



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Factores asociados al desarrollo
de Síndrome de supresión en la
Terapia Intensiva Pediátrica”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:

MEDICINA CRÍTICA PEDIATRICA

P R E S E N T A

Dra. Zamira Aragón Luis

TUTOR:

Dra. Maribelle Hernández Hernández



Ciudad de México, Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

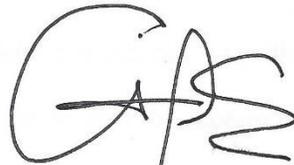
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJA DE FIRMAS:

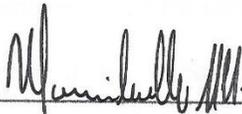
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO



DR ADRIAN CHAVEZ LOPEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA



DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNANDEZ

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA

TUTOR ACADEMICO DE TESIS

DEDICATORIA

- Agradezco en primer lugar a Dios por darme la vida, la salud, y la lucidez necesaria para realizar este proyecto.
- A mis padres por su apoyo incondicional, sus consejos, porras y todo el tiempo que me han dedicado para ser un mejor ser humano.
- A todos mis pacientes de la terapia intensiva ya que sin ellos este trabajo no se hubiera realizado, gracias por transmitirme cada día esa fuerza que emana de ustedes y que les permite superar esa etapa de la enfermedad .
- A mi tutora la Dra. Maribelle Hernández que sin duda es un excelente médico y de quien he recibido su apoyo incondicional para la realización de este proyecto
- Al equipo de médicos que conforma el servicio de terapia intensiva, quienes me han acompañado en esta etapa de mi carrera por haberme enseñado la verdadera pasión y entrega a los pacientes, así como la humanidad necesaria para ser un excelente médico en todos sus aspectos.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	6
2. MARCO TEORICO.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	31
6. JUSTIFICACION.....	32
7. OBJETIVOS.....	33
8. METODOLOGIA	34
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	
B. LUGAR DE REALIZACION	
C. POBLACION DE ESTUDIO	
D. SELECCIÓN DE PACIENTES	
E. PROCEDIMIENTO	
9. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	37
10. DESCRIPCION DE VARIABLES	38
11. RESULTADOS.....	40
12. DISCUSION	43
13. CONCLUSION.....	46
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	47

15. ANEXOS	48
16. LIMITACION DEL ESTUDIO.....	58
17. BIBLIOGRAFÍA.....	59

ANTECEDENTES

El tratamiento del dolor es una prioridad para todos los pacientes, especialmente para los niños debido a su vulnerabilidad y comprensión limitada. La analgesia apropiada reduce la respuesta al estrés y mejora los resultados clínicos de los pacientes pediátricos. A pesar de esto se ha comprobado que hasta el 74% de los niños recordaron sus experiencias dolorosas durante el ingreso a la terapia intensiva (1).

Los niños críticamente enfermos reciben habitualmente opioides y benzodiazepinas para la analgesia y sedación con el objetivo de reducir el dolor, la ansiedad, la agitación y la respuesta al estrés, retener los dispositivos de monitoreo , facilitar la ventilación, y evitar complicaciones secundarias.

Existe una variación considerable en el uso de agentes para la sedación y analgesia para el paciente en la terapia intensiva, los medicamentos más comúnmente usados incluyen: morfina, fentanyl, midazolam y Lorazepam , pero ninguno de estos fármacos ha sido bien estudiado en niños.

En el Reino Unido el sedante y analgésico que con más frecuencia se emplean son el midazolam y la morfina, mientras que en los Estados Unidos es el midazolam y el fentanilo. Por lo general, se utilizan en conjunto, ya que tienen un efecto sinérgico, que a menudo permite el empleo de menor dosis. La dosis de midazolam, cuando se combina con un opioide, se puede reducir hasta un 30 a 50%; aunque en ocasiones produce una profunda sedación, que puede resultar en tolerancia y abstinencia, situación que puede complicar la recuperación (2).

El uso excesivo de estos agentes, sin embargo, también puede tener consecuencias adversas, la necesidad de destetar o tratar los síntomas de abstinencia también pueden retrasar la estancia en la terapia intensiva y el alta hospitalaria. Se ha demostrado que el empleo excesivo de sedación durante las primeras 24 horas, se asocia a una extubación fallida⁽³⁾.

Los protocolos de sedación pueden disminuir la morbilidad, la duración de la estancia en la terapia intensiva, la duración de la ventilación, la disminución en el tiempo de infusión de opioides/benzodiazepinas y en la duración total de la exposición al medicamento. Por el preocupante potencial de efectos adversos de estos medicamentos, se han realizado muchos esfuerzos sobre la necesidad de administrar una sedación mínima, pero óptima en el niño críticamente enfermo.

El estudio RESTORE es un ensayo aleatorizado realizado en 31 unidades de terapia intensiva pediátrica a lo largo de los E.U.A. El ensayo incluyó 2449 niños (edad media, 4.7 años; rango, 2 semanas a 17 años) sometidos a ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda, en ellos se evaluó si los niños que eran manejados con un protocolo de sedación guiado experimentaban menos días de ventilación mecánica, que los pacientes que reciben cuidados usuales. En el grupo de intervención (n= 1225) se empleó un protocolo que incluía: sedación dirigida, evaluación del despertar del paciente, pruebas para extubación, ajuste de la sedación cada 8 horas y destete de la sedación. En el grupo control (n = 1224 pacientes) la sedación se manejó de forma habitual. La duración de la ventilación mecánica no fue diferente entre los dos grupos. Los eventos adversos relacionados con la sedación incluyeron: inadecuado manejo del dolor /sedación, síndrome de

abstinencia, extubación o retiro no planeado de dispositivos de acceso vascular. Aunque no existió diferencia significativa entre los dos grupos, en el grupo de intervención presentó menos úlceras por presión relacionadas con la inmovilidad, tuvieron menos días de administración de opioides, fueron menos expuestos a sedantes, y estaban con más frecuencia despiertos y en calma, mientras permanecían intubados que los pacientes del grupo control. Este estudio también identificó que el 68% de 1225 pacientes experimentaron síndrome de abstinencia ⁽⁴⁾.

En 1992, Ambuel y colaboradores desarrollaron un método para evaluar la sedación en pacientes ventilados, la escala COMFORT, que cuenta con seis parámetros conductuales y dos fisiológicos. Sin embargo, los dos parámetros fisiológicos (presión arterial y frecuencia cardíaca) fueron excluidos para evitar confusiones y una nueva escala fue validada, el “COMFORT Behavior scale”, que es la escala recomendada para la gestión y evaluación de sedación en pediatría, se usa cada 4 a 8 horas, o como requiera las condiciones del paciente. La interrupción diaria se utiliza en la población adulta, demostrando beneficios tales como una disminución de 2.4 días en ventilación mecánica y en 3.5 días menos de estancia en la UTI, y sin aumento en el número de complicaciones. En la población pediátrica, es un tema controversial, debido a que esta población presentaría más riesgos, tales como la extubación accidental y la pérdida de dispositivos invasivos ⁽⁵⁾.

El empleo excesivo de estos fármacos puede tener consecuencias desfavorables. Resultados de estudios recientes han sugerido que los pacientes críticamente

enfermos a menudo son sobre sedados, lo que prolonga su tiempo en ventilación mecánica ⁽⁶⁾.

La tolerancia a los opiáceos se identificó a partir de una revisión retrospectiva en neonatos, que demostró un aumento de hasta cinco veces en la velocidad de infusión de fentanilo para mantener similares efectos clínicos. Se reporta que la abstinencia de opioides ocurre hasta en un 57%, de los pacientes en UTIP ⁽⁷⁾.

La incidencia reportada de síndrome de abstinencia en pacientes en UTIP que recibieron benzodiazepinas oscila entre 17% y 35% (Hughes et al., 1994; Fonsmark et al., 1999; Domínguez et al., 2006), 57% en pacientes que recibieron fentanilo (Arnold et al., 1990; Katz et al., 1994), y 49% al 77% en pacientes que recibieron ambos medicamentos (Franck et al., 2008; Franck et al., 2012; Ista et al., 2013; Amigoni et al., 2014) ⁽⁸⁾.

MARCO TEORICO

El estar hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica expone al paciente a un ambiente estresante y a procedimientos que pueden causar dolor. Un adecuado tratamiento del dolor es hoy en día una prioridad y un importante parámetro de calidad de la asistencia médica ⁽⁸⁾. Los objetivos de la sedación son garantizar la seguridad del paciente, minimizar la incomodidad física y el dolor, controlar la ansiedad, minimizar el trauma psicológico, y controlar el comportamiento y el movimiento. Una sedación y analgesia adecuadas también tienen beneficios de reducir la respuesta al estrés y el catabolismo asociado con la cirugía ⁽⁵⁾.

Según la Asociación Internacional para el estudio del dolor, el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial. La experiencia sensorial es un tipo de sensación somática, localizada y discriminadora que informa sobre la naturaleza, la intensidad y la localización del dolor ^(4,5).

El dolor inicia la respuesta al estrés induciendo una activación del sistema autonómico que produce taquicardia, hipertensión arterial, aumento del gasto cardíaco, aumento del consumo de oxígeno, disminución del volumen corriente respiratorio, de la movilidad diafragmática y de la tos. Aumenta la secreción de catecolaminas, glucagón y corticoides y produce hiperglucemia, lipólisis y un mayor catabolismo proteico ⁽⁹⁾.

El objetivo de la analgesia es disminuir el dolor experimentado por el paciente. Existen en el mercado una gran variedad de medicamentos que proporcionan

diferentes niveles de alivio del dolor, se debe de individualizar el uso del medicamento según las características clínicas del paciente. La mayoría de los analgésicos se colocan en dos categorías: analgésicos opiáceos y no opioides.

Dentro de los analgésicos no opioides se incluyen paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se ha demostrado que el uso de paracetamol y AINE disminuye la cantidad total de opioides requerida para el control del dolor . Además, el efecto analgésico de la combinación de un opioide con cualquier AINE o paracetamol tiene un efecto analgésico mayor, que usar dosis altas de un solo opioide.

Paracetamol

Es un fármaco con propiedades analgésicas y antipiréticas El mecanismo de acción continua siendo desconocido. Los mecanismos propuestos incluyen la amplificación del umbral del dolor, inhibición de la vía L-arginina-óxido nítrico a través de la inhibición de la sustancia P o N-metil-D-aspartato, bloqueando las vías serotoninérgicos del dolor, o la diseminación de metabolitos activos que estimulan los receptores cannabinoides. La complicación más importante es la disfunción del hígado que ocurre dentro del entorno de sobredosis de paracetamol ^(1,3).

AINEs

Estos inhiben la síntesis de prostaglandinas a través del bloqueo competitivo de la enzima ciclooxigenasa (COX). La COX normalmente convierte el ácido araquidónico en prostaglandina H₂ que a su vez se convierte en una variedad de otros prostaglandinas y tromboxano A₂. Las prostaglandinas son mediadores para

el dolor, la fiebre y la inflamación, mientras que los tromboxanos estimulan la agregación plaquetaria. Los AINE son inhibidores de no selectivos del COX y, por lo tanto, afectan a dos isoformas por igual (COX-1 y COX-2). La mayoría de los efectos beneficiosos ocurre a través de la inhibición de COX-2. El Ibuprofeno y ketorolaco son los AINEs más usados en el UTIP. Los efectos secundarios más comunes son las reacciones alérgicas (reacciones anafilactoides, broncoespasmo, Stevens-Síndrome de Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), retención de líquidos, insuficiencia renal ^(1,5).

Opioides

Son analgésicos fuertes, que actúan a través de la estimulación de los receptores opioides a nivel de los sistemas nerviosos periférico y central. Hay tres clases principales de receptores de opioides: mu, kappa y delta (μ , κ , δ). Los receptores μ es más afín a la morfina y proporciona analgesia supraespinal y espinal. Hay tres subtipos del receptor μ : μ_1 y μ_2 y μ_3 . La mayoría de las propiedades analgésicas se dan por el receptor μ_1 , como efectos adversos se encuentra la bradicardia y retención urinaria. La mayoría de las complicaciones relacionadas con los opioides como depresión respiratoria, bradicardia y dependencia física, están relacionados con la estimulación del receptor μ_2 . El receptor κ también proporciona una respuesta analgésica. Los receptores δ proporcionan analgesia con efectos secundarios de estreñimiento y retención urinaria. Los opiáceos comúnmente utilizados en las unidades de UTIP son morfina, fentanilo e hidromorfona.

Morfina

La morfina es el único opioide poco soluble en lípidos de uso común. Está sujeto a un extenso metabolismo de primer paso, con solo 40 a 50% de una dosis enteral que llega al sistema nervioso central. Cuando se administra en una dosis única por vía intravenosa, su efecto analgésico máximo ocurre después de 20 minutos y su duración de acción es de aproximadamente 4 horas. En dosis más altas, la morfina puede impartir sedación de leve a moderada y ansiolisis. La morfina puede causar liberación de histamina significativa que puede provocar deterioro de las respuestas simpáticas compensatorias; la vasodilatación producida por la morfina puede provocar hipotensión, particularmente después de la administración en bolo. Otros efectos secundarios incluyen depresión respiratoria, náuseas, íleo y alucinaciones⁽¹⁰⁾.

Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético que tiene 70 - 100 veces más potencia analgésica que la morfina. Es altamente soluble en lípidos, lo que explica su rápido inicio de acción. El fentanilo causa menos liberación de histamina que la morfina, y se asocia con una reducción en la incidencia de hipotensión. Cuando se administra por vía intravenosa, el fentanilo tiene una vida media relativamente corta de 30-60 minutos debido a la rápida redistribución a compartimientos periféricos. Con la administración prolongada hay acumulación en estos compartimientos periféricos, que aumenta la vida media y se puede producir tolerancia rápidamente. El metabolismo ocurre casi exclusivamente en el hígado, con muy poco fármaco excretado en la orina. Se asocia con el desarrollo de rigidez torácica al administrar bolos a grandes dosis y con la infusión rápida de este⁽¹⁰⁾.

Sufentanilo

El sufentanil, es cinco a diez veces más potente que el fentanilo, y sin embargo tiene una duración de acción más corta; es altamente soluble en lípidos. Puede administrarse a través de varias rutas, por ejemplo, intravenosa, epidural, intratecal, transdérmica y nasal. Tiene un inicio rápido y una corta duración de acción después de una dosis intravenosa. En adultos, la vida media es de aproximadamente 2.5 horas. El sufentanilo se metaboliza en el hígado y el intestino delgado, los metabolitos se excretan en la orina y las heces. La eliminación de sufentanilo en niños normales entre 2 y 8 años fue dos veces más rápido que el descrito en adultos y adolescencia ⁽¹¹⁾.

Tramadol

Es un análogo sintético de 4 de codeína con un doble mecanismo de acción: agonista μ , δ y κ y antagonista de la norepinefrina y de la recaptación de serotonina que conduce a la anestesia espinal. Es un analgésico opioide débil, siendo un quinto a un décimo de la potencia de la morfina. El uso como adyuvante durante la realización de nuevos procedimientos contra el aumento del esquema de sedo analgesia es beneficioso ⁽¹²⁾.

Los opioides y las benzodicepinas se utilizan habitualmente para lograr analgesia y sedación en pediátricos críticamente enfermos. Sin embargo, pueden causar efectos adversos como el síndrome de abstinencia iatrogénico, caracterizado por una disfunción autonómica, trastornos gastrointestinales y anomalías neurológicas y motoras, puede manifestarse después del destete rápido o el cese abrupto de la

terapia de sedación en el cuerpo, se puede observar hasta en el 57% de los pacientes críticamente enfermos ⁽¹³⁾

La investigación del síndrome de abstinencia iatrogénico se ha centrado en caracterizar sus signos y síntomas, en dilucidar su asociación con las exposiciones sedantes umbrales, la duración de la terapia con opioides o benzodiazepinas por más de 5 días y las dosis acumuladas superiores a 1.6 mg / kg de fentanilo, o 60 mg / kg de midazolam ⁽¹⁴⁾.

Evaluación de la sedación

Con el fin de evitar las consecuencias adversas tanto de sedación excesiva como inadecuada, el nivel de sedación debe ser evaluado y documentado regularmente. Las escalas de sedación brindan la oportunidad de comunicar el estado actual de cada paciente, junto con el grado de dolor y ansiedad. La mayoría de las escalas son subjetivas y observacional; en otras palabras, una enfermera observa el comportamiento del paciente y luego califica el nivel de agitación del paciente o sedación basada en descripciones ⁽¹⁵⁾.

Escala de COMFORT

La escala de COMFORT utiliza una combinación de datos fisiológicos con respuestas motoras observadas y expresiones faciales a determinar la presencia y el grado de dolor. La escala COMFORT esta validado para su uso en bebés y niños que demuestren todo niveles de conciencia. Un valor numérico entre 1 y 5 es asignado a dos variables fisiológicas y siete variables conductuales con una puntuación posible total de 45 la cual está asociado con malestar severo. El uso de

la escala de COMFORT y el uso de analgesia adecuada ha demostrado disminuir la duración de la estancia en la UTIP, la duración de ventilación mecánica y desarrollo de síndrome de supresión. Tanto el reconocimiento y el tratamiento rápido del dolor lleva a una adecuada respuesta tanto fisiológica como emocional de los pacientes ⁽¹⁾.

Escala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)

La RASS es una escala de 10 puntos que se califica siguiendo tres pasos de interacción con el paciente: mirar u observar al paciente, hablar con el paciente y tocar al paciente. Un RASS de 0 describe un paciente que está alerta y calmado. Un RASS de 1 a 4 habla de un paciente ansioso, agitado. Un RASS de -3 a 0 describe pacientes con una respuesta disminuida al estímulo verbal, con sedación moderada - consciente. UN RASS de -4 a -5 habla de una sedación profunda. El RASS se usa con éxito para controlar el nivel de conciencia, evaluar las características de delirio y niveles objetivo de sedación para el destete ventilatorio ⁽¹⁾.

Escala de sedación de Ramsey

Fue descrita por Ramsay en 1974 y posteriormente ha sido validada en los pacientes críticos. Tiene buena correlación intra e inter - observador y también con métodos de monitorización objetiva, como son los potenciales evocados y el índice biespectral. Es una escala compuesta por 6 dominios que evalúan el grado de agitación, ansiedad y respuesta a estímulo físico o auditivo. Para este instrumento, un puntaje alto identifica a los pacientes que se encuentran bajo los efectos de

sedación, en cuanto un puntaje bajo se obtiene cuando el paciente se encuentra ansioso ⁽¹⁶⁾.

Índice biespectral

Es una tecnología no invasiva que permite medir de manera inmediata y continua el nivel de sedación calculando el índice biespectral del electroencefalograma (EEG) de un paciente. El índice biespectral (BIS) es un parámetro que surge de un análisis matemático complejo, multivariante (latencia, amplitud, bicoherencia) y del biespectro, sobre datos extraídos del EEG de individuos sanos, sometidos a anestesia general. Inicialmente el BIS fue utilizado en el quirófano para controlar el grado de hipnosis anestésica, actualmente se ha extendido su uso en las áreas de terapia intensiva para el control del nivel de sedación, optimización en la dosis y manejo del coma barbitúrico, e incluso se ha valorado como índice pronóstico en pacientes con lesión cerebral tanto traumática como secundaria a otro tipo de etiología. El BIS cuantifica en una escala de 0 a 100, el grado de coherencia entre las diferentes frecuencias del EEG. En general, una cifra de BIS cercana a 100 refleja un estado de vigilia, 80 sedación leve, 60 estado hipnótico moderado y 40 estado hipnótico profundo. Se ha estimado que los niveles de BIS para una sedación adecuada van de 60 a 80 ^(17, 18).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los benzodiazepinas tienen actividad dirigida en el receptor GABA, que da como resultado sedación, hipnosis, ansiolisis y propiedades anticonvulsivas. Las benzodiazepinas se pueden categorizar como de corta, intermedia y de duración

larga. El metabolismo de esta clase de drogas es hepático dependiente con la excreción urinaria.

Midazolam

Es una benzodiacepina extremadamente común utilizada para la sedación en la terapia intensiva. Produce amnesia anterógrada y ansiolisis. Aunque se puede administrar a través de múltiples rutas, generalmente se proporciona como una infusión continua para pacientes en ventilación mecánica. El tiempo en el que alcanza sedación máxima después de una inyección en bolo intravenoso ocurre dentro de 5 a 10 minutos con una duración de acción de 30 a 120 minutos. Sin embargo, con infusión continua, la duración de la acción es significativamente más larga y después de una administración prolongada, los efectos de la sedación pueden persistir durante 48 horas después de la interrupción del agente. El principal evento adverso del midazolam incluye el desarrollo de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La vasodilatación y la hipotensión pueden ocurrir, particularmente después de la administración en bolo en el contexto de hipovolemia. En pacientes adultos se ha demostrado una asociación entre el uso de midazolam una mayor incidencia de depresión en sobrevivientes de cuidados intensivos ^(4,6).

Lorazepam

Benzodiacepina de acción más prolongada, con un inicio de acción de 15 a 30 minutos con una duración de acción de hasta 8 horas. No se usa comúnmente como infusión continua en pediatría debido al riesgo de toxicidad de propilenglicol, que es un componente de la preparación IV y la cual se presenta como una acidosis metabólica y puede ser fatal si no se reconoce de manera oportuna. La aplicación

de dosis intermitente de lorazepam se puede usar para la prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia después de un tratamiento largo de infusión continua de benzodiacepinas ⁽⁶⁾.

Dexmedetomidina

Este es un agente relativamente nuevo que fue aprobado inicialmente para uso en los Estados Unidos en 1999. Es un agonista del receptor α_2 -adrenérgico y tiene propiedades tanto de sedante como propiedades analgésicas. Tiene 8 veces más especificidad por los receptores α_2 -adrenergicos que la clonidina. Estos receptores regulan la liberación de norepinefrina y trifosfato de adenosina (ATP) a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, lo que conduce a una disminución de la salida simpática y el posterior aumento de actividad inhibitoria de GABA. La unión de los receptores α_2 -adrenergicos en la asta dorsal de la médula espinal disminuye la liberación de sustancia P y produce analgesia y efectos secundarios como hipotensión y bradicardia. La dexmedetomidina tiene la propiedad única de producir sedación sin depresión respiratoria, también se ha asociado con una menor duración de ventilación mecánica y una menor incidencia de delirio. Los pacientes con dexmedetomidina parecen tranquilos, pero capaces de ser excitados, y son más capaces de tolerar el destete de la ventilación mecánica ⁽⁶⁾.

OTRAS OPCIONES DE SEDACIÓN:

Ketamina

La ketamina es un agente anestésico disociativo que produce un estado cataléptico una disociación entre los sistemas límbico y tálamo - cortical. Es el único agente de

uso común que produce niveles importantes de sedación y analgesia. ⁽⁶⁾ Su sitio de acción es el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Los receptores NMDA se encuentran abundantemente distribuidos por todo el sistema nervioso central y están íntimamente relacionados con procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, el desarrollo neural, y las respuestas al dolor. El uso tradicional de ketamina en la población pediátrica ha sido para sedación y analgesia durante procedimientos en el área de urgencias como reducción de fracturas o debridamiento de quemaduras. Además, la ketamina se usa a menudo en pacientes que sufren una tolerancia significativa a los opioides o son difíciles para sedar y que requieran mantener la mecánica respiratoria, ya que no produce depresión respiratoria. La ketamina tiene un inicio rápido de acción y una corta duración debido a su vida media corta de 5 minutos; la vida media de eliminación es 130 minutos. La ketamina causa la liberación de catecolaminas después de un bolo IV, lo que puede llevar a un aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y mejora el gasto cardíaco lo cual puede ser un beneficio en pacientes con disfunción cardíaca. La ketamina puede proporcionar sedación de forma segura en aquellos con asma que requieren ventilación mecánica no invasiva con un mínimo de depresión respiratoria y promoción de la broncodilatación ^(1,4,5).

Clonidina

Es un agonista del receptor α_2 -adrenérgico que produce sedación sin causar depresión respiratoria, y también produce un efecto ansiolítico similar al de los benzodiazepinas. Pueden reducir el requerimiento de otros sedantes y puede mejorar la hemodinamia. También tienen algunas propiedades analgésicas, que

pueden estar mediado a través de la prevención de la liberación de sustancia P. Los efectos adversos asociados con el uso de clonidina pueden incluir bradicardia e hipotensión. El retiro después de un uso prolongado se ha asociado con hipertensión y convulsiones ^(1,5).

Propofol

Es un agente hipnótico y amnésico de uso común para sedación de adultos críticamente enfermos y como sedación para procedimientos pediátricos. Se cree que actúa a través del sistema GABA para proporcionar sedación y amnesia sin efecto analgésico. Se metaboliza rápidamente por el hígado, sin metabolitos activos. Tiene un inicio de acción de segundos y una corta duración de acción siendo esta de 5 a 10 minutos cuando se administra en bolo. El uso de Propofol en el entorno UTIP es limitado debido al riesgo de síndrome de infusión de Propofol. El síndrome de infusión de Propofol se presenta con una acidosis metabólica e insuficiencia miocárdica y, a menudo, provoca la muerte. Generalmente, el Propofol no se usa de forma continua más allá de 6 a 12 horas dado este riesgo. El Propofol tiene el beneficio de no producir síndrome de abstinencia. De hecho, puede ser beneficioso su uso durante la titulación de opioides y benzodiazepinas, proporcionando protección contra la abstinencia ⁽⁴⁾.

Sevofluorane

Los anestésicos volátiles suprimen la conciencia muy selectivamente, dejando muchas funciones autónomas intactas. El despertar después de la sedación inhalada es rápido y predecible y la extubación puede ser planificada. Es un

anestésico volátil agente de baja solubilidad, que proporciona una inducción y recuperación más rápidas, y una menor acumulación en los tejidos. Causa una mínima depresión cardíaca, manteniendo condiciones hemodinámicas más estables. Proporciona excelente sedación y facilita la sincronía del paciente con ventilador. Además, es un potente broncodilatador. La respiración y la motilidad intestinal no están deprimidas, lo que facilita alimentación enteral temprana. Los avances tecnológicos han simplificado enormemente la aplicación de anestésicos inhalados fuera de la sala de operaciones, como el sistema AnaConDa. Se ha demostrado que siempre y cuando se mantenga una adecuada sedación, el sevoflurane permite que dentro de las primeras 6 horas, las otras drogas analgésicas y sedantes sean disminuidas paulatinamente hasta su suspensión. Dentro de los efectos adversos, podemos encontrar hipotensión la cual está relacionada con la dosis administrada, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad. Aún no está claro el desarrollo del síndrome de abstinencia con el uso de sevoflurane, en un estudio se encontró que el 26% de los pacientes estudiados sufrieron de síndrome de abstinencia posterior a la suspensión de sevoflurane ⁽¹⁹⁾.

Barbitúricos

Estos no proporcionan ni ansiolisis ni analgesia; en cambio producen una depresión global del sistema nervioso central. Como sedante, se deben de usarse con precaución porque las dosis bajas en realidad pueden causar excitación y una mayor percepción de dolor. En dosis más altas, es un potente anticonvulsivo y reduce el flujo sanguíneo cerebral y también reduce la demanda metabólica cerebral. Tiene un potente efecto sobre la hemodinamia del paciente ya que puede

disminuir el gasto cardíaco y el tono vasomotor. Los barbitúricos como el fenobarbital son excelentes complementos para un enfoque multimodal para la sedación, especialmente para los pacientes que presentan cierta tolerancia a los sedantes y regímenes analgésicos. En particular, el uso de barbitúricos disminuye la ansiedad en pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea ⁽²⁰⁾.

SINDROME DE ABSTINENCIA

La exposición prolongada a los opiáceos y los benzodiazepinas puede producir tolerancia y dependencia. La tolerancia es cuando un paciente necesita dosis crecientes de un sedante o analgésico para producir el mismo efecto que se logró anteriormente con una dosis más baja. Dependencia es cuando se necesita la administración de una droga para evitar el síndrome de abstinencia, el cual puede ocurrir dentro de las 24 horas de la suspensión de un medicamento. La incidencia reportada de abstinencia en unidades de cuidados intensivos en adultos se encuentra en los rangos de 17 al 30% ⁽²¹⁾.

Término	Definición	Mecanismo
<i>Tolerancia</i>	Disminución de los efectos clínicos de una droga después de una exposición prolongada a esta	La regularización hacia arriba de la vía del AMPc
<i>Dependencia</i>	Adaptación fisiológica y bioquímica de las neuronas de tal forma que al retirar la droga genera SA	Activación de segundos mensajeros; cambios en los niveles de neurotransmisores; cambios en las redes neuronales.

<i>Abstinencia</i>	Un síndrome clínico que se manifiesta después de detener o revertir un medicamento después de una exposición prolongada a esa droga	Superactivación del adenilato ciclasa; acoplamiento de receptores opioides a proteína G; activación de receptores excitadores de aminoácidos
<i>Taquifilaxis</i>	Pérdida rápida de efectos de drogas causada por mecanismos compensatorios Neurofisiológicos	Agotamiento de neurotransmisores sinápticos; activación de sistemas de señalización antagonista; activación de receptores NMDA
<i>Adicción</i>	Un síndrome crónico y recurrente de dependencia psicológica y con necesidad de un medicamento por su efecto psicodélico, sedante o eufórico efectos; caracterizado por compulsión, pérdida de control y uso continuado de una sustancia a pesar de los efectos nocivos	Activación de los sistemas de recompensa dopaminérgica en el núcleo accumbens.

Tabla B: Definición de términos y mecanismos causantes

En poblaciones neonatales y pediátricas, se han descrito los siguientes signos y síntomas de abstinencia de opiáceos: Llanto inconsolable, irritabilidad, muecas, temblores, aumento del tono muscular, mala alimentación, vómitos, diarrea, alteración del sueño, reflejo hiperactivo de Moro, fiebre, congestión nasal, sudoración y bostezos. Más adelante se puede presentar midriasis, taquicardia, hipertensión, náuseas, vómitos, piloerección, fiebre. Aunque hay muchos signos y síntomas de la abstinencia a opioides se solapa con la abstinencia de

benzodiazepinas, en la cual existen algunas características distintivas del retiro de opioides. La rinorrea, lagrimeo, bostezos y piloerección se han descrito solo en el retiro de opiáceos ⁽²¹⁾.

El delirio y convulsiones han sido asociados con la abstinencia de benzodiazepinas, pero no han sido reportados con el retiro de opioides.

Factores de riesgo

Varios factores se han identificado como riesgos potenciales para el desarrollo de abstinencia de opiáceos en pacientes pediátricos y neonatales críticamente enfermos pacientes. En la población de la UTIP se encontró que los pacientes más vulnerables eran más jóvenes (<6 meses de edad) y también pacientes con discapacidad funcional o cognitiva preexistente. Hay una creciente evidencia de alteraciones en la función de neurotransmisores en el cerebro de niños con trastornos del neuro-desarrollo que causan deterioro cognitivo, incluida la señalización aberrante del ácido γ -aminobutírico y diferentes niveles de producción de opioides endógenos. Una prolongada administración de sedantes puede exacerbar los desequilibrios existentes en la neurotransmisión inhibitoria y excitadora, con desconocimiento de las consecuencias cuando se suspenden los sedantes ⁽²²⁾.

Múltiples estudios han demostrado una correlación entre la dosis acumulada de opioides y la abstinencia riesgo. Se ha formulado la hipótesis de que los opioides sintéticos como fentanilo tiene una alta afinidad por los receptores opioides, que puede dar como resultado un inicio de tolerancia más rápido y, por lo tanto, un mayor riesgo de abstinencia ⁽²²⁾.

Se ha demostrado que una infusión continua de opioides/benzodiacepinas durante 5 días se asoció con una probabilidad 50% mayor de desarrollar abstinencia y más de 9 días predice 100% de probabilidad. Aunque se ha visto que en menor medida hay pacientes que desarrollan abstinencia durante los primeros 3-5 días posterior al inicio del tratamiento ⁽²²⁾.

Evaluación clínica

El contar con un instrumento que nos permita establecer la severidad y el curso de los síntomas, así como la evaluación de la eficacia del tratamiento establecido en los pacientes que desarrollan síndrome de abstinencia, es algo muy importante de determinar.

La Sociedad Europea de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales (ESPNIC) ha recomendado dos herramientas para la validación de síndrome de abstinencia en la población pediátrica: Withdrawal Assessment Tool version 1 (WAT-1) y Sophia Observation withdrawal Symptoms Scale (SOS) ⁽²³⁾.

El WAT-1 fue la primera herramienta desarrollada específicamente para la población pediátrica. Es una herramienta que cuenta con 11 elementos que detecta signos de abstinencia de opioides y benzodiacepinas y que se realiza dos veces al día en el entorno clínico. Una puntuación única de WAT-1 mayor o igual a 3 tiene una sensibilidad excelente (87%) y especificidad (88%) para la detección de síndrome de abstinencia ⁽²³⁾.

El SOS se derivó del SBOWC, que era una escala preliminar con 24 signos y síntomas que se describe en la literatura. La importancia de los síntomas descritos fueron evaluados por un panel compuesto de 85 médicos y enfermeras, los cuales

eliminaron los signos y síntomas menos relevantes, y con esto se desarrolló el SOS con 15 elementos. Se dio un corte de 4 puntos o más para la probabilidad de síndrome de abstinencia. El SOS generalmente se realiza cada 8 horas y requiere que la enfermera haya atendido al paciente durante al por lo menos 4 horas antes del puntaje. La validez de SOS fue probado en un estudio observacional prospectivo en la que se demuestra una sensibilidad y especificidad de 83% y 93%, respectivamente⁽²⁴⁾. Similar a WAT-1, el SOS fue diseñado para evaluar la retirada relacionada con tanto opiáceos como benzodiacepinas, y los síntomas incluidos en la escala son un reflejo de eso. En un solo estudio se compararon ambas herramientas, e informó que los puntajes SOS positivos se asociaron con resultados positivos del WAT-1 (P <0.001).⁽²⁵⁾

TRATAMIENTO

Metadona

Se usa comúnmente para el síndrome de abstinencia por opioides. La metadona tiene una potencia equivalente, pero con mayor duración de acción en comparación con la morfina. Aunque la vida media plasmática de la metadona puede ser de hasta 100 horas y es extremadamente variable, la mayoría de los pacientes requieren dosificación cada 4 a 8 horas para mantener los efectos analgésicos. La metadona es una excelente alternativa para el paciente que se espera que tenga una recuperación prolongada o un destete del ventilador prolongado. En pacientes con insuficiencia renal, la metadona puede usarse con seguridad debido a la falta de metabolitos activos y ya que solo una pequeña porción es eliminada por el riñón en comparación con la morfina.⁽²⁶⁾

Agonistas del receptor α 2-adrenérgico

Dentro de este grupo se encuentra la dexmedetomidina y clonidina, las cuales se ha demostrado que facilita el destete del opioide y previene la abstinencia. La clonidina tiene una menor afinidad por el receptor, pero se ha estudiado en la enfermedad no crítica para la desintoxicación de heroína desintoxicación. Un estudio probó clonidina en 50 pacientes de la terapia intensiva que utilizaron WAT-1 para la evaluación y no mostró una diferencia en las tasas de la abstinencia de opioides o benzodiacepinas entre la clonidina y el grupo placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron la hipotensión y la bradicardia. ⁽²⁷⁾

Otras estrategias

El destete gradual del opioide, reintroducción del opiáceo previamente destetado o sustitución con otro opioide han sido sugeridos como estrategias útiles en la terapia intensiva. Tales estrategias de destete incluyen disminuir la infusión inicialmente en un 20% a 40% luego reducciones adicionales de 10% cada 12 a 24 horas según la respuesta del paciente o disminuir la dosis diaria de opioides en un 5% a 10% pacientes de alto riesgo (por ejemplo, aquellos que han recibido dosis altas de opiáceos por más de 5 días). Actualmente no hay estudios de protocolos de destete que estén bien evaluados en la población pediátrica. ⁽²⁸⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El paciente pediátrico hospitalizado en terapia intensiva generalmente requiere diversas intervenciones que pueden ser dolorosas e incómodas, por lo que es necesario el uso de fármacos para inducir sedación y/o lograr analgesia.

Existe una variación considerable en el uso de agentes sedantes y analgésicos en el paciente pediátrico, siendo los más comúnmente utilizados, los benzodiazepinas y los opioides como el fentanilo y la morfina, ninguno de estos completamente estudiado en niños.

El uso inadecuado de estos agentes, sin embargo también puede tener consecuencias adversas como el desarrollo del Síndrome de Supresión lo que origina la necesidad de destetar o tratar los síntomas de abstinencia también pueden retrasar la estancia en la terapia intensiva y el alta hospitalaria.

Los factores que se han referido en la literatura asociados con el Síndrome de supresión incluyen algunas características del individuo y relacionados a los fármacos se postula la dosis acumulada de los mismo y los días de uso, factores que generalmente no son tomados en cuenta ni monitorizados de manera rutinaria.

Los protocolos de sedación pueden disminuir la morbilidad, la duración de la estancia en la terapia intensiva, la duración de la ventilación, la disminución en el tiempo de infusión de opioides/benzodiazepinas y en la duración total de la exposición al medicamento. Por el preocupante potencial de efectos adversos de

estos medicamentos, se han realizado muchos esfuerzos sobre la necesidad de administrar una sedación mínima, pero óptima en el niño críticamente enfermo.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿ Cuáles son los factores asociados a la presentacion del síndrome de supresion por opioides y/o benzodiazepinas en los pacientes pediátricos críticamente enfermos ?

JUSTIFICACIÓN

El manejo de la sedo – analgesia es de las intervenciones más comunes en el área de terapia intensiva pediátrica, con el objetivo de reducir el dolor , la ansiedad, la agitación y la respuesta al estrés y lograr facilitar los procedimientos, la ventilación y retener los dispositivos de monitoreo

El uso inadecuado de estos agentes, sin embargo, también puede tener consecuencias adversas, como la presentación del síndrome de abstinencia iatrogénico, que se ha reportado hasta en un 57% de los pacientes en cuidados críticos.

Los factores asociados a esta condición varían ampliamente de acuerdo a la literatura, siendo de los principales las dosis acumuladas de los medicamentos más utilizados.

Debido a que un mal manejo de la sedo-analgesia puede impactar en la morbimortalidad de los pacientes generando inclusive la necesidad de destetar o tratar los síntomas de supresión que también pueden retrasar la estancia en la terapia intensiva y el alta hospitalaria; para poder intervenir efectivamente y lograr disminuir la incidencia de este síndrome es importante estudiarlo y establecer protocolos adecuados del manejo.

OBJETIVOS

GENERAL :

- Identificar los factores asociados al desarrollo del Síndrome de supresión en los pacientes de terapia intensiva pediátrica.

ESPECÍFICOS:

- Determinar la incidencia del Síndrome de supresión en la terapia intensiva.
- Conocer la principal sintomatología en el síndrome de supresión.
- Establecer rangos de dosis acumuladas de benzodiazepinas y opioides relacionados al síndrome de supresión.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio prospectivo, observacional y descriptivo

LUGAR DE REALIZACION

- Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez.

POBLACION DE ESTUDIO

➤ UNIVERSO DEL ESTUDIO

- Pacientes pediátricos ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos en el Hospital infantil de México Dr. Federico Gómez, que requieran la administración de benzodiazepinas y/u opioides en infusión continua por más de 72 hrs durante el periodo del 15 de diciembre del 2018 al 30 de abril del 2019.

➤ TAMAÑO DE LA MUESTRA:

- Se realiza un muestreo no probabilístico de casos consecutivos durante el periodo del 15 de diciembre del 2018 al 30 de abril del 2019 por lo que no se precisa cálculo de muestra

SELECCIÓN DE PACIENTES

➤ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos de ambos sexos de 1 mes a 18 años de edad.
- Pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva pediátrica , con uso de benzodiazepinas y /u opioides por más de 72 hrs en infusión continua.

➤ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con información incompleta durante la recolección de datos.

RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

- Se inicio la captación de datos en los pacientes pediátricos del servicio de terapia intensiva pediátrica a partir del 15 de Diciembre del 2018 al 30 de abril del 2019 y de acuerdo a los criterios de inclusión, se registraron aquellos que utilizaron por más de 72hrs cualquier dosis de benzodiazepinas y/u opioides, los datos generales en una hoja diseñada específicamente para el protocolo **(Anexo 3)**. Se dio seguimiento durante su estancia en la terapia intensiva con el registro de las dosis utilizadas, así como se la aplicación de la escala WAT-1 **(Anexo 4)** en el momento en que se realizó el destete de benzodiazepinas y /u opioides por parte del médico tratante de la sala, con el fin de detectar los datos que diagnostiquen el síndrome de supresion. Se continuo el registro de la dosis y de los valores de la escala durante cada día dos veces al día durante todo el tiempo que el paciente se mantuvo en la terapia intensiva., Los datos obtenidos se vaciaron a una base realizada

específicamente para el protocolo con el programa SPSS V.26 y se realizó análisis estadístico de la misma.

RECURSOS FINANCIEROS:

- Este estudio no generó ningún costo a la institución ya que los recursos necesarios para su realización (hojas, computadora, material de papelería) recayeron en el investigador.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

- Las variables cualitativas se expresaran en frecuencias absolutas y porcentajes ; las cuantitativas de acuerdo a su distribución en medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) .
- Se calculo la incidencia acumulado en los pacientes del síndrome de supresion.

ESTADISTICA INFERENCIAL:

- Se realizara un modelo de regresión logística para calcular el riesgo relativo en las principales variables de estudio.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Condición orgánica que define a la mujer y al hombre	Femenino / Masculino	Cualitativa	Nominal Dicotómica
GRUPO ETARIO	Calificación que se aplica a los grupos de personas, y se basa en la edad como carácter distintivo	Menor de 12 meses, de 13 meses a 5 años, de 6 años a 10 años y Mayores de 10 años.	Cualitativa	Ordinal Politómica
ESTADO NUTRICIONAL	Estado de salud de una persona en relación con los nutrientes de su régimen de alimentación	Eutrófico, desnutrición leve, moderada, severa, Sobrepeso , Obesidad	Cualitativa Dependiente	Ordinal Politómica
DIAGNOSTICO DE INGRESO A UTIP	Razón medica por la que ingresa al servicio de UTIP	Neumonía, neumonía asociada a los cuidados de la salud, otros	Cualitativa	Nominal Politómica
USO DE VENTILACION MECANICA	El paciente requirió de asistencia ventilatoria de forma artificial	Si / No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
MIDAZOLAM	Benzodiazepina con efecto sedante, ansiolítica e hipnótica	Si / No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
OPIOIDES	Agente exógeno que se une a receptores opioides con efectos analgésicos en infusión continua	Fentanilo, Sufentanilo, Morfina	Cualitativa	Nominal Politómica
ADYUVANTES	Uso de agentes que proporcionan efecto analgésico administrado de forma intermitente	Paracetamol, Metamizol, Ketorolaco, Tramadol	Cualitativa Independiente	Nominal Politómica
DOSIS ACUMULADA DE MIDAZOLAM	Cantidad acumulada de Midazolam que fue administrada a lo largo de su estancia	Mg/kg	Cuantitativa	Continua

DOSIS ACUMULADA DE FENTANILO	Cantidad acumulada de Fentanilo que fue administrada a lo largo de su estancia	mg/kg	Cuantitativa	Continua
SINDROME DE ABSTINENCIA	Síndrome que aparece después de detener o revertir un medicamento tras una exposición prolongada a esa droga	Si / No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
CLINICA DE SINDROME DE ABSTINENCIA	Signos y síntomas que aparecen en el síndrome de abstinencia	Taquicardia, Taquipnea, Hipertensión, Fiebre, Agitación, Ansiedad, Temblores, Movimientos anormales, Insomnio	Cualitativa	Nominal Politómica
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN UTIP	Unidad de tiempo medido en días, desde su ingreso hasta el día de egreso de la terapia intensiva pediátrica	Días	Cuantitativa	Numérica Continua
ESCALA WAT-1	Escala que detecta signos de abstinencia de opioides y benzodiacepinas	Vomito, diarrea, temp >37.8, bostesos, irritabilidad, movimros anormales.	Cuantitativa	Numérica Continua
DEFUNCION	Cese de signos vitales	Si / No	Cualitativa	Nominal Dicotómica

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 15 de diciembre del 2018 al 30 de abril del 2019 ingresaron al área de terapia intensiva pediátrica 152 pacientes de los cuales cumplieron los criterios para ingresar al estudio **35**, la incidencia de presentación del Síndrome de Supresión secundario al uso de benzodiazepinas y/u opioides por más de 72 horas fue de **54.3% (n=19)** contra los que no lo desarrollaron **45.7% (n=16)**. **Gráfica 1.**

En la población general de estudio la distribución por género corresponde a 18 pacientes pertenecientes al sexo masculino (**51%**) y 17 al género femenino (**49%**). **Gráfica 2.**

En relación al grupo etario en general la mayor proporción de pacientes corresponden a los menores de 1 año con una **n= 17 (48.6%)**, seguidos del grupo de 1-5 años con una **n= 12 (34.3%)** y tanto en el grupo de 6-10 años como en el de mayores de 10 años se encontraron 3 pacientes en cada uno (8.6%). **Gráfica 3.**

En los pacientes que desarrollaron Síndrome de Supresión la distribución por edad correspondió en su mayoría a los menores de un año con un **63.2% (n=12)**, en esta serie ningún paciente mayor de 10 años presento Síndrome de Supresión.

El estado nutricional de la población en estudio en su mayoría correspondió a pacientes eutróficos **N=18** con una proporción del **51.4%** el resto de las características generales se enumeran en la **tabla 1**.

Los diagnósticos de ingreso al servicio de Terapia Intensiva fueron en su mayoría por neumonía grave 62.8% (n=22) , en segundo lugar neumonía asociada a los cuidados de la salud (NACS) 11.4% (n =4), choque séptico en un 5.7% (n=2), otros diagnosticos siendo menos frecuentes se encuentran: Bronquiolitis 2.8% (n=1), estatus epiléptico 2.8% (n=1), hemorragia intraparenquimatosa 2.8% (n=1), meningoencefalitis 2.8% (n=1), cirugía de tráquea 2.8% (n=1). **Gráfica 4.**

Relacionado al tratamiento recibido con benzodiazepinas y/u opioides se encontró lo siguiente:

Los principales opioides utilizados en la terapia intensiva son fentanil n=26 (74.3%), sufentanil n=5 (14.3%) y morfina n=4 (11.4%). La conversión de la dosis acumulada relacionada a los opioides fue en base a fentanil. **Gráfica 5.**

Los días de uso de opioides fueron en promedio 10.6 (rango 0-26) con rangos especificados en la **tabla 2.**

La dosis acumulada de fentanil no superó los 1.5 mg/kg salvo en un caso, sin representar significancia estadística.

El rango de dosis total acumulada de midazolam fue en promedio 72.29, con un rango de (0-368) mg/kg.

Los días de uso de midazolam y la dosis acumulada se refieren en la **tabla 2.**

Los principales síntomas asociados al diagnóstico del Síndrome de supresión se enumeran en la **gráfica 6.**

Las muertes presentadas en esta población en general corresponden al 20% (n=7), siendo la mayor proporción en pacientes sin supresión 17.1% (n=6) comparados.

Se realizó un modelo de regresión logística con las principales variables de estudio teniendo significancia estadística la edad menor de 12 meses ($p=0.028$) IC95% RR (0.30-814), los días de uso de midazolam ($p=0.002$) IC 95% RR (0.039 – 0.776), y los días de uso de fentanil ($p=0.036$) IC 95% RR (1.19 – 20.4). **Ver tabla 3**

La detección del síndrome de supresión fue a partir de las primeras 72 horas en un 10.5% de los pacientes (n=2), en un 36.8% (n=7) a partir del 5to día, en los pacientes que usaron de 10 a 15 días los medicamentos también se observó una frecuencia de 36.8% (n=7), y en un 15.8% (n=3) se diagnosticó después de los 15 días de uso .

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue analizar los factores predisponentes al síndrome de supresión en los pacientes pediátricos en estado crítico.

Dentro de los diagnósticos más frecuentes de los pacientes de estudio fue por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía, en la literatura, estudios similares han reportado como causa primaria de uso de la sedo - analgesia a la insuficiencia respiratoria, en promedio en el 50% y en etiologías traumáticas con el 23%, valores muy semejantes a lo reportado en nuestra experiencia ⁽²⁾.

De la muestra estudiada se encontró que al igual que en centros hospitalarios de Estados Unidos los medicamentos más comúnmente usados en nuestra unidad fueron Midazolam y Fentanilo en un 71%. Dentro de los opioides, el Fentanilo es el que produce mayor tolerancia debido a su vida media. ⁽¹¹⁾

En la literatura internacional se encuentra una incidencia de síndrome de abstinencia de entre 17-30%⁽⁴⁾; en la población estudiada, se encontró una incidencia de 54.3%, mucho mayor que la reportada en la literatura.

Se ha demostrado que los pacientes menores de 6 meses se encuentran en mayor riesgo de padecer síndrome de abstinencia en comparación a otros grupos.⁽²²⁾ En estos pacientes la biodisponibilidad extendida del sedante, puede traducirse como una ocupación prolongada de receptores, lo que podría ser un potencial mecanismo de tolerancia y dependencia física.⁽²²⁾ Al igual que en la literatura, nuestro estudio demostró que el grupo etario más afectado es el del mes a 12 meses de vida.

A pesar de que en estudios similares ^(21,22) no se ha encontrado relación con género y peso del paciente con el síndrome de abstinencia, en nuestro estudio no existe relevancia estadística el género, retraso neurológico y estado nutricional.

En un estudio retrospectivo de William y colaboradores se encontró que una duración de benzodiacepinas que excedía los 5 días tenía 83% de sensibilidad y 92% de especificidad por predecir síndrome de supresión . Se ha reportado que una infusión continúa de opioides durante 5 días está asociado con una probabilidad mayor al 50% de desarrollar supresión, ya que la ocupación de los receptores opioides es un mecanismo importante para el desarrollo de tolerancia ⁽¹¹⁾.

En un estudio se reportaron hallazgos similares en la población neonatal, en la cual una infusión continua de fentanilo durante ≥ 8 días, aumentó 13 veces el riesgo. ⁽¹²⁾ Es importante hacer notar que en esta serie de pacientes la detección del síndrome de supresión fue a partir de las primeras 72hrs de uso, siendo la mayor incidencia en los pacientes que utilizan los fármacos en el rango de 5 a 15 días, en la mayor parte de la literatura los síntomas generalmente se presentan a partir del 5to día de estudio lo cual es concordante con nuestro estudio.

En la literatura internacional se ha sugerido que dosis acumuladas de midazolam de más de 60mg/kg está asociado fuertemente al desarrollo de síndrome de supresión, y dosis acumuladas de fentanilo, por arriba de 1.5mg/kg, tiene un 50% más de probabilidad de desarrollar SA ^(2,11,123,28). En este estudio se encontró 7 casos que desarrollaron síndrome de supresión con dosis acumuladas menores de 20mg/kg de midazolam ($p = 0.097$). En relación a los días de uso de los fármacos, en nuestra cohorte se encontró que estos fueron mas prolongados a lo referido en

la literatura y concordante con una mayor presentación de síndrome de supresión tanto para benzodiacepinas como opioides.

No se encontró relación entre el desarrollo de síndrome de supresión y la mortalidad, ya que el 20% de los pacientes que fallecieron no tenían supresión.

CONCLUSIONES

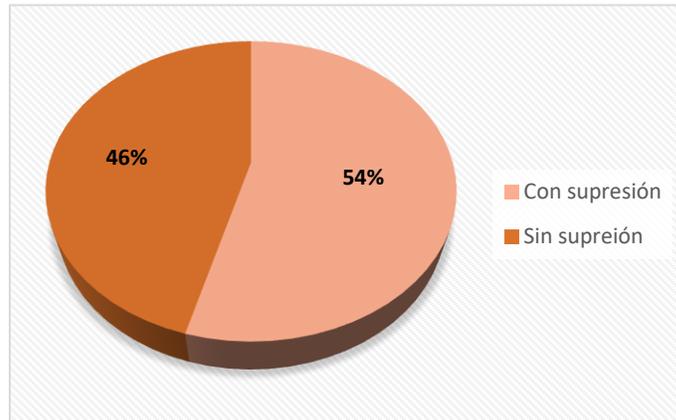
- La incidencia del síndrome de supresión (54.3%) en la terapia intensiva del Hospital infantil de México es mas alta a lo reportado.
- Los menores de un año constituyen una población con mayor riesgo de padecerlo.
- Se observo la presencia de síndrome de supresión con dosis acumuladas de midazolam menores a los referido en la literatura (>20 mg/kg).
- La detección del SS se observo a partir de las 72 hrs del uso de medicamentos con una mayor incidencia a partir del 5to día.
- Es relevante hacer notar que no se utilizan escalas para adecuar los protocolos de sedación, por lo que es necesario establecer medidas rigurosas en la unidad de terapia intensiva que permitan disminuir esta incidencia y monitorizar estrechamente el uso adecuado de estos fármacos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Jun 18	Jul 18	Agos 18	Sep 18	Oct 18	Nov 18	Dic 18	Ene 19	Feb 19	Mar 19	Abril 19	Mayo 19
Revisión de literatura	X	X	X	X								
Elaboración del protocolo					X	X						
Inclusión de pacientes							X	X	X	X	X	
Elaboración de la base de datos												X
Análisis e interpretación de resultados												X
Redacción de manuscrito												X

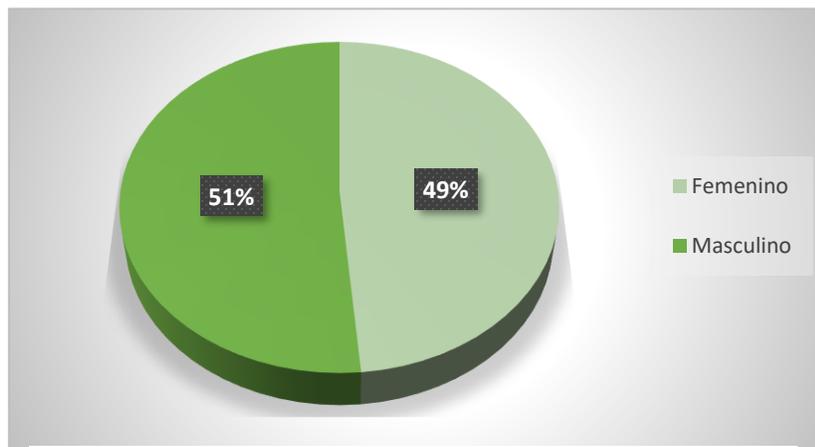
ANEXO 1: GRAFICAS

Grafica 1: Incidencia de presentacion del síndrome de supresión



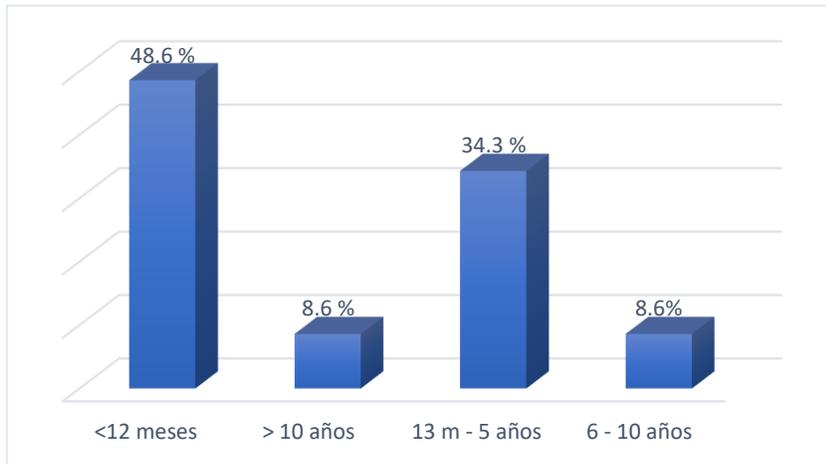
Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresión .UTIP 2019

Grafica 2: Distribución por genero



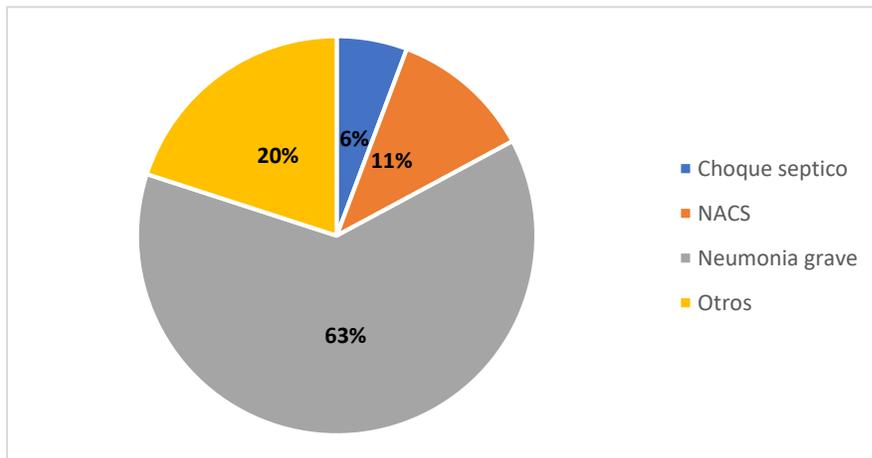
Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresion. UTIP 2019

Grafica 3: Distribución de los pacientes por grupo etario



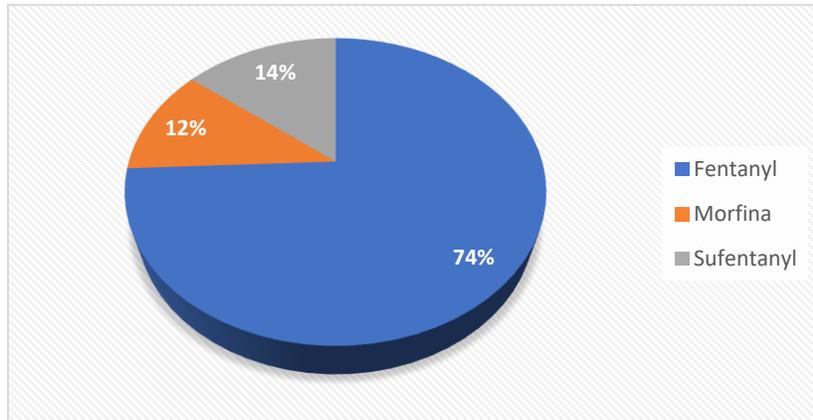
Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresion.UTIP 2019

Grafica 4: Principales diagnosticos de ingreso al servicio de la terapia intensiva



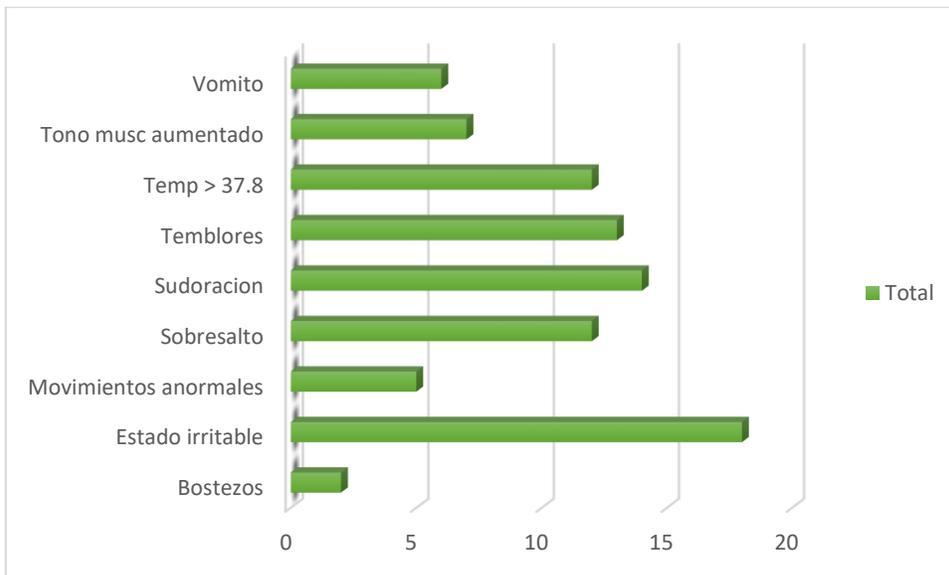
Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresion. UTIP 2019

Grafica 5: Frecuencia del uso de opioides en el servicio de terapia intensiva



Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresion. UTIP 2019

Grafica 6: Síntomas más frecuentes asociados al síndrome de supresión



Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresion. UTIP 2019

ANEXO 2: TABLAS

Tabla 1: Principales características de los pacientes en estudio

<i>Características</i>	Con supresión	Sin supresión	Valor p
Numero	19	16	
Sexo			
<i>Femenino</i>	9	8	0.62
<i>Masculino</i>	10	8	
Edad	17 SD ± 22.6	54.1 SD ± 56.2	0.053
<i>(meses)</i>	<i>(1 – 74)</i>	<i>(1 – 184)</i>	
Grupo etario			
<i><12 meses</i>	12	5	0.028
<i>13m – 5 años</i>	5	7	
<i>6 – 10 años</i>	2	1	
<i>>10 años</i>	0	3	
Estado nutricional			
<i>Eutrófico</i>	11	6	
<i>Desnutrición leve</i>	4	5	
<i>Desnutrición moderada</i>	4	0	0.098
<i>Desnutrición severa</i>	0	2	
<i>Sobrepeso</i>	0	2	
<i>Obesidad</i>	0	1	
Retraso neurológico	2	1	0.857
Antecedente quirúrgico y/o intubación previa	5	4	0.20

Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresión. UTIP 2019

Tabla 2: Descripción de los fármacos utilizados

<i>Características</i>	Con Supresión	Sin Supresión	Valor p
<i>Días de uso de fentanyl</i>			
1-4	0	0	0.036
5-9	4	7	
10-14	6	7	
>15	9	2	
<i>Dosis acumulada fentanyl (mg/kg)</i>			
< 1.5	18	16	1.0
>1.5	1	0	
<i>Días de uso de midazolam</i>			
1-4	3	1	0.035
5-9	4	7	
10-14	7	4	
>15	5	2	
<i>Dosis acumulada midazolam (mg/kg)</i>			
<20	3	7	0.097
21-40	5	3	
40-59	1	3	
>60	10	3	

Fuente: Base de datos protocolo de factores asociados a supresión. UTIP 2019

Tablas 3: Regresión logística

Variables en la ecuación

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	rangos_edad	-1.855	.842	4.858	1	.028	.156	.030	.814
	DA_midazolam_rangos	1.288	.776	2.755	1	.097	3.626	.792	16.590
	DA_fentanyl_rangos	17.738	40192.963	.000	1	1.000	50547543.824	.000	.
	diasuso_mida_rangos	-3.246	1.527	4.519	1	.034	.039	.002	.776
	diasFenta_rangos	2.747	1.312	4.381	1	.036	15.595	1.191	204.219
	cirugia_previa(1)	-2.133	1.681	1.610	1	.204	.118	.004	3.195
	retraso_neurologico(1)	-1.807	10.049	.032	1	.857	.164	.000	58777233.976
	Constante	-13.766	40192.965	.000	1	1.000	.000		

- a. Variables especificadas en el paso 1: rangos_edad, DA_midazolam_rangos, DA_fentanyl_rangos, diasuso_mida_rangos, diasFenta_rangos, cirugia_previa, retraso_neurologico.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a								
Sexo(1)	-.420	.864	.237	1	.626	.657	.121	3.569
estado nutricional	-.670	.406	2.733	1	.098	.511	.231	1.133
rangos_edad	-.977	.505	3.737	1	.053	.377	.140	1.014
DA_midazolam_rangos	.331	.346	.915	1	.339	1.392	.707	2.744
DA_fentanyl_rangos	18.970	40193.014	.000	1	1.000	173265273.512	.000	.
Constante	-16.415	40193.015	.000	1	1.000	.000		

a. Variables especificadas en el paso 1: Sexo, estado nutricional, rangos_edad, DA_midazolam_rangos, DA_fentanyl_rangos.

Anexo 3: Hoja de recolección de datos

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL SINDROME DE SUPRESION EN LA UTIP

Nombre	
Expediente/Sexo	/
FI HIM/ FI UTIP	/
F. Nacimiento/ Edad	/
Peso /Talla	/
Diagnostico	
Antecedentes de importancia	<p>Diagnóstico de base:</p> <p>Intubaciones previas : Si No Numero:</p> <p>Cirugías previas: Si No Numero:</p>
Intubación	Si No Fecha: Días totales:
Retraso neurológico	Si No Tipo:
Estado nutricional	
Tratamiento concomitante	Paracetamol / Dexmedetomidina/Clonazepam/ Ketorolaco / Metamizol
Desarrollo de Síndrome de supresión	Si No Tratamiento : Complicaciones por este:
Fecha de egreso de la UTIP (día/mes/ año)	
Defunción	Si No Causa:

DEIH	Dosis midazolam	Dosis Fentanil	Dosis Surfentanil	Dosis Morfina	Bolos administrados (medicamento/cantidad)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					

DOSIS ACUMULADA DE MEDICAMENTOS (mg / kg)

MIDAZOLAM	FENTANYL	SURFENTANYL	MORFINA

Anexo 4: Escala WAT-1

Fecha																				
Hora																				
INFORMACION DEL PACIENTE 12 HRS PREVIAS																				
Dirrea Si 1 / No = 0																				
Vomitos Si 1 / No = 0																				
Temperatura ≥ 37.8 SI 1/ No= 0																				
OBSERVACION 2 MIN ANTES DE LA ESTIMULACION																				
Estado (Despierto, dormido, tranquilo= 0) (Despierto, irritable = 1)																				
Temblores (Ninguno, leves= 0) / (moderados, severos = 1)																				
Sudoració No =0 / Si = 1																				
Movimientos anormales o repetitivos: Ninguno, leves=0 moderados, severos = 1																				
Bostezos o estornudos Ninguno o 1= 0 / $\geq 2 = 1$																				
ESTIMULACION POR 1 MIN																				
Sobresalto al tocar No, leve= 0)/ (moderado, severo = 1)																				
Tono muscular Normal = 0 Incrementado = 1																				
RECUPERACION TRAS ESTIMULO																				
Tiempo hasta que se calma ≤ 2 min = 0 2- 5 min =1 ≥ 5 min = 2																				

INSTRUCCIONES

1. Iniciar la puntuación de WAT-1 desde el primer día de destete en pacientes que ha recibido opioides y /o benzodiacepinas por infusión o dosis, durante periodos prolongados (por más 5 días).
2. Continuar con la puntuación 2 veces al día hasta 72hrs después de la última dosis.
3. Obtener información del paciente
4. Sumar los 11 números de la columna para obtener el puntaje total

LIMITACION DEL ESTUDIO

En cuanto a las condiciones éticas este estudio no conto con limitaciones ya que no se realizó ninguna intervención únicamente el registro de los datos, lo que constituye un riesgo menor al mínimo. La información de maneja de manera confidencial

La limitación encontrada durante la realización fue el bajo reclutamiento de pacientes, ya que para realizar inferencias adecuadas se precisa una mayor cantidad de muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Smith H, MD M, Berutti T, MD MPH, Brink E, Stroehler B, et al. Pediatric Critical Care Perceptions on Analgesia, Sedation, and Delirium. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013;34(2):244–61.
2. Vet NJ, Ista E, De Wildt SN, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2013;39(9):1524–34.
3. Motta E, Luglio M, Figueiredo Delgado A, Brunow De Carvalho W. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *rev Assoc Med brAs* [Internet]. 2016;62(6):602
4. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006;32(8):1125–36.
5. Zalieckas J, Weldon C. Sedation and analgesia in the ICU. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2015;24(1):37–46.
6. Gopiseti S, Playfor SD. Sedation and analgesia for critically ill children. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2015;25(5):228–33.
7. Keogh SJ, Long DA, Horn D V. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: A pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open*. 2015;5(3):1–10.
8. Avila A, Carbajal R, Courtois E. Manejo de la sedación y la analgesia en

unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. *An Pediatr*. 2015;83(2):75–84.

9. Unidad E, Infantil D, Universitario H, Paz L. Dolor en pediatría. 2004;2(tabla 1):73–80.
10. Zuppa AF, Curley MAQ. Sedation Analgesia and Neuromuscular Blockade in Pediatric Critical Care: Overview and Current Landscape. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(5):1103–16.
11. Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. *Pediatrics* [Internet]. 2010;125(5):e1208–25.
12. Da Silva PSL, Reis ME, Fonseca TSM, Fonseca MCM. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU Patients: Which Risk Factors Matter? *J Addict Med*. 2016;10(2):110–6.
13. Ista E, Tibboel D, Van Dijk M. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome: Can we predict and prevent it? *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(2):195–6.
14. Ista E, De Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, Van Dijk M. Psychometric evaluation of the sophia observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(8):761–9.
15. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, Korman J, Perreault MM, Williamson DR, et al. Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Patients: A Review of Assessment Tools and Management. *Ann Pharmacother*. 2017;51(12):1099–

111.

16. Lundeberg S, Roelofse JA. Aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of sufentanil in pediatric practice. 2011;21(5):274–9.
17. Burbano-Paredes CC, Amaya-Guio J, Rubiano-Pinzón AM, Hernández-Caicedo AC, Grillo-Ardila CF. Guía de práctica clínica para la administración de sedación fuera del quirófano en pacientes mayores de 12 años. Rev Colomb Anesthesiol. 2017;45(3):224–38.
18. Mencía S, Palacios A, García M, Llorente AM, Ordóñez O, Toledo B, et al. An Exploratory Study of Sevoflurane as an Alternative for Difficult Sedation in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2018;1.
19. Bustos Bu R, Fuentes S. 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):592–8.
20. Best KM, Asaro LA, Franck LS, Wypij D, Curley MAQ, Allen GL, et al. Patterns of Sedation Weaning in Critically Ill Children Recovering From Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):19–29.
21. Best KM, Boullata JI, Curley MAQ. 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):175–83.
22. Best KM, Wypij D, Asaro LA, Curley MAQ. Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children. *Crit*

Care Med. 2017;45(1):e7–15.

23. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. 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(6):573–80.
24. Elefritz JL, Murphy C V., Papadimos TJ, Lyaker MR. Methadone analgesia in the critically ill. *J Crit Care* [Internet]. 2016;34:84–8.
25. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1(2):119–23.
26. Fernández-carrión F, Gaboli M, González-celador R. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit . Incidence and risk factors &. 2013;37(2).
27. Lafayette W, Plake KS, Lafayette W. Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature.
28. Schneider JB, Sweberg T, Asaro LA, Kirby A, Wypij D, Thiagarajan RR, et al. Sedation management in children supported on extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2017;45(10):e1001–10.

