,1)	• <2 min (0)
6.- Sudoración (0,1)	• 2-5 min (1)
7.- Movimientos anormales o repetitovs (0,1)	• >5 min (2)
8.- Bostezos o estornudos (0,1)	

Adaptado de Franck, L.S. , Harris, S.K. , Soetenga , D.J., Amling, J.K. , & Curley MA (2008). The withdrawal assessment tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatric Critical Care Medicine*. 9: Pp 573–580.

- SOPHIA un instrumento que consta de 15 datos (ver figura 3), cada uno con un valor de 1 punto. Se aplica cada 8 horas se registra el peor dato de las últimas 4 horas. Una puntuación igual o superior a 4 indica síndrome de abstinencia. Tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 91% para un punto de corte igual o superior a 4. (20)

Figura 6. Escala de SOPHIA.

Parámetro	Valor
TAQUICARDIA	>15% FC basal
Taquipnea	>15% FR basal
Fiebre	>38.4°C
Sudoración	Si/No
Agitación	Irritabilidad, inquietud, nerviosismo
Ansiedad	Ojos abiertos, cejas tensas, expresión de alerta o pánico
Temblores	Espontáneos a estímulos ambientales
Movimientos anormales	Movimientos de extremidades espontáneos, sacudidas, atetosis
Hipertonía muscular	Manos y pies apretados
Llanto inconsolable	Si/No
Muecas o gestos de malestar	Cejas contraídas
Insomnio	(sueño <1 hr)
Alucinaciones	Si/No
Vómitos	Si/No

Adaptado de Mencía, S., Botran, M., & López, J. (2011). Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. Monitorización de analgesia, sedación y BNM en UCIP. *Anales de Pediatría Barcelona*. 74(6): Pp 353-434.

6.- PREVENCIÓN

La prevención es más importante que la predicción temprana. Pocos estudios informan sobre las prácticas de sedación en cuidados críticos pediátricos y los estudios internacionales describen

variación significativa de la práctica. Una revisión sistemática reciente reveló que la sedación excesiva es más común que la infra sedación en pacientes pediátricos de cuidados críticos.

Muchas de las estrategias innovadoras. en cuidados críticos pediátricos como la monitorización invasiva o modalidades de ventilación mecánica requieren un nivel profundo de sedación y el uso de paralíticos para poder ser tolerados (16).

Para evitar la sedación excesiva es imprescindible el uso escalas clínicas como la escala de COMFORT y la escala de Ramsay. Estas escalas tienen sus limitaciones, ya que son subjetivas, su valoración es intermitente, a veces interrumpen el descanso del paciente y en ocasiones valoran respuestas al dolor más que el grado de sedación. Además, su utilidad es muy limitada en los grados profundos de sedación y en pacientes relajados. (7)

La escala de Ramsay es la más utilizada (figura 7), sin embargo, la escala de COMFORT (figura 8) es la más adecuada para su uso en pediatría siendo una herramienta que valora parámetros físicos y de conducta, para estimar el dolor en niños de 0 a 18 años y toma en cuenta los siguientes parámetros: estado de altera, agitación, patrón respiratorio llanto, movimientos generales, tono muscular, presión arterial y frecuencia cardíaca. Si se obtiene un puntaje de 6-10 se traduce como sedación excesiva, de 11-22 puntos sedación óptima y de 23-30 sedación insuficiente. (23, 7, 25, 24)

El uso de estas escalas se ha asociado a diferentes beneficios, tales como una menor duración de la asistencia mecánica ventilatoria, así como a una menor necesidad de opioides y BZD. (5)

Figura 7. Escala de Ramsay

Parámetro	Puntaje
Ansioso, agitado o intranquilo	1
Cooperador, orientado y tranquilo	2
Respuesta solo a órdenes verbales	3
Dormido. Pero con respuesta a estímulo auditivo leve	4
Dormido. Solo hay respuesta al estímulo intenso táctil	5
No hay respuesta	6

Extraído de Protocolo de Analgesia, sedación y sedoanalgesia en Urgencias de Pediatría. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Figura 8. Escala de COMFORT.

Alerta	
Profundamente dormido (ojos cerrados, ninguna respuesta a los cambios en el ambiente)	1
Ligeramente dormido (dirige la cabeza, ojos cerrados)	2
Somnoliento (cierra los ojos frecuentemente)	3
Despierto y alerta (niño sensible al ambiente)	4
Despierto y alerta (exagera la respuesta al estímulo)	5
Agitación	
Calmado (niño sereno y tranquilo)	1
Ligeramente ansioso	2
Ansioso (el niño agitado, pero se calma con cuidado)	3
Muy ansioso (niño agitado, difícil de calmar)	4
Pánico (perdida de control)	5
Respuesta respiratoria	
No respiración espontanea	1
Respiraciones espontaneas	2
Resistencia al respirador	3
Resistencia al respirador, tos regular	4
Luche con el respirador	5
Movimientos físicos	
No movimientos	1
Ocasionales (3 o menos)	2
Frecuentes (3 o más) movimientos suaves	3
Vigorous limitados a extremidades	4
Vigorous que incluyen cabeza y tronco	5
Tono muscular	
Músculos relajados	1
Tono muscular reducido	2
Tono muscular normal	3
Aumento de tono muscular, flexión de manos y pies	4
Extremidades aumentando, rigidez, flexión de manos	5
Tensión facial	
Totalmente relajados	1
Tono facial normal	2
Aumento de tono evidenciable en algunos grupos musculares	3
Tono aumentado en muchos grupos musculares	4
Músculos faciales muy contraídos (mueca)	5
Presión Arterial	
Presión arterial bajo la línea basal	1
Presión arterial permanentemente en la línea basal	2
Elevaciones infrecuentes de la presión arterial > 15% de la basal	3
Elevaciones frecuentes de la presión arterial > 15 % de la basal	4
Elevación persistente de la presión arterial > 15 % de la basal	5
Frecuencia Cardiaca	
Frecuencia cardiaca bajo la lineal basal	1
Frecuencia cardiaca permanentemente en la línea basal	2
Elevaciones infrecuentes de la frecuencia cardiaca > 15% de la basal	3
Elevaciones frecuentes de la frecuencia cardiaca > 15 % de la basal	4
Elevación persistente de la frecuencia cardiaca > 15 % de la basal	5

Adaptado de Bustos, R. & Fuentes, C. (2007, Agosto) . Correlación entre análisis biespectral y escala Comfort en la evaluación de sedación en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Revista Chilena de Pediatría. 78 (6). Pp 592-598.

En distintos estudios se ha propuesto utilizar los fármacos en bolos en lugar de perfusión continua, o bien rotar los fármacos de modo programado para evitar la ocupación prolongada del receptor. Otra alternativa es el ritmo de descenso el cual dependerá sobre todo del tiempo durante el que se ha recibido el fármaco, encontrando pautas desde un 50% hasta un 2-5% al día reducen el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia. (16,26)

7.- TRATAMIENTO

El retiro de opioides y benzodiacepinas debe tratarse mediante el uso de enfoques de atención farmacológica, ambiental y de enfermería combinados para disminuir las complicaciones clínicas y el sufrimiento intenso. Los objetivos terapéuticos incluyen reducir los síntomas de abstinencia, permitir ciclos de sueño regulares y reducir la agitación causada por las intervenciones médicas o la atención de enfermería. (24)

La metadona es un analgésico eficaz para los pacientes pediátricos, tiene una vida media prolongada, inhibe la tolerancia por múltiples mecanismos, y se utiliza para la abstinencia de opioides en niños. Una dosis de metadona equivalente a 2,5 veces la dosis diaria total de fentanilo fue eficaz para prevenir la abstinencia de opioides en niños. La buprenorfina es un agonista parcial de opiáceos de acción prolongada con potentes propiedades analgésicas, recientemente se utiliza como sustituto de la metadona en dosis altas para el tratamiento de la adicción a los opioides. (27)

La clonidina es un agonista del receptor 2-adrenérgico con efectos analgésicos potentes. Debido a que los receptores 2-adrenérgicos y-opioides activan el mismo canal K a través de proteínas G inhibitorias, la clonidina se ha utilizado para tratar la abstinencia de opioides en neonatos, adolescentes y adultos. La dexmedetomidina es un agonista 2-adrenérgico con una afinidad más grande que la clonidina. Se une a 2-adrenérgicos e imidazolina tipo 1 receptores para mediar como sedante antihipertensivo, y efectos antiarrítmicos. Los reportes iniciales sugirieron su utilidad para prevenir la abstinencia de opioides en adultos, con una experiencia creciente en pacientes con UCIP. (27)

En el año 2008 se publicó en una revista estadounidense un protocolo para el descenso progresivo de sedoanalgesia y a su vez iniciar terapia sustitutiva con fármacos de los cuales se incluyen benzodiacepinas vida media prolongada, alfa 2 agonistas y opioides sintéticos. En el 2013, el grupo de estudio de sedoanalgesia de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos publica en régimen del cual extraemos las siguientes recomendaciones terapéuticas, las cuales se exponen en la figura 9. (4)

Figura 9. Recomendaciones terapéuticas de la SECIP para síndrome abstinencia

En caso de que la perfusión de OP y BZD sea > 5 días o si tiene dosis acumulativas de fentanilo >0.5 mg/Kg o midazolam >40 mg/Kg:
<ol style="list-style-type: none">1. Administrar metadona por vía oral 0.2 mg/kg cada 6 horas y al mismo tiempo:2. Administrar BZD por vía oral, alternando la dosis con metadona: diazepam 0.2 mg/kg cada 7 horas, ó clorazepato dipotásico 0.2 mg/kg/día cada 12 horas3. Después de la segunda dosis de metadona, comience a disminuir la perfusión de sedoanalgesia: 20% de la dosis inicial cada 12 horas hasta la suspensión en 3 días, si la perfusión previa dura entre 5 y 8 días; o el 10% cada 12 horas hasta la suspensión en 5 días
Si la duración de la perfusión fue mayor o igual a 9 días
<ol style="list-style-type: none">1) 1.- Monitorización de SA utilizando WAT-1 o Finnegan en < 3 meses2) 2.- Si aparecen síntomas de SA, aumente gradualmente la dosis de la terapia de reemplazo, evaluado la respuesta: metadona 0.3 – 0.4 mg/Kg cada 6 horas . diazepam hasta 0,2 --- 0,3 mg / kg cada 6 h; y / o clorazepato dipotásico hasta 0.3 -- 0.4 mg / kg / día cada 12 h. Además, evaluar el punto 6.3) 3.- En caso de SA moderado-grave, especialmente en caso de hipertensión arterial o taquicardia: clonidina 1 g / kg cada 8 h mediante la ruta oral, que puede aumentarse gradualmente a 4 --- 5 g / kg cada 8 h, dependiendo del curso-4) En caso de no respuesta o empeoramiento de la condición a pesar de la elevación de las dosis de terapia de reemplazo anteriores, reduzca la perfusión más lentamente: 10% cada 12 h si la perfusión dura de 5 a 8 días; 5% cada 12 h si se realiza perfusión durante ≥ 9 días.5) En caso de que las manifestaciones clínicas graves interfieran con el curso del paciente, evaluar la perfusión de ketamina 0.2 --- 1 mg / kg / h.6) En caso de inquietud o alucinaciones importantes, haloperidol por vía oral, de 0,01 a 0,05 mg / kg / día, cada 12 h.7) Si no se ha desarrollado SA durante el proceso de reducción, 24 a 48 h después de la suspensión de la infusión se inicia la disminución de metadona y BZD, 20-30% al día hasta la suspensión. Si se ha desarrollado SA, comience a disminuir la metadona y BZD, 10% por día, cuando se controla el SA y el paciente ha estado libre de síntomas durante 24 a 48 h.8) Si reaparecen manifestaciones compatibles durante la disminución de la metadona y BZD, dejar la dosis con la cual el paciente se mantenía asintomático e ir disminuyendo. (13)

Extraído de los Protocolos de sedoanalgesia de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Síndrome de Abstinencia en UCIP. 2013

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para el confort y seguridad del niño crítico es indispensable el uso de sedoanalgesia medicamentosa. El midazolam y fentanilo en infusión continúa se asocia a síndrome de abstinencia, mostrándose como un problema común e importante en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Enfocándonos a nivel nacional no existe información respecto a la incidencia real y trascendencia del problema. El Hospital Infantil del Estado de Sonora es una unidad de referencia de tercer nivel en el noroeste de México, en el cual se atiende a una gran población heterogénea secundario a su grupo etario y patología. Enfocándonos a nivel nacional, no se encuentran consensados protocolos de prevención de síndrome de abstinencia, ni tampoco se ha estimado la incidencia real ni los factores de riesgo en nuestra población de pacientes por lo que consideramos ante la problemática previamente comentada, realizar el presente estudio para determinar la frecuencia del problema, establecer factores de riesgo y analizar el curso clínica de esta patología en nuestra unidad.

IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento clínico de los pacientes que desarrollan síndrome de abstinencia iatrógeno en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora?

VI.- JUSTIFICACIÓN

Consideramos la necesidad de realizar el presente trabajo debido a la alta incidencia de síndrome de abstinencia reportado a nivel internacional y su asociación con problemas en la evolución de los pacientes, resultando de suma importancia poder determinar la presentación clínica del síndrome de abstinencia desde etapas tempranas durante su estancia en UCIP así como detectar factores de riesgo, para poder dar un manejo objetivo el cual se adapte según las manifestaciones clínicas permitiendo reducir significativamente los días de estancia intrahospitalaria así como los eventos adversos secundario a la aparición de la sintomatología.

El conocer las variables asociadas permitirá obtener una buena base de datos que pueden proporcionar puntos de referencia importantes al abordar la patología en las UCIP locales, comparar resultados y mejorar la toma de decisiones para la prevención y tratamiento formando un registro en el Hospital Infantil del Estado de Sonora donde se exponga la frecuencia, así como las manifestaciones clínicas en nuestra población.

V.- OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL

- Determinar las características clínicas del síndrome de abstinencia en el paciente pediátrico crítico

B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia del síndrome de abstinencia en el paciente pediátrico crítico
- Determinar aparición de síndrome de abstinencia por edad y sexo en el paciente pediátrico crítico
- Determinar el promedio del tiempo aparición del síndrome de abstinencia
- Determinar los fármacos en infusión continua utilizados para sedoanalgesia y las dosis acumulativas
- Establecer duración de la sintomatología del síndrome de abstinencia
- Conocer la terapéutica sustitutiva empleada

VI.- METODOLOGÍA

- Tipo de estudio: Observacional descriptivo tipo serie de casos
- Universo de estudio: pacientes ingresados a la UCIP del HIES en el año 2017 y año 2018
- Criterios de inclusión: pacientes en la UCIP del HIES en el año 2017 y 2018 que recibieron sedo-analgésia en infusión continua por más de 48 horas
- Criterios de exclusión: pacientes con lesión neurológica grave previa, pacientes que no recibieron sedo-analgésia, pacientes que fallecieron durante su estancia, pacientes con número de expediente ilegible, pacientes que hayan sido expuestos a sedo-analgésia por más de 2 ocasiones durante su misma estancia, pacientes toxicómanos.
- Descripción del estudio: Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido del año 2017 y el año 2018. Se capturará información en una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2018 con los hallazgos del expediente clínico. Las variables cualitativas se expresarán en frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas se expresarán en media y desviación estándar. Al obtener los resultados de las variables se realizará un análisis con el paquete estadístico SPSS.

VII.- DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	DE	UNIDAD MEDICIÓN	DE
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la evaluación	Cuantitativa continua	de	Años	
Sexo	Características sexuales fenotípicas	Cualitativa nominal		Masculino, Femenino	
Medicamentos	Fármacos empleados para la sedoanalgesia	Cualitativa nominal		Midazolam, fentanilo, Propofol, Dexmedetomidina, ketamina, otros.	
Dosis	Cantidad ponderal de medicamento empleado	Cuantitativa continuo	de	Mcg/kg/hr	
Fecha de inicio dosis reducción	Fecha que se inicia el descenso de la sedoanalgesia	Cuantitativo continua	de	Día, mes, año	
Fecha de inicio de SA	Fecha que inicio la sintomatología del SA	Cuantitativo continua	de	Día, mes, año	
Diagnóstico de síndrome de abstinencia con escala WAT-1	Escala que evalúa datos de síndrome de abstinencia	Cuantitativa discreta		Puntaje de Wat-1 >2: Síndrome de abstinencia <2: Negativo para síndrome de abstinencia	
Tratamiento sustitutivo	Fármacos que se utilizan para	Cualitativo		Tratamiento empleado para el síndrome de abstinencia	
Duración del síndrome de abstinencia	Días que remisión del SA	Cuantitativo continuo	de	Día, mes, año	

VIII.- ASPECTOS BIOÉTICOS

Para la realización de este estudio no se contravienen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial realizado en la ciudad de Fortaleza, Brasil en el año 2013. De acuerdo a la Ley General de Salud de México y con su Reglamento en materia de investigación por la salud, en su título II, capítulo I, artículo 17, fracción II, se considera investigación sin riesgo.

IX.- CONFLICTO DE INTERESES

No se reporta conflicto de intereses

X.- PRESUPUESTO

El trabajo de la recolección de información será realizado por médico residente de pediatría de forma electrónica a través del expediente clínico.

XIII.- RESULTADOS

Se evaluaron 234 expedientes clínicos correspondientes a ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora el año 2017 y 2018. Se excluyeron de la muestra un total de 126 pacientes, de los cuales: 33 expedientes no se encontraron en el archivo clínico, 54 pacientes habían fallecido por distintas causas durante su estancia en UCIP, 20 pacientes recibieron sedoanalgesia en infusión continua por un periodo menor a 48 horas, 7 pacientes no recibieron ningún tipo de sedoanalgesia medicamentosa, 6 pacientes eran usuarios de drogas y en 6 casos recibieron sedoanalgesia por más de dos ocasiones durante su estancia en el servicio.

Se incluyeron en el estudio a 103 pacientes de las edades entre 1 mes y 17 años. En 44 de ellos (42.7%) estaba integrado en la nota médica el diagnóstico de síndrome de abstinencia por un puntaje mayor a 2 puntos en la escala de WAT-1. En el resto de pacientes (n=59) no se integró diagnóstico de síndrome de abstinencia (57.3%).

Llama la atención que en el año 2017 se obtuvo que solo el 13% (n=5) de los pacientes desarrollaron síndrome de abstinencia, en comparación al año 2018 donde 50% de los pacientes (n=39) desarrollaron síndrome de abstinencia.

Se realizó una distribución por grupo etario de los casos con síndrome de abstinencia. Del total de pacientes que desarrollaron esta patología (n=44) se observó afección en mayor porcentaje en el grupo de lactantes (47.7%) (n=21), el 6.8% (n=3) de los pacientes fueron preescolares, en

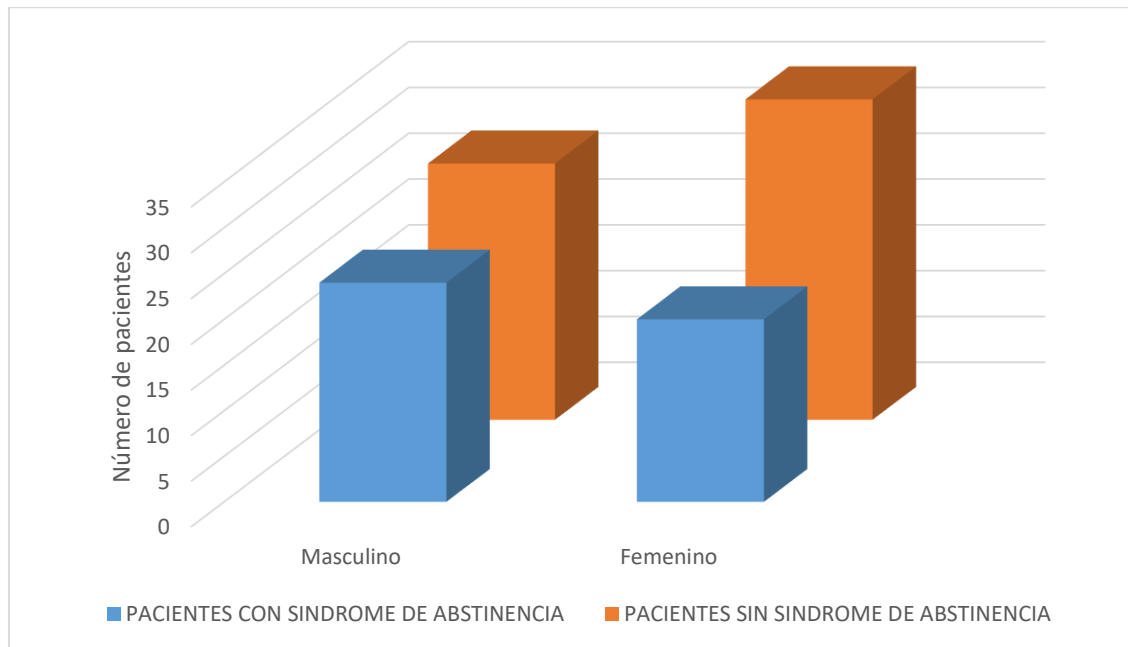
escolares y adolescentes la distribución de la patología fue la misma con 10 pacientes cada uno que corresponde al 22.7% respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de síndrome de abstinencia por grupo de edad

Grupo etario		Lactantes	Preescolares	Escolares	Adolescentes
Número	de	21	3	10	10
pacientes		(47.7%)	(6.8%)	(22.7%)	(22.7%)

Se realizó una comparación por género entre los pacientes que desarrollaron síndrome de abstinencia contra los que no lo desarrollaron, obteniendo los siguientes resultados: en los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia 24 pacientes (54.5%) correspondieron al sexo masculino y 20 pacientes del sexo femenino (45.4%), con lo que se obtuvo una relación 1.2:1. En los pacientes que no desarrollaron síndrome de abstinencia (n=59) 28 pacientes fueron del sexo femenino (44%) y 35 pacientes (55%) fueron del sexo masculino. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución por género de síndrome de abstinencia vs sin síndrome de abstinencia



Una amplia variedad de fármacos sedantes, analgésicos, hipnóticos así como relajantes musculares se emplearon para la sedoanalgesia en nuestra unidad, se decidió realizar una comparación en el grupo con síndrome de abstinencia encontrando que la combinación midazolam y fentanilo fue utilizado en el 100% de los casos (n=44), asociado a esta combinación se utilizó miorelajación en 62% de los pacientes(n=28) (3 casos con vecuronio, 2 con cisatracurio y 23 rocuronio). Tiopental en 3 ocasiones, 2 con Propofol, ketamina en 1 paciente y dexmedetomidina solamente en 1 paciente. En el grupo sin síndrome de abstinencia, la combinación farmacológica empleada en el 100% de los casos fue midazolam y fentanilo (n=63), asociados a rocuronio en 6 casos y a dexmedetomidina en 4 pacientes. (Tabla 2)

Tabla 2. Fármacos en infusión continua utilizados

Fármaco	NÚMERO DE PACIENTES	
	CON SA (Nºtotal 44)	SIN SA (Nºtotal 63)
Midazolam	44/44	63/63
Fentanilo	44/44	63/63
Rocuronio	23/44	6/63
Vecuronio	3/44	0
Cisatracurio	2/44	0
Propofol	2/44	0
Ketamina	1/44	0
Dexmedetomidina	1/44	4/63
Tiopental	3/44	0

***CON SA=Con síndrome de abstinencia, *SIN SA= Sin síndrome de abstinencia.**

Se realizó una comparación calculando el promedio de las dosis acumulativas de los fármacos entre los pacientes que desarrollaron síndrome de abstinencia contra los que no lo desarrollaron. En los casos que cursaron con síndrome de abstinencia se obtuvo una dosis acumulativa de 139 mg/kg con respecto a midazolam, y 109 mg/kg en los que no cursaron con esta patología. En relación a fentanilo, en pacientes que tuvieron síndrome de abstinencia se calculó un promedio de 1639 mg/Kg con respecto a fentanilo en 1348 mg/kg en los que no presentaron este problema. Se compararon los resultados con prueba T de Student obteniendo una p de 0.002 en el grupo de midazolam y en el grupo de fentanilo una p de 0.005 traduciendo significancia estadística en ambas. (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación entre dosis acumulativas

SA	Medida	Midazolam	Fentanilo
Si	Media	139.2273	1639.5909
	p	44	44
	Desviación estándar	60.50826	531.20571
No	Media	109.0508	1348.2203
	n	59	59
	Desviación estándar	37.33743	495.33789
	p	0.002	0.005

La media de duración del tratamiento en los pacientes con síndrome de abstinencia fue de 11,4 días. En los casos que no desarrollaron síndrome de abstinencia la media del tiempo de infusión de sedoanalgesia medicamentosa fue de 6,6 días. Las variables se correlacionaron por prueba T de Student y se obtuvo un valor de p 0.000 que reflejó significancia estadística. (Tabla 3)

Tabla 3. Duración del tratamiento (tiempo de infusión).

Síndrome de abstinencia	No de casos	Media de días	Desviación estándar	P
Si	44	11.4	5.5	.000
No	59	6.6	4.49	

El tiempo de aparición de la sintomatología en 17 pacientes fue de hasta 48 horas y en 27 pacientes la clínica compatible con síndrome de abstinencia se presentó dentro de las primeras 24 horas. No se detectaron datos de síndrome de abstinencia al empezar dosis-reducción; los síntomas aparecieron al suspender la sedoanalgesia con una media de aparición 1,4 días.

Como terapia de sustitución se utilizó la combinación de diazepam y buprenorfina en el 100% de los casos (n=44 pacientes). En el 49% de los casos (n=21) se asoció dexmedetomidina al manejo con benzodiacepina y opioide sintético. Se consideró remisión del síndrome de abstinencia al mencionarse en la nota médica la desaparición de los síntomas y/o un puntaje de WAT-1 menor a 2 puntos. La media de duración del síndrome de abstinencia fue de 4,4 días.

XIV.- DISCUSIÓN

El síndrome de abstinencia iatrogénico posterior a la administración continua de midazolam y fentanilo se presenta como una entidad frecuente que prolonga la estancia en UCIP al interferir con la evolución clínica del paciente. Esta entidad se presentó en 42.7% de los pacientes hospitalizados en la UCIP del HIES, similar a lo que reportó en el Fernández *et al* (2013) donde 50% de los ingresos a UCIP que ameritaron ventilación mecánica asistida desarrollaron esta patología. Existen diferencias con otras series, algunas muestran mayor incidencia, como el estudio prospectivo realizado por Franck *et al* (2012) el cual mostró que el 86,6% de los bebés mostraron síntomas de síndrome de abstinencia contrastando con otras que muestran menor incidencia, como la publicada por Burastero *et al* (2016) donde al realizar un estudio prospectivo mostró que el 18% de los bebés mostraron síntomas de síndrome de abstinencia. Consideramos que estas variaciones en los resultados pudieran atribuirse a distintas modalidades de destete de los fármacos, estado de gravedad del paciente, tiempo de infusión de los fármacos, dosis acumulativas, entre otros. (4,17,8)

Aunque no se ha corroborado la asociación entre la edad y el síndrome de abstinencia, en nuestra muestra el grupo etario con mayor afección corresponde lactantes similar a los resultados que publica Burastero *et al* (2016), donde se observó que pacientes menores a 1 año eran más propensos a desarrollar síndrome de abstinencia encontrando en su muestra una mediana de 5 meses. En Italia, Amigoni *et al* publicó un estudio donde se incluyó a 60 niños de los cuales 65% tenían menos de seis meses de edad y 35% presentaron síndrome de abstinencia. Best K *et al* (2015) nos menciona la asociación entre una edad menor y sintomatología neurológica como convulsiones, agitación e irritabilidad. Estos hallazgos pudieran apoyar la sospecha que los lactantes tienen más predilección a desarrollar síndrome de abstinencia debido a su inmadurez

cerebral e inclusive pudiera estar relacionado con efecto neurotóxico de las benzodiazepinas como ya se ha propuesto en varias publicaciones. (17, 11, 6)

Las diferencias de género sugieren un mayor desarrollo de la tolerancia a los opioides en los hombres que en las mujeres, pero tampoco se ha corroborado predominio por algún género en la literatura internacional. En nuestra muestra se encontró una relación 1.2:1 a favor del sexo masculino, sin embargo no lo consideramos significativo ya que la mayor parte de la población estudiada fueron hombres.

En este estudio los fármacos más utilizados corresponden a midazolam y fentanilo, al igual que lo encontrado por el grupo de estudio de sedoanalgesia de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) tras realizar un estudio multicéntrico publicado en el año 2011 donde se aplicaron cuestionario fue contestado por 36 de un total de las 45 UCIP existentes en España encontrado la combinación midazolam y fentanilo como la más frecuente y asociados en el 26% a relajantes musculares. En nuestra serie se encontró asociación a relajantes musculares en el 62% de los casos, siendo trascendente pues es conocido que la utilización de relajantes musculares conllevar a mayor tiempo de ventilación mecánica asistida y esto a su vez contribuye a desarrollar tolerancia farmacológica pues se tienen que aumentar las dosis y el tiempo de infusión de los sedantes. (12)

En una publicación, Da Silva *et al* (2016) recomienda la aplicación de escalas de profundidad de sedación posterior al retiro de sedoanalgesia medicamentosa. Fernández-Carrion *et al* (2013) reportó que se emplean escalas para monitorizar la sedoanalgesia en el 45% de las UCIP españolas; la escala de Ramsay es la más utilizada. Por nuestra parte, en el 100% de los casos se utilizaron las escalas de Ramsay y Comfort simultáneamente para monitorizar la profundidad de sedoanalgesia. (24, 4).

Todas las publicaciones puntualizan los tiempos de infusión prolongado y las dosis acumulativas elevadas como principales determinantes para el desarrollo del síndrome de abstinencia. Desde 1999, Fonsmark *et al.* encontró que una dosis acumulativa de midazolam superior a 60mg/kg se asoció con síndrome de abstinencia. Katz *et al.* Mostró que en el 100% de los casos de su serie una dosis acumulativa de fentanilo de igual o mayor a 2,5 mg/kg y un tiempo de infusión mayor a 9 días dio pauta para desarrollar síndrome de abstinencia. Da Silva *et al* (2016) asoció un tiempo de infusión mayor a 5 días con el establecimiento de síndrome de abstinencia. Fernandez M dosis acumulada de fentanilo de 0,48mg/kg o de midazolam de 40mg/kg, y una duración de la perfusión de ambos de 5,75 días. En nuestro estudio se encontró un tiempo promedio de infusión de 11.4 días, y dosis acumulativas de 139 mg/kg con respecto a midazolam, y en relación a fentanilo, en pacientes que tuvieron síndrome de abstinencia se calculó un promedio de 1639 mg/Kg. Lo que llama la atención pues las dosis acumulativas y los tiempos de infusión que se encontraron en este estudio sobrepasan a las reportadas en la literatura internacional, reflejado en la elevada frecuencia de este problema en nuestra UCIP. (28, 9, 4, 24)

Existen varias publicaciones que analizan el curso clínico de la enfermedad: Ista Erwin *et al* encontró que las manifestaciones clínicas suelen ocurrir de 8 a 48 horas después de la interrupción. Burastero *et al* en se encontró que el inicio de la sintomatología inició en un mínimo de 10 horas y máximo de 48 horas luego de la suspensión total del fármaco. Fernandez F encontró que la mayoría presentó un cuadro leve o moderado, hacia 12-36 horas posterior a suspender la perfusión de los medicamentos. Lo que concuerda con nuestros hallazgos donde el inicio promedio de la sintomatología fue de 1.4 días. Esto sustenta la búsqueda intencionada de síntomas de abstinencia mediante las escalas propuestas (WAT-1 y SOPHIA) una vez se comience protocolo de destete de los fármacos o bien se suspendan. No fue posible dilucidar la etiología del síndrome de abstinencia, es decir, si fue debido a opioides o benzodiacepinas, probablemente mostraban un cuadro clínico mixto, pues en el expediente solo se mencionaba en el puntaje de WAT-1 y no la sintomatología predominante. (18, 8, 4)

Una vez instalado el síndrome de abstinencia la terapéutica sustitutiva empleada en todos los casos consistió en la combinación de diazepam y buprenorfina. Esto difiere de las recomendaciones a nivel internacional pues se señala que el fármaco de elección para la abstinencia a opioides es la metadona, sin embargo no se encuentra disponible en el cuadro del sector salud. La duración del síndrome de abstinencia en nuestro estudio fue de 4.4 días en promedio. (27)

XV.- CONCLUSIONES

Esta es la primera revisión a nivel regional que se realiza acerca de esta patología. Para poder determinar la frecuencia y los factores de riesgo tuvimos que analizar la práctica de sedoanalgesia en nuestro hospital. En nuestra muestra se detectaron factores de riesgo y características clínicas que se asemejan a los resultados de otros autores. Encontramos uniformidad en cuanto a la práctica que se tiene en otras sedes hospitalarias, así como en las medidas sugeridas para evitar o reducir el síndrome de abstinencia, las cuales son importantes de mantener individualizando cada caso para disminuir la morbi-mortalidad.

Un tiempo de infusión prolongado y dosis acumulativas elevadas son los principales factores de riesgo para desarrollar síndrome de abstinencia.

Sugerimos lo siguiente:

- Tener en cuenta el síndrome de abstinencia como diagnóstico diferencial en el paciente grave que se mantuvo bajo sedoanalgesia medicamentosa y presenta manifestaciones neurológicas o gastrointestinales una vez se hayan descartado otras etiologías.
- Continuar con el estudio de esta entidad, con la finalidad de tener una práctica de sedoanalgesia de calidad, enfatizando en mejorar los regímenes de retiro en los pacientes que ameriten administración prolongada de estos fármacos.

XI.- ANEXOS

A) CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	MESES*													
	P*	R*	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	
Elegir tema	X	X	X											
Buscar bibliografía	X	X	X	x										
Realizar marco teórico	X	X	X	x	X									
Completar protocolo	X	X					X	X	x					
Recolección muestra	X		X	X	X	x	X	X	x	x	X	X	x	
Análisis	X													x
Resultados														x

(P= PROGRAMADO, R= REALIZADO) (CADA LETRA INDICA LA LETRA CON LA QUE EMPIEZA CADA MES, EJ: F=FEBRERO)

B) INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Expediente	Edad	Sexo	SA	WAT	Medicamentos			DA		DI	FI	FR
					M	F	O	M	F			

*SA=Síndrome de abstinencia, *M= Midazolam, *F=Fentanilo, *O=otros, *DA: Dosis acumulativas, *DI= Días de infusión, *FI= Fecha de inicio de los síntomas, *FR= Fecha de remisión de los síntomas.

XVI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López J y Carrillo A. Criterios de ingreso y alta y organización de los cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva*; 2018. 42 (4). PP. 203-262
2. Madden K, Burns M y Tasker R. Differentiating delirium from sedative/hypnotic related iatrogenic withdrawal syndrome: lack of specificity in pediatric critical care assessment tools. *Ped Crit Care Med*. 2017. 18(6). 580-588.
3. Ista E, Tibboel D y van Dijk M. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome. *Ped Crit Care Med*; 2015.16(2), 195–196
4. Fernández F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández de Miguel S, Murga-Herrera V, Serrano O y Payo R. Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y Factores de Riesgo. *Med Intensiva*; 2013. 37(2), 67-74.
5. Telechea H, Idiarte L, Pardo L, Mondada S, Silva A, Silveira A, Tucana D, Margalef M, y Menchaca A. Evaluación del uso de sedación y analgesia en niños con asistencia mecánica ventilatoria. *Archiv Pediatr Urug*; 2019. 90. 6-11.
6. Best K, Boullata J y Curley M. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med*; 2015. 16(2). 175-183.
7. Curley M.A, Wypij D, Watson RS, Grant MJ, Asaro LA, Cheifetz IM ,Dodson BL, Franck LS, Gedeit RG, Angus DC y Matthay MA. RESTORE Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: A randomized clinical trial.; *JAMA*. 2015. 313 (4). 379–389

8. Burastero M, Telechea H, González S y Manassi A. Incidencia del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. *Archiv Pediatr Urug*; 2017. 88 (1). 6-11.
9. Anand K. y Wilson DF. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*; 2010. 125. 1208 – 1225.
10. Bustos R y Fuentes C. Correlación entre análisis biespectral y escala Comfort en la evaluación de sedación en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatr*; 2007. 78 (6). Pp 592-598.
11. Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I y Zaglia, F. Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU: A Multicenter Study on Iatrogenic Withdrawal Syndrom. *Pediatr Crit Care Med*; 2017. 18(2). 86-91
12. Mencía S, Botrán M, López H y del Castillo J. Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. Monitorización de analgesia, sedación y BNM en UCIP. *An Pediatr Barc*; 2011. 74(6): 353-434.
13. Harris J, Ramelet A, Van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, Tibboel D. y Ista E. 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). 972-986
14. Ávila A, Carbajal R, Courtois E, Pertega S, Muñoz J y Anand K. Manejo de la sedación y la analgesia en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales Españolas. *An Pediatr*; 2015. 83(2). 76-84

15. Agrawal D, Torrey BS, y Wiley FJ. Rapid sequence intubation (RSI) outside of the operating room in children: Medications for sedation and paralysis. 2018. *UpToDate*
16. Twite M, Rashid A , Zuk J y Friesen R.H. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs. *Ped Crit Care Med*; 2004 5:521–532
17. Franck L., Scoppettuolo, L., Wypij, D., y Curley, M. Validity and generalizability of the withdrawal assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*; 2012. 153. 142-148.
18. Ista E, Van Dijk M, Gamel C, Tibboel D y Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. “Assessment remains troublesome”. *Intensive Care Med*; 2007. 33(8). 1396-1406
19. Delgado, M. Uso de midazolam en unidades de terapia intensiva pediátrica. *Investigación en salud*. 2007. 4 (1). 8-9.
20. Fernández F, García P y Pérez A. (2014). Síndrome de abstinencia en UCIP Obtenido de <https://www.secip.com/.../92-protocolos-gt-sedoanalgesia-2014>
21. Franck L, Harris S, Soetenga DJ, Amling JK y Curley MA. The withdrawal assessment tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*; 2008. 9: 573–580.

22. Amigoni A, Vettore E, Brugnolaro V, Brugnaro L, Gaffo D, Masola M, Marzollo A y Pettenazzo A. High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr.* 2014.103(12): 538-543
23. Vet N, Ista E, de Wildt S, van Dijk M, Tibboel D, y de Hoog, M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med*; 2013. 39 (9), 1524–1534.
24. Da Silva L, Reis M, Machado T y Mahado M. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU Patients: Which Risk Factors Matter? *J Addict Med*; 2016. 10 (2). 110-116.
25. Best K, Wypij D, Asaro L *et al.* Randomized Evaluation of Sedation Titration For Respiratory Failure Study Investigators: Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children. *Crit Care Med*; 2017. 207. 45: e–e15
26. Gallardo AG, Hernández AL, Sánchez JA, Ordoñez G, Islas G y Revilla C. Monitores de profundidad anestésica. *Rev. Mex. Anest.*; 2016. 39 (3). 201-2014.
27. Jeffries S, McGloin R, Pitfield A y Carr R. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. *Can J Hosp Pharm*; 2012. 65 (1). 12-18
- 28.- Fonsmark L, Rasmussen Y, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 1999; 27(1):196-9.

1.- Datos del alumno	
Autor	Dr. Gerardo Félix Ramos
Teléfono	644 1460765
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de cuenta	5717214242
2.- Datos del director de tesis	
Nombre	Dr. Alfonso Alapisco Yañez
3.- Datos de la tesis	
Título	Síndrome de abstinencia en el paciente pediátrico crítico en el Hospital Infantil del Estado de Sonora
Número de Paginas	53
Palabras clave	SA Síndrome de abstinencia, OP Opioide (s), BZD Benzodiacepina (s), FENT Fentanilo, MDZ Midazolam, UCIP Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, HIES Hospital Infantil del Estado de Sonora, SNC Sistema nervioso central, GABA Ácido gamma-aminobutírico