



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Medicina**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE CMNO Hospital de Pediatría**

**Incidencia y factores asociados para síndrome de  
abstinencia en cuidados intensivos pediátricos**

**Tesis para obtener el grado Médico de sub especialidad  
MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**Dr. Luis Eduardo Hernández Castellanos**

Residente de segundo año de Medicina Crítica Pediátrica

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

**Dr. Carlos Ariel Espinoza Gutiérrez**

**No. de registro: R-2021-1302-058**

**Guadalajara, Jalisco, Octubre 2021**



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

México, Cd. Mx. a 14 de Octubre de 2021

**DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ**  
Jefa de la División de Estudios de Posgrado  
Presente

**LIBERACIÓN DE TESIS**

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

LUIS EDUARDO HERNANDEZ CASTELLANOS que lleva como título:

INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS PARA SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

PEDIÁTRICOS

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de

Especialización en: MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del  
Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr.(a) CARLOS ARIEL ESPINOZA GUTIERREZ

Asesor de Tesis

Dr.(a) JUAN CARLOS BARRERA DE LEON

Jefe de Enseñanza



UMAE HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA C.M.N.O.  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
GUADALAJARA, Jalisco

## **ALUMNO (A)**

### **Dr. Luis Eduardo Hernández Castellanos**

Residente de Pediatría

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matricula: 991439824 DGP medicina general: 10613416**

**Teléfono: 3329601623**

**Correo: [luisedcast@gmail.com](mailto:luisedcast@gmail.com)**

Horario de atención: lunes a viernes, 08:00 a 15:00.

## **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

### **Dr. Carlos Ariel Espinoza Gutiérrez**

MNF Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Crítico

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matricula: 99143463 DGP 3860405**

**Teléfono: 3668 – 3000 extensiones 31663 y 31664**

**Correo: [dcoarielmx@yahoo.com.mx](mailto:dcoarielmx@yahoo.com.mx)**

Horario de atención: lunes a viernes, 08:00 a 15:00.

## **CO-DIRECTOR DE TESIS**

### **Dra. Rosa Ortega Cortés**

MNF Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas

**Jefatura de la División de Educación en Salud**

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matricula: 9951873 DGP: 1623643**

**Teléfono: 3668 – 3000 extensión 31669**

**Correo: [drarosyortegac@hotmail.com](mailto:drarosyortegac@hotmail.com)**

Horario de atención: lunes a viernes, 08:00 a 15:00.

## ÍNDICE

I.	Abstracto	6
II.	Marco teórico	7
III.	Justificación	22
IV.	Planteamiento del problema	23
V.	Objetivos	24
VI.	Materiales y métodos	25
	A) Tipo y diseño	25
	B) Universo y lugar de trabajo	25
	C) Cálculo de muestra	25
	D) Criterios de selección	26
	F) Definición de variables	27
	G) Operacionalización de variables	38
	H) Desarrollo de estudio o procedimientos	30
	I) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	31
VII.	Aspectos éticos	32
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	36
IX.	Cronograma de actividades	37
X	Resultados	38
XI	Discusión	44
XII	Conclusiones	47
XIII	Referencias	49
XIV	Anexos	
	1 Hoja de recolección de datos	53
	2 Consentimiento bajo información	54
	3 Carta de confidencialidad	56

## **ABREVIATURAS**

BZD: Benzodiacepinas

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

NAS: Neonatal Abstinence Score

SWS: Sedation Withdrawal Score

WAT-1: Withdrawal Assessment Tool-1

SOS: Sophia Observational withdrawal Scale

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

VM: Ventilación mecánica

BIS: Índice Biespectral

## I. ABSTRACTO

**Introducción:** el síndrome de abstinencia es una manifestación frecuente al uso prolongado por más de 5 días de opioides y benzodiazepinas, presentado hasta en el 50% de los pacientes, por lo que es de interés conocer los factores asociados para la presentación del mismo.

**Objetivos:** conocer la incidencia y factores asociados para el síndrome de abstinencia en pacientes en cuidados intensivos pediátricos.

**Métodos:** estudio de cohorte prospectivo en pacientes pediátricos ingresados a la unidad de terapia intensiva pediátrica en el periodo de agosto a octubre de 2021. Se incluyeron todos los pacientes con necesidad de sedación y analgesia por más de 3 días. Se diagnosticaron los pacientes con síndrome de abstinencia de acuerdo al puntaje obtenido con la escala de WAT-1. Se reportaron los resultados con valor  $p < 0.05$ .

**Resultados:** se incluyeron en el protocolo un total de 27 pacientes, de los cuales 14 cumplieron criterios diagnósticos de síndrome de abstinencia, una incidencia del 51%, un hubo diferencias significativas en las variables socio-demográficas, el uso de relajante muscular, apego a protocolos de sedación, uso de dexmedetomidina y propofol y días de estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos. Existieron diferencias estadísticas en la administración de dosis máximas de midazolam y Fentanilo ( $p = 0.001$ ), así como para la duración de  $>5$  días ( $p = 0.005$  y  $0.011$ ), y dosis acumuladas de  $26.9 \text{ mg/kg}$  y  $264 \text{ mcg/kg}$  ( $p = 0.001$ ), los días de ventilación mecánica y estancia en la UTIP fueron mayores en el grupo de síndrome de abstinencia ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** incidencia alta para la presentación del síndrome de abstinencia, 51%, con la administración prolongada de benzodiazepinas, existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a riesgo de muerte, dosis máximas, duración del tratamiento, dosis acumuladas, días de ventilación mecánica y estancia en la UTIP.

## II. MARCO TEÓRICO

### CAPÍTULO 1: SEDANTES Y ANALGESICOS

La sedación es una parte integral del manejo del paciente pediátrico en la unidad de cuidados intensivos, siendo sus objetivos disminuir la ansiedad y el dolor. Los pacientes en los que no se puede lograr un adecuado nivel de sedación están propensos al retiro accidental de catéteres centrales y tubos endotraqueales provocando situaciones que amenazan la vida. Además, un adecuado nivel de sedación y analgesia ha demostrado disminuir el consumo de oxígeno, optimizar el gasto cardíaco y regular la respuesta inflamatoria. Sin embargo, también es necesario considerar que un nivel muy profundo de sedación puede deprimir la función cardiovascular, causar íleo e interferir con la exploración neurológica adecuada.

El nivel adecuado de sedación generalmente se alcanza con una combinación de opioides y benzodiazepinas. Los opioides son sustancias derivadas del opio, de los cuales la morfina sigue siendo el fármaco contra el cual se comparan el resto de los agentes. Los opioides son agonistas de varios receptores, de los cuales existen varios ligandos exógenos. Las tres clases principales de receptores son: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), y delta ( $\delta$ ). La mayoría de los efectos farmacológicos son alcanzados a través del receptor  $\mu$ , el cual es responsable de producir analgesia, depresión respiratoria, constricción pupilar y euforia. Así mismo, sus efectos asociados en los receptores colinérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos en el sistema de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central, cerebro medio, tálamo, corteza y médula espinal, son responsables de disminuir los reflejos nociceptivos.

Los benzodiazepinas (BZD) están dentro de los agentes más comunes usados para la sedación en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Actúan aumentando la función del receptor GABA tipo A, a nivel de la membrana pos sináptica. Además, los benzodiazepinas se enlazan a los receptores de BZD aumentando el efecto del GABA endógeno. Los subtipos de receptores GABA<sub>A</sub> han demostrado tener diferentes efectos clínicos. El receptor tipo 1 es responsable de la

sedación y la amnesia anterógrada, mientras que el receptor tipo 2 produce ansiolisis. Los efectos farmacológicos generales de las BZD son sedación, ansiolisis, euforia (sistema límbico), reducción del tono musculo esquelético (a través de los receptores espinales de BZD), propiedades anticonvulsivas y efectos neuroendocrinos. Estos tipos de fármacos no tienen propiedades analgésicas y tienen poco efecto en la presión intracraneal, y son dosis dependiente. En los pacientes sanos, tiene poco o nulo efecto cardiovascular, pero en la población de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), una profunda depresión cardiovascular puede presentarse ocasionalmente (1).

Los principales fármacos usados para la inducción de la sedación y lograr adecuada analgesia en el paciente pediátrico han sido de manera contemporánea el midazolam para la ansiolisis, amnesia y sedación, y el fentanilo para analgesia en dosis que van desde 0.05 a 0.3 mg/k/h y 1 a 3 mcg/k/hr. Recientes publicaciones han investigado la eficacia y seguridad de ambos fármacos para dicha tarea, encontrando que con dosis menores (0.07-0.14 mg/k/h de midazolam y 1.0-1.88 mcg/k/hr de fentanilo) permiten alcanzar una escala de Comfort B en meta adecuada, sin aumento de la presencia de efectos adversos como hipotensión, íleo, coma o muerte relacionada, requiriendo incluso menores dosis acumuladas, sin embargo no se reporta la relación de la combinación con la aparición del síndrome de abstinencia en dicha publicación (2).

Otro agente tradicionalmente usado para la sedación, realización de procedimientos invasivos y para obtener una sedación profunda o anestesia mantenidas es el propofol. Los pacientes presentan tras su uso depresión respiratoria, de los reflejos de la vía aérea y efecto antiemético por lo que puede facilitar la intubación. Actúa rápidamente y produce un nivel de sedación fácilmente controlable, además de una recuperación rápida a pesar de su uso en infusiones prolongadas. Su efecto adverso principalmente a nivel cardiovascular es hipotensión la cual se presenta por vasodilatación, además de bradicardia. Varios problemas importantes pueden ocurrir con el uso de propofol en la UCIP, en infusiones prolongadas o con dosis mayores a 4mg/kg/hr pueden producir una reacción de inicio súbito con bradicardia resistente al tratamiento, lipemia, hepatomegalia, acidosis

metabólica severa y/o rhabdomiólisis conocida como síndrome de infusión de propofol (PRIS), que en sus presentaciones más severas conlleva una mortalidad de hasta 90% (1). Encuestas multicéntricas realizadas a médicos de distintas áreas hospitalarias de Israel demostraron que su uso, a pesar de los efectos adversos comentados, es frecuente para la inducción, sedación en procedimientos y en infusión en la UCIP en hasta 100%, 70% y 12% de los casos respectivamente, de igual manera se presentó el PRIS en los pacientes en los que se usaron dosis >4mg/kg/hr o >24h (3) por lo que su uso ha sido desaconsejado por otros autores (4).

La sedación y analgesia en el manejo de los pacientes críticamente enfermos puede ser un reto para el intensivista a pesar de la amplia gama de fármacos con los que se disponen debido a dificultades en alcanzar un balance entre una pobre sedación y una sobre sedación, la heterogeneidad de los pacientes y los efectos adversos de los fármacos ya comentados, por lo que se han investigado alternativas o agentes aditivos para resolver estos problemas.

La ketamina ha tenido interés creciente para el uso en la sedación y analgesia de pacientes pediátricos en la UCIP. Actúa como un antagonista no competitivo del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) que tiene propiedades analgésicas y antihiperálgicas. Siendo un anestésico ideal por ser dosis dependiente, producir analgesia, amnesia, inconciencia y acinesia. Tiene propiedades liberadoras de catecolaminas por lo que puede ser favorable su uso en un paciente en estado de choque. Sin embargo, hasta años recientes no existían estudios de calidad que demostraran su eficacia para el uso prolongado en infusión en niños, por lo que se han investigado sus efectos encontrando que la infusión de ketamina con o sin otros agentes sedantes no presentó cambios en la presión arterial, logrando mejor nivel de sedación, aunque no pudo demostrar disminución en el uso de opioides, no tuvo diferencia estadística en la mortalidad (5).

Nuevos medicamentos como la dexmedetomidina, la cual actúa siendo un agonista altamente selectivo de los receptores alfa 2 adrenérgicos, mediante lo cual se producen sus efectos de sedación, ansiólisis y analgesia leve. Sus propiedades farmacológicas únicas permiten un patrón clínico y electroencefalográfico similar al sueño endógeno, teniendo por este aspecto beneficios sobre la función respiratoria y

mejor cooperación con el personal médico. En publicaciones recientes (PROSDEx) se ha demostrado que el uso de la dexmedetomidina para la sedación prolongada asegura un adecuado confort, disminuye el uso de otros fármacos sedantes y ayuda a atenuar los síndromes de abstinencia y síntomas de delirio asociados a otros fármacos, siendo sus efectos adversos principalmente hemodinámicos, presentándose cuando se usan dosis de carga o altas dosis de infusión, pudiendo revertirse con una disminución de dosis (6), por lo que este fármaco se sitúa como una herramienta de alto uso en la UCIP de manera actual.

## CAPÍTULO 2: MONITOREO DE LA SEDACIÓN (ESCALAS PARA VALORAR EL NIVEL DE SEDACIÓN)

Una adecuada sedación se define como un nivel de sedación en el cual el paciente se encuentra somnoliento, pero fácilmente despierta al estímulo. La sobre sedación retrasa la recuperación ya que un uso elevado de sedantes se ha asociado a mayores días de ventilación mecánica, así como fracaso a la extubación, así como el inicio de síndrome de abstinencia y la inducción de tolerancia al fármaco. Por otro lado, una sedación deficiente incrementa el estrés del paciente y predispone a eventos adversos como extubación no intencional y extracción accidental de catéteres.

Para guiar el nivel óptimo de sedación, las dosis de los fármacos se titulan con una gran cantidad de escalas observacionales, entre las que destacan CONFORT y Richmond RASS. En adición, diversos métodos como el índice biespectral (BIS) y el índice de latencia de potenciales evocados auditivos son aplicados aunque sin estudios que validen su uso (7).

La escala de CONFORT, presentada en 1992 por Ambuel y colaboradores como un método no invasivo de monitorización del estrés en pacientes pediátricos en las UCIP, en la cual 8 parámetros (6 conductuales y 2 fisiológicos) son valorados. En 1996 se le agregó, para valorar en lactantes un nuevo parámetro (llanto), para valorar el dolor en pacientes no ventilados mecánicamente (VM). En total los parámetros a valorar son el estado de alerta, agitación-tranquilidad, respuesta

respiratoria (en pacientes con VM), llanto (en pacientes con respiración espontánea), movimientos físicos, tono muscular y tono facial, con un puntaje para cada parámetro desde 1 a 5 puntos, siendo 6 el puntaje más bajo (no dolor) y 30 el puntaje más alto (el mayor dolor) (8).

En 2019 fue publicado una cohorte prospectiva en Tailandia para valorar la efectividad de un protocolo de sedación guiado por el uso de la escala de CONFORT-B y permitir dirigir la sedación y el ajuste de medicamentos para pacientes intubados y que requirieran sedación por al menos 48 horas. Sin embargo, los resultados no demostraron disminuir los días de ventilación mecánica y no hubo diferencia significativa en los episodios de extubación accidental (9).

Otra medición disponible para población pediátrica es la escala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) que fue desarrollada para evaluar el nivel de ansiedad o agitación así mismo, para identificar un estado tranquilo y alerta y determinar 5 niveles de sedación. Tabla 1 (10).

TABLA 1. Richmond Agitation-Sedation Scale		
Escala	Termino	Descripción
+4	Combativo	Demasiado combativo o violento, riesgo inminente para los cuidadores
+3	Muy Agitado	Se retira o jala los tubos, catéteres o tiene comportamiento agresivo hacia los cuidadores
+2	Agitado	Movimientos frecuentes sin propósito o asincrónica paciente-ventilador
+1	Intranquilo	Ansioso o aprehensivo pero con movimientos no agresivos o vigorosos
0	Alerta y tranquilo	
-1	Somnoliento	No completamente alerta, pero despierto (por más de 10 segundos) con contacto visual a la voz.
-2	Sedación leve	Despertar corto (por menos de 10 segundos) con contacto visual a la voz
-3	Sedación moderada	Cualquier movimiento pero sin contacto visual a la voz
-4	Sedación profunda	No respuesta a la voz, pero cualquier movimiento con estímulo físico
-5	Imposible de despertar	Sin respuesta a la voz o estímulos físicos

En un intento de validar la escala de RASS para su uso en pacientes pediátricos, se realizó un estudio en un centro terciario de Estados Unidos una investigación para valorar el nivel de sedación en los pacientes con la finalidad de mantener el mínimo nivel necesario de fármacos y realizar su retiro de manera más temprana. Encontraron una valoración similar entre el equipo de investigación y las enfermeras tratantes, demostrando que puede ser aplicada de manera sencilla y confiable comparado con otras escalas previamente usadas, además de permitir al realizar la valoración de manera sencilla las modificaciones al tratamiento para mantener una sedación “guiada” por RASS, concluyendo que RASS es una escala válida para su uso en niños críticamente enfermos describiéndola como “rápida e intuitiva”, haciéndola una herramienta “excelente” para su uso en la UCIP (11).

Otra manera, que se ha estudiado en los últimos 20 años, de monitorizar el nivel de sedación, es a través del índice biespectral (BIS), el cual es un parámetro procesado por electroencefalografía que traduce un valor numérico en rango desde 0 (isoelectrico) hasta 100 (despierto con los ojos abiertos), usado actualmente para medir la hipnosis y el despertar, con niveles menores a 60 indicando una baja probabilidad de despertar transquirúrgico (12).

Sin más estudios recientes en pacientes pediátricos críticos, investigaciones han comparado los resultados obtenidos por BIS en 77 pacientes pediátricos en un Hospital terciario en Madrid, en donde se demostró que la monitorización de la sedación, tomando como punto de corte un BIS 63.5, es adecuada con sensibilidad y especificidad del 83.3, y 74.4% con una área bajo la curva de 0.821, comparado con las escalas de RASS y CONFORT. Además en este estudio los autores concluyen demostrar que las escalas clínicas no evalúan la sedación de manera adecuada en los pacientes con uso de bloqueadores neuromusculares, sugiriendo que en dicho grupo de pacientes la monitorización con BIS puede evaluar mejor el nivel de sedación (13).

### CAPÍTULO 3: SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Derivado del uso prolongado de los fármacos habituales para realizar la sedación y analgesia se presentan un grupo de manifestaciones clínicas y alteraciones en los signos vitales, dicho grupo de manifestaciones tienen a afectar en la atención de los pacientes que requieren sedación por largos periodos. Siendo de primordial importancia la prevención y tratamiento del mismo, así como su identificación, por lo que se han establecido diversas definiciones para su pronta detección de las cuales destacan:

1. Adicción: enfermedad neurobiológica crónica primaria con componente genético, psicosocial y ambiental que incluye uno o más de los siguientes: descontrol sobre el uso de la droga, uso continuo a pesar del daño y deseo descontrolado.
2. Dependencia física: un estado adaptativo manifestado por un síndrome de abstinencia específico a un grupo de fármacos producido por una suspensión abrupta, reducción rápida de la dosis, disminución de los niveles sanguíneos de la droga y/o administración del antagonista.
3. Tolerancia: estado de adaptación en el cual la exposición al fármaco induce un cambio, resultado en una disminución de uno o más de los efectos del mismo durante el tiempo, necesitando dosis más altas para mantener el mismo efecto.
4. Abstinencia: respuesta clínica a la suspensión de un opioide o benzodiazepina después de su uso prolongado. Las manifestaciones típicamente ocurren entre 8 y 48 horas después de la discontinuación.
5. Taquifilaxia: pérdida rápida de los efectos del fármaco causado por mecanismos neurofisiológicos compensatorios (14).

Debido a que la mayoría de los síntomas y manifestaciones sistémicas pueden ser justificadas por otras condiciones que requieren atención en las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP), el síndrome de abstinencia debe ser un diagnóstico de descarte ante deterioro cardiovascular, neurológico, sepsis o nivel de sedación inadecuada. Sin embargo, existen una serie de signos y síntomas que pueden orientar al clínico hacia su diagnóstico (tabla 2), incluyendo puntos clave para

identificar predominio de síntomas por abstinencia a benzodiacepinas, opioides o incluso dexmedetomidina (14).

<b>Tabla 2. Síntomas del síndrome de abstinencia</b>		
<b>Opioides</b>	<b>Benzodiacepinas</b>	<b>Agonistas alfa adrenérgicos</b>
Temblores	Temblores	Agitación
Inquietud	Ansiedad	Mirada en blanco
Taquicardia Hipertensión	Movimientos involuntarios	Comunicación disminuida
Insomnio	Irritabilidad	Asimetría pupilar
Vómitos	Diaforesis	Caída facial
Irritabilidad	Insomnio	Movimientos masticatorios anormales
Fiebre	Convulsiones	Movimientos involuntarios rítmicos
Diaforesis	Alucinaciones	Hipertonidad
Estornudos		
Bostezos		
Diarrea/vómitos		

Las principales complicaciones del síndrome de abstinencia van relacionadas a la imposibilidad de progresión y recuperación de la enfermedad de base, así como al deterioro provocado por las manifestaciones multisistémicas, incrementando los días con requerimiento de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. En Estados Unidos se han realizado investigaciones comparando los costos de la atención de pacientes diferenciando en los cuales se presenta síndrome de abstinencia en dólares por estancia de \$18,519.28 comparado con \$7.070.21 en los que no se presenta, así como un aumento del 150% de los días totales de estancia hospitalaria, promedio 15 contra 5 días respectivamente (17).

#### CAPÍTULO 4: FACTORES DE RIESGO PARA SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Para el síndrome de abstinencia la incidencia reportada en las diferentes literaturas varía desde el 35-57%, con los principales factores de riesgo son dosis de midazolam acumuladas mayores a 60mg/kg o más de 5 días, fentanilo mayor a 2.5mg/kg o infusión del mismo por más de 9 días con una incidencia de hasta 100% con estos factores de riesgo (15). En estudios más recientes realizados en población pediátrica de promedio de 3 años edad en un hospital español se encontraron que incluso dosis acumuladas aún más bajas, fentanilo 0.48mg/kg y midazolam 40mg/mg con duración de ambos por más de 7.75 días fueron factores de riesgo con presentación de hasta el 80% de los pacientes con ambos factores (16), es importante tener en cuenta que a nuestro conocimiento no existen publicaciones en la población pediátrica mexicana que establezcan los factores de riesgo para la presentación del síndrome de abstinencia.

## CAPÍTULO 5: ESCALAS PARA VALORAR EL SÍNDROME DE ABSTINENCIA

El síndrome de abstinencia, como se ha comentado, es un problema clínico muy prevalente en la población pediátrica crítica, por lo que, como parte de su prevención, diagnóstico y manejo, es fundamental su identificación temprana. Al ser un diagnóstico clínico de exclusión con una amplia variedad de signos y síntomas, una de las maneras más prácticas para su identificación es a través de escalas que valoran constantes vitales y síntomas. Las principales escalas conocidas en la población pediátrica para valorar el síndrome de abstinencia son Neonatal Abstinence Score (NAS), Sedation Withdrawal Score (SWS), Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) y Sophia Observational withdrawal Scale (SOS), por sus siglas en inglés, y que se describirán brevemente:

1. NAS: Originalmente descrita en 1975 por Finnegan y colaboradores para la valoración de recién nacidos de madres expuestas a narcóticos. Mide la presencia y severidad de 31 signos y síntomas del sistema nervioso central, gastrointestinales, metabólicos, vasomotores y respiratorios. La abstinencia del paciente se cataloga como leve, moderado o severo de

acuerdo al puntaje total (18). Sin embargo, a pesar de su antigüedad y su facilidad de uso en la población neonatal, aún no ha sido validada para su uso en pacientes pediátricos fuera de la etapa neonatal.

2. SWS: publicada en 2004 por Cunliffe y colaboradores en un esfuerzo por el servicio de anestesiología, quien tomaba a su cargo el manejo de los pacientes egresados de la UCIP que continuaban presentando datos de síndrome de abstinencia. Consta de un puntaje establecido por 12 parámetros, los cuales proporcionan un puntaje del 0-24 de acuerdo a la presencia y severidad de los signos y síntomas. Así mismo, se establecieron instrucciones para el manejo del síndrome de abstinencia de acuerdo al puntaje en el seguimiento (19). Es de importancia comentar que esta escala no ha llevado validaciones o revisiones sistemáticas posteriores por lo que actualmente no es común su uso en nuestra población.
3. WAT-1: creada por Franck y colaboradores, esta escala mide 11 signos y síntomas gastrointestinales, autonómicos y del sistema nervioso central, catalogándolos del 0-1 y 0-2 de acuerdo a la presencia y severidad de los síntomas. Un puntaje igual o mayor a 3 indica la presencia de abstinencia a opioides (20), encontrando con este resultado una sensibilidad y especificidad de 87 y 88%, siendo una escala ya validada en pacientes pediátricos, sin embargo, se ha demostrado su incapacidad para distinguir si la causa de los síntomas es debida al retiro de opioides o benzodiazepinas por lo que más estudios son necesarios (21)-(22).
4. SOS: creada por Ista y colaboradores y publicada en 2009 para valorar los síntomas de abstinencia en pacientes de la UCIP. Valora 15 signos y síntomas de abstinencia a opioides y benzodiazepinas, encontrando con un punto de corte mayor o igual a 4 puntos una sensibilidad de 83% y especificidad del 93% (23), ha sido validada y recomendada ya incluso en revisiones sistemáticas posteriores, en especial haciendo énfasis en la identificación más precisa en relación a otras escalas en los síntomas específicos de abstinencia a benzodiazepinas (24).

Es de gran importancia para la prevención y mejor manejo del síndrome de abstinencia su identificación temprana para establecer medidas que permitan evitar las complicaciones derivadas del mismo. Actualmente la recomendación establecida por la European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care en 2016 es considerar la presencia de síndrome de abstinencia a los 5 días de administración continua de opioides y benzodiazepinas (recomendación grado C) y realizar la monitorización en lactantes y niños con escalas validadas como WAT-1 y SOS (recomendación grado A) (25).

## CAPÍTULO 6: PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA (INTERRUPCIÓN DIARIA DE SEDACIÓN Y DISMINUCIÓN PROGRESIVA DE LA DOSIS)

La principal medida con la cual se puede realizar una mejora sobre la presentación del síndrome de abstinencia es lograr su prevención. Como ya se ha comentado, el conocimiento de los efectos, tanto terapéuticos como adversos de los fármacos usados, los síntomas del síndrome de abstinencia y su monitorización/identificación con escalas apropiadas, son herramientas para el clínico para dicha tarea. Sin embargo, las únicas medidas que han demostrado ser eficaces, son las directamente dirigidas a la prevención del síndrome de abstinencia. De las que han sido estudiadas se encuentran la interrupción diaria de la sedación, la disminución progresiva de la dosis y el establecimiento de un protocolo de rotación de fármacos, el cual se comentará en el siguiente capítulo.

La primera medida comentada, la interrupción diaria de la sedación, usada inicialmente en adultos, obtuvo como resultados una disminución en los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y menos días de dependencia de ventilación mecánica (26), desde entonces se han realizado investigaciones para tratar de encontrar, con esta estrategia, resultados similares en población pediátrica. En 2012, Gupta y colaboradores, realizaron un ensayo clínico aleatorizado, para establecer la eficacia de esta medida en la UCIP. El protocolo constaba en la suspensión diaria a las 08:00am de la sedación de benzodiazepina, dicha interrupción se mantenía hasta que el paciente se encontraba completamente

despierto y/o agitado, momento en el cual se reiniciaba la infusión a un 50% de su dosis previa y se titulaba hasta encontrar el nivel de sedación adecuado. Al realizar esta interrupción diaria de la sedación encontraron resultados favorables para los pacientes dentro de los cuales destaca las de menor días de dependencia de ventilación mecánica (7.1 vs 10,3; p 0.021), duración de estancia en la UCIP (10.7 vs 14.1; p 0.048), menor dosis acumulada de midazolam (7.1 vs 11.0 mg/kg/día; p 0.002) y sin diferencias estadísticas significativas en la presencia de extubaciones accidentales (1 vs 1) (27). Posteriormente en 2016, Verlaet y colaboradores intentaron replicar los resultados obtenidos en un centro de Países Bajos, en el que los resultados fueron desalentadores, ya que no se encontraron diferencias entre el grupo de interrupción diaria comparado con la sedación protocolizada, ni en los días de ventilación mecánica (24 vs 24; p 0.9), estancia en la UCIP (6.9 vs 7.4; p 0.47), encontrando un aumento en la mortalidad en el grupo de interrupción diaria (6/66 vs 0/63; p 0.03) a pesar de no encontrar relación directa en para dicho aumento de la mortalidad (28). Pudiera ser la ambigüedad de los resultados lo que ha hecho que no se hayan realizado más ensayos clínicos aleatorizados, pero en ambos estudios se encontró una reducción significativa en la dosis de midazolam acumulada, lo que podría, indirectamente conllevar con una disminución de la incidencia del síndrome de abstinencia, siendo una oportunidad para futuras investigaciones.

Otra medida investigada, es la disminución gradual de la dosis de infusión de la sedación, la cual, de igual manera a la anterior, busca obtener una dosis acumulada menor de benzodiazepinas y opioides y con esto una disminución del síndrome de abstinencia. Inicialmente descrito en 2016 mediante la estrategia “early Comfort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Human care” eCASH por sus siglas en inglés, es una medida que se inicia a estudiar los efectos clínicos y resultados de obtener mejor ansiólisis al promover funciones fisiológicas del organismo como facilitar el sueño, movilización temprana y mejoría de la comunicación con los cuidadores y familiares los cuales ayudaría en la rehabilitación, evitar aislamiento, confusión y posibles secuelas psicológicas a largo plazo de la estancia en la UCIP; además de priorizar una adecuada analgesia multimodal con el mínimo usos de opioides (29). Aun esperando su publicación, esta estrategia luce

atractiva al minimizar el uso de fármacos directamente relacionados con el síndrome de abstinencia, por lo que la implementación de la misma sería una opción para prevenirlo.

## CAPÍTULO 7: PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE FÁRMACOS

Otra estrategia que está adquiriendo popularidad en algunas Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos es el protocolo de rotación de fármacos. Establecido en 2019 por Sanavia y colaboradores, propone la utilización de una estrategia basada en el cambio oportuno del fármaco elegido para sedación y/o analgesia, siendo el cambio recomendado antes de iniciar el 5to día de requerir sedoanalgesia. Investigado en una UCIP de tercer nivel en pacientes de entre 1 mes y 16 años de edad que requiere sedación o analgésicos por más de 4 días. El siguiente protocolo es el propuesto por los autores para la rotación de los fármacos (Tabla 3):

<b>Tabla 3. Protocolo de rotación de fármacos analgésicos y sedantes</b>		
<b>Número de rotación</b>	<b>Fármaco analgésico y sedante</b>	<b>Fármaco de rescate</b>
<b>1era. Día 0-4</b>	Fentanilo 2mcg/k/h (máx. 4mcg/k/h) Midazolam 2mcg/k/min (máx. 6mcg/k/min)	Clonidina 1-4mg/k/h oral
<b>2da. Día 5-8</b>	Ketamina 1mg/k/h (máx. 2mg/k/h) Propofol 1mg/k/h (máx 4mg/k/h)	Metamizol 6.6mg/k/h IV
<b>3era. Día 9-12</b>	Ramifentanil 12mcg/k/g (máx. 30mcg/k/h) Midazolam 3mcg/k/min (máx. 6mcg/k/min)	Clonidina 1-4mg/k/h oral
<b>4ta. Día 13-16</b>	Dexmedetomidina 0.75mcg/k/hr (máx 12mcg/k/h) Metamizol 6.6mg/kg/hr Acetaminofen 15mg/k/6h oral	Cloruro de Morfina 20mcg/k/h (máx 40mcg/k/h)
<b>5ta</b>	Igual a primera rotación	

De los resultados obtenidos por los autores, llaman la atención la importancia en la disminución en la incidencia del síndrome de abstinencia (34.3 vs 84.6%;  $p < 0.001$ ), disminución en el tiempo requerido de manejo con opioides (5 vs 7 días,  $p =$

0.003), benzodiazepinas (5 vs 9 d; p= 0.004), propofol (4 vs 8; p= 0.001) y días de estancia hospitalaria (16 vs 25 d; p= 0.003), sin aumento en el riesgo de efectos adversos (30).

En este estudio las conclusiones de los autores hacen énfasis en la importancia del apego en el protocolo, ya que solo el 35% de los pacientes recibieron la rotación adecuada, siendo los que tuvieron la menor incidencia de síndrome de abstinencia, por lo que esto pudiera ser un obstáculo muy importante para su implementación en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, es una herramienta importante que, a pesar de estar pendiente de validación o uso en ensayos multicéntricos, ofrece una oportunidad de realizare medidas que impacten en la incidencia del síndrome de abstinencia y sus complicaciones secundarias.

## CAPÍTULO 8: TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA

En los casos en los que la prevención del síndrome de abstinencia no es posible y los pacientes presentan las manifestaciones clínicas de la suspensión de los fármacos opioides o benzodiazepinas la estrategia del tratamiento va encaminada hacia dos medidas: la disminución gradual de las dosis y el uso de fármacos para controlar de manera sintomática dicho síndrome.

En cuanto a los síntomas secundarios a la abstinencia a opioides el uso de metadona, un analgésico sintético sin semejanza química con la morfina, que comparte con esta la mayoría de sus acciones farmacológicas por acción agonista a nivel de los receptores mu ( $\mu$ ), con vida media de 15 a 25 horas y de administración oral, es usada de manera común en pacientes ambulatorios para el tratamiento antagonista a opioides. Ha sido utilizada y estudiada para el retiro de opioides en pacientes con requerimientos prolongados de analgesia con fentanilo obteniendo buenos resultados en niños con exposición hasta 15 días, realizando un retiro gradual de la metadona administrada por vía enteral durante 10 días sin presentar complicaciones ni síntomas de abstinencia (31) y ha sido recomendada en

publicaciones posteriores con la finalidad tanto de diagnóstico como de tratamiento (22).

Otros fármacos recomendados son la clonidina y dexmedetomidina. La clonidina, un agonista parcial de los receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, usada inicialmente como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial ha sido investigada recientemente para combatir los efectos cardiovasculares resultantes del síndrome de abstinencia, mientras que algunos autores no recomiendan su uso para el tratamiento del mismo (22), en el protocolo de rotación de fármacos se menciona como una herramienta para su manejo (30).

El fármaco más recientemente estudiado para el manejo de los síntomas cardiovasculares asociados al síndrome de es la dexmedetomidina que, como se ha comentado, al ser un agonista altamente selectivo por los receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, con efectos ansiolíticos, sedantes y analgésicos, ha sido usado como una estrategia para disminuir la dosis total administrada del resto de fármacos usados para sedación y ansiolisis, disminuyendo así la incidencia del síndrome de abstinencia (6), siendo además utilizada y recomendada para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides y benzodiacepinas (22) (30).

En cuanto al manejo de los síntomas de abstinencia producidos por benzodiacepinas, el consenso actual establecido en pacientes adultos, es que una vez que se presenta, el tratamiento consiste en una disminución gradual de la dosis desde 10 a 25% por semana en periodos de 4 a 6 semanas, pudiendo requerir tiempo más prolongado de hasta 8 semanas para su retiro, siendo el diazepam el de elección para el tratamiento prolongado. Los fármacos coadyuvantes para el manejo de abstinencia a benzodiacepinas se limitan a ser sintomáticos y de elección por el clínico tratante, teniendo como opciones el uso de antidepresivos para el manejo de la depresión y problemas de insomnio, así como estabilizadores del estado de ánimo como la carbamazepina, siendo estos manejos puramente empíricos. La psicoterapia también ha sido recomendada para la mejoría de los síntomas (32).

En pacientes pediátricos las publicaciones existentes para el manejo de la abstinencia a benzodiacepinas también menciona regímenes de retiro gradual de la dosis de manera ambulatoria con disminuciones de la dosis cada 5-10 días (33).

### III. Justificación

**Magnitud:** La identificación de la incidencia y de los factores de riesgo para la presentación de síndrome de abstinencia en pacientes pediátricos en estado crítico no ha sido determinada en niñas y niños mexicanos, con una incidencia a nivel mundial de hasta el 57% en los pacientes que requieren fármacos para sedación y analgesia. **Factibilidad:** De acuerdo al censo mensual de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital, con un total de 30 pacientes mensuales que requiere de administración por más de 5 días de fármacos incluyendo benzodiacepinas y opioides, implicaría de manera indirecta la presentación de 19 casos mensuales de dicha patología, con costes reportados en Estados Unidos de hasta 260% mayores a los pacientes que no lo presentan, aumentando hasta en más de \$18,000 dólares su atención, equivaliendo a \$356,400 pesos mexicanos de coste extra en la atención de nuestros pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en Guadalajara, Jalisco. Se disponen de recursos humanos mediante los participantes del proyecto de investigación, se dispondrá de equipo de cómputo y de papelería mediante la unidad de enseñanza, sin requerir recursos financieros externos a la institución.

**Trascendencia:** Teniendo guías actuales, recomendaciones y medidas de prevención identificadas en otros países, sería de gran interés por los altos costos de atención reportados y complicaciones clínicas derivadas de la misma, conocer la cantidad de pacientes que lo presentan y los factores que se pudieran evitar para no tener alta incidencia del síndrome de abstinencia.

Se cumplirá con lo establecido en la política de investigación de la unidad, así como lo determinado por los comités de ética y de investigación correspondientes.

**Vulnerabilidad:** Se controlarán los factores de confusión con un análisis multivariado al momento del análisis final, también pudiera haber pérdidas de datos de los pacientes al no contar con todo lo necesario para su evaluación.

## **IV. Planteamiento del problema**

El síndrome de abstinencia es una complicación muy frecuente del uso de fármacos comúnmente usados para lograr una adecuada sedación y analgesia en el paciente pediátrico en estado crítico, presentándose en hasta el 57% de los pacientes, conlleva un aumento en los días de requerimiento de ventilación mecánica invasiva, estancia en la UCIP y costes hospitalarios. Se han realizado algunas investigaciones para buscar la medida adecuada para prevenir su aparición.

En otros países se implementado medidas recientes que no han sido avaladas de manera internacional y que están pendientes de estudios multicéntricos, sin embargo, han tenido resultados adecuados con los que han disminuido su incidencia de síndrome de abstinencia, y que desgraciadamente no han sido implementadas de manera adecuada en pacientes pediátricos mexicanos.

A nuestro conocimiento, no existen publicaciones realizadas para conocer los factores de riesgo e incidencia del síndrome de abstinencia en el paciente pediátrico mexicano en estado crítico, por lo que carecemos en este momento de herramientas validadas en dicha población.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la incidencia y factores asociados para la presencia del síndrome de abstinencia en cuidados intensivos pediátricos?

### **HIPÓTESIS:**

Las dosis altas acumuladas y más de 5 días de duración de infusiones con opioides y benzodiazepinas aumentan la incidencia y son factores asociados para la aparición del síndrome de abstinencia en pacientes pediátricos.

## **V. Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar la incidencia y los factores asociados para la aparición del síndrome de abstinencia en la unidad de terapia intensiva pediátrica.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características clínicas y sociodemográficos de los pacientes.
2. Describir la terapia de sedación y analgesia usada de manera rutinaria en nuestra unidad.
3. Describir las diferencias en días de ventilación mecánica, estancia en UTIP y hospitalaria en los pacientes con y sin síndrome de abstinencia

## VI. Materiales Y Métodos

- a) **Tipo y diseño:** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.
- b) **Universo de estudio:** pacientes pediátricos (30 días hasta 17 años, 11 meses, 29 días) hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital.
- c) **Cálculo muestral:** se consideraron los siguientes elementos:
- La variable de interés, en escala, con una frecuencia esperada ( $P$ ) de 0.8500.
  - Un error ( $\epsilon$ ) aceptado en la estimación del parámetro del 0.0500
  - Una confianza del 95 % ( $Z_{1-\alpha} = 1.960$ )

Se utilizó la fórmula para estudios de cohorte, que usa dos proporciones, considerando el uso de relajante muscular en pacientes sin síndrome de abstinencia (25%) comparado con el uso de relajante muscular en niños con síndrome de abstinencia (62%), esto referido en el artículo del Dr. Fernández (2012). Donde ( $X$ ) =

- $$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_1-p_2)^2}$$
- $$n = \frac{(1.96 \sqrt{2 \times 0.565(1-0.565)} + 0.84 \sqrt{0.62(1-0.62) + 0.25(1-0.25)})^2}{(0.62-0.25)^2}$$
- $$n = \frac{(1.96 \sqrt{1.13(0.435)} + 0.84 \sqrt{0.2356 + 0.25(0.75)})^2}{(0.62-0.25)^2}$$
- $$n = \frac{(1.96 \sqrt{0.49155} + 0.84 \sqrt{0.2356 + 0.1875})^2}{(0.62-0.25)^2}$$
- $$n = \frac{(1.96)(0.7011) + 0.84(0.6504)^2}{(0.62-0.25)^2}$$
- $$n = \frac{(1.96)(0.7011) + 0.84(0.6504)^2}{(0.37)^2}$$
- $$n = \frac{(1.3747) + (0.5463)^2}{0.1369}$$
- $$n = \frac{(1.92104)^2}{0.1369}$$
- $$n = \frac{3.69041}{0.1369} = 27$$

Obteniéndose un total de 27 pacientes por grupo

#### **d) Criterios selección**

##### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes de 1 mes hasta 17 años, 11 meses, 29 días de edad ingresados a la UCIP que requirieron de perfusión continua y/o en bolo por más de 3 días de opioides, benzodiazepinas u otros fármacos comúnmente usados para sedación y analgesia en el paciente crítico.

##### **Criterios de no inclusión:**

Pacientes cuya defunción se registro antes de cumplidos los 3 días de administración de fármacos, que fueron trasladados ante de cumplir los 3 días de estancia a otra unidad o servicio, que no cumplieron 3 días o más de administración de fármacos, con diagnóstico de base de estado epiléptico, aquellos con enfermedad neurológica de base (parálisis cerebral, etc) y los que presentaron daño neurológico severo tras el retiro de los fármacos.

#### **e) Variables del estudio**

- Dependientes: uso de fármacos para sedación y analgesia.
- Independientes: síndrome de abstinencia, edad, sexo, diagnóstico de ingreso (médico o quirúrgico), grado de sedación, dosis máxima, duración de la infusión, dosis acumulada, escala WAT-1, apego a protocolo de sedación, mortalidad posterior al 3er día, días de ventilación mecánica, días de estancia en la UCIP, días de estancia hospitalaria.

## **f) Definición de variables**

1. Uso de sedoanalgesia: número de fármacos usados de manera simultánea para sedación y analgesia
2. Síndrome de abstinencia: presencia de síntomas atribuibles a la abstinencia de cualquiera de los fármacos usados para sedación y analgesia, establecido por una escala WAT-1 con igual o mayor a 3 puntos.
3. Edad: edad cronológica del paciente en meses y/o años a su ingreso a la unidad.
4. Sexo: sexo de registro al ingreso a la UCIP (masculino o femenino)
5. Diagnóstico de ingreso: tipo de diagnóstico al ingreso, por patología médica o postquirúrgica.
6. Riesgo de mortalidad: riesgo de mortalidad expresado en porcentaje de acuerdo al puntaje obtenido en la escala pSOFA medida al ingreso
7. Grado de sedación: nivel de sedación de acuerdo a la escala RASS
8. Dosis máxima: dosis más alta en infusión de cualquier fármaco usado para sedación y analgesia en cualquier momento desde su ingreso a urgencias o UCIP en hoja de registro de enfermería.
9. Duración de la infusión: tiempo de duración en horas de la infusión desde su inicio hasta su suspensión total de cualquier fármaco para sedación o analgesia.
10. Dosis acumulada: dosis total en mg/kg de peso de cualquier fármaco usado para sedación y analgesia desde su ingreso a urgencias o UCIP.
11. Uso de relajante muscular: administración de relajantes muscular para lograr el bloqueo muscular descrito como presente o ausente durante el plan de sedación.
12. Escala WAT-1: puntaje de escala WAT-1 registrado de manera secuencial cada 12 horas a partir de las 72 horas de estancia y uso de fármacos.
13. Apego a un protocolo de sedación: apego del manejo de la sedación y analgesia a un protocolo de fármacos ya estudiado en pacientes pediátricos
14. Destino: motivo de egreso del paciente de la UCIP (defunción o mejoría)
15. Días de ventilación mecánica: número de días en los cuales el paciente requirió de ventilación mecánica invasiva.

16. Días de estancia en la UCIP: número de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos

17. Días de estancia hospitalaria: número de días de estancia en la Unidad Hospitalaria hasta su egreso (mejoría, defunción o traslado)

**g) Cuadro de operacionalización de variables:**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
Uso de sedo-analgésia	Cuantitativa	Discreta	Numérico	Número de fármacos usados de manera simultánea para sedación y analgesia	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Síndrome de abstinencia	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Presencia de síntomas atribuibles a la abstinencia de cualquiera de los fármacos usados para sedación y analgesia, establecido por una escala WAT-1 o SOS positiva para abstinencia	Frecuencias, % y X <sup>2</sup> , OR
Edad	Cuantitativa	Discreta	Meses y/o años	Edad cronológica del paciente en meses y/o años a su ingreso a la unidad	Frecuencias, % y X <sup>2</sup> , OR
Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Sexo de registro al ingreso a la UCIP (masculino o femenino)	Frecuencias, % y X <sup>2</sup> , OR
Diagnóstico de ingreso	Cualitativa	Nominal	Médico Quirúrgico	Tipo de diagnóstico al ingreso, por patología médica o postquirúrgica.	Frecuencias, % y X <sup>2</sup> , OR
Riesgo de mortalidad	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Riesgo de mortalidad expresado en porcentaje de acuerdo al puntaje obtenido en la escala pSOFA medida al ingreso	Frecuencias, % y X <sup>2</sup> , OR
Nivel de sedación	Cuantitativa	Discreta	Puntaje -5 a +4	Nivel de sedación de acuerdo a la escala RASS	Media y DE o mediana y rango
Dosis máxima en infusión	Cuantitativa	Continua	Mg o mcg/k/h	Dosis más alta en infusión de cualquier fármaco usado para sedación y analgesia en cualquier momento desde su ingreso a urgencias o UCIP en hoja de registro de enfermería	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Duración de la infusión	Cuantitativa	Continua	Horas	Duración en horas de la infusión desde su inicio hasta su suspensión total de cualquier fármaco para sedación o analgesia	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a

					distribución de datos.
Dosis acumulada	Cuantitativa	Continua	Mg o mcg/kg de peso	Dosis total en mg/kg de peso de cualquier fármaco usado para sedación y analgesia desde su ingreso a urgencias o UCIP	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Uso de relajante muscular	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente	Uso de cualquier fármaco descrito como relajante neuromuscular para provocar parálisis	Frecuencias, % y X2, OR
Escala WAT-1	Cuantitativa	Discreta	Puntaje 0 a 22	Puntaje de escala WAT-1 registrado de manera secuencial cada 12 horas por a partir de las 72 horas de estancia y usos de fármacos	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Apego a protocolo de sedación	Cualitativa	Nominal	Apego No apego	Apego del manejo de la sedación y analgesia a un protocolo de fármacos ya estudiado en pacientes pediátricos	Frecuencias, % y X2, OR
Destino	Cualitativa	Nominal	Defunción Mejoría	Motivo de egreso del paciente de la UCIP (defunción o mejoría)	Frecuencias, % y X2, OR
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa	Discreta	Días	Número de días en los cuales el paciente requirió de ventilación mecánica invasiva.	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Días de estancia UCIP	Cuantitativa	Discreta	Días	Número de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Discreta	Días	Número de días de estancia en la Unidad Hospitalaria hasta su egreso (mejoría, defunción o traslado)	Media y DE o mediana y rango de acuerdo a distribución de datos.

## **Desarrollo del estudio o procedimientos**

- Se obtuvo autorización por el comité de ética e investigación para realización del protocolo.
- Se realizó la búsqueda activa de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se procedió a ingresarlos a un censo.
- Se obtuvo consentimiento informado de padre y/o tutor.
- Se omitió la obtención de carta de asentimiento de los menores debido al estado de sedación en que se encontraron al momento de la observación.
- Investigador y tesista realizaron simultáneamente las observaciones.
- Se utilizó una escala predictiva de mortalidad pSOFA al ingreso a la unidad y se anotaron las variables clínicas y sociodemográficas de ingreso en la hoja de recolección de datos.
- Evaluamos a los pacientes con más de 72 horas de estancia y uso de fármacos, al inicio del retiro de los mismos (definido como disminución igual o mayor al 10% de la dosis), cada 12 horas hasta su egreso del servicio, con la escala de WAT-1, los síntomas de abstinencia.
- En cada una de las observaciones de la escala los ítems presentes se puntuaron con un valor de 1 a 2 y los ausentes 0.
- El resultado se obtuvo de la suma de los ítems (mínimo 0, máximo 12 puntos)
- Para el diagnóstico de síndrome de abstinencia se considero un puntaje igual o mayor a 3 puntos.
- Anotamos los resultados de la evaluación y el resto de las variables en la hoja de recolección de datos.
- Se realizó un registro de las variables de interés en el sistema de datos Microsoft Excel ®.
- Análisis estadístico con sistema SPSS v26.
- Reporte de resultados.

#### **h) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos**

- Se dividieron los pacientes registrados en dos grupos, pacientes con síndrome de abstinencia definido como un puntaje igual o mayor a 3 puntos en la escala de WAT-1 y paciente sin síndrome de abstinencia.
- Reportamos la incidencia de acuerdo a porcentaje de pacientes con la variable dependiente y los que no.
- Variables cuantitativas reportadas en medianas y rangos y comparación entre grupos con t student para paramétricas y U de Mann Whitney para no paramétricas.
- Variables cualitativas reportadas en frecuencias y porcentajes, comparación entre grupos con chi cuadrada.
- Las variables significativas ( $p < 0.05$ ) entraron en un análisis múltiple de regresión para identificar los factores asociados para el desarrollo de síndrome de abstinencia.

## VII. Aspectos Éticos

Del tipo de investigación: se considera un estudio con investigación sin riesgo según lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio al realizarse solo mediante observación del paciente con estado de sedación y analgesia.

La realización de esta investigación es necesaria ya que existen pocas investigaciones de factores asociados para síndrome de abstinencia en pacientes pediátricos en México, siendo de interés revisar las variables propuestas en nuestra investigación, por lo que fue menester ampliar la investigación de estos factores en la población de estudio mencionada.

Se obtuvo consentimiento informado, que incluyó la descripción del proceso, así como los procedimientos de información a los sujetos participantes en la investigación, así como el nombre y la posición de la persona responsable de obtenerlo.

Se omitió la realización de carta de asentimiento para mayores de 7 años ya que la investigación no representó ninguna invasión a los mismos, por lo que la responsabilidad del consentimiento recayó sobre los padres o tutores.

El protocolo se sometió al Comité Local de Investigación en Salud CLIS 1302 y al Comité de Ética.

Esto de acuerdo a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su nuevo texto vigente publicado en el Diario Oficial de la Federación en 02/04/2014 en su Título Segundo “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, en sus siguientes apartados:

Capítulo I: disposiciones comunes, en sus artículos

- 13: prevaleció el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- 14: se realizó de acuerdo a las bases comentadas en los incisos I al X en cuanto a los principios éticos y científicos, fundamentado en las investigaciones previas, sin poderse producir el conocimiento por otro medio,

prevaleciendo los beneficios sobre los riesgos, contando con consentimiento informado, realizada por profesionales en la salud, contando con el dictamen del comité de ética, contando con la autorización del titular de la institución, vigilando sea suspendida la investigación en caso de que los riesgos superen los beneficios y bajo responsabilidad de daños de la institución donde se realiza.

- 15: se usaron métodos aleatorios de selección y asignación.
- 16: se protegió la privacidad del individuo.
- 17: fue considerada investigación sin riesgo.
- 20: tuvo autorización con consentimiento informado.
- 21: el padre o tutor recibió una explicación clara y completa.
- 22: tal consentimiento contó con todos los requisitos necesarios.

Capítulo III: De la Investigación en Menores de Edad o Incapaces en sus artículos:

- 34: se cumplió con lo establecido en este capítulo.
- 35: se han hecho estudios previos en otros países.
- 36: por lo mencionado sobre la investigación en menores y en personas incapaces se obtuvo consentimiento informado de quien ejerza la patria potestad o la representación legal.
- 37: no se realizó consentimiento de asentimiento por ser estudio sin riesgo.
- 38: de acuerdo a sus incisos I y II en cuanto a que la importancia del beneficio del estudio es que brindó información para prevenir en un futuro las complicaciones mencionadas al identificar factores de riesgo.

Así mismo se hizo el estudio basándonos en las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización en sus 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki.

Además de acuerdo a las Pautas Éticas Internacionales (CIOMs) en nuestra investigación prevalecieron los principios de respeto por las personas, beneficencia (no maleficencia) y justicia al ser un estudio en el que se obtuvo consentimiento informado, será carácter observacional y se seleccionaron arbitrariamente los grupos.

Las pautas a las cuales nos apegamos y que aplican a nuestra investigación fueron las siguientes, se omiten las cuales no aplican para nuestra investigación:

Pauta 1 justificación ética y validez científica de la investigación biomédica en seres humanos: la investigación será con finalidad de buscar conocimiento que beneficie la salud de las personas.

Pauta 2 comités de evaluación: se sometió la investigación a la evaluación de un comité de ética y otro científico (investigación).

Pauta 4 consentimiento informado individual: se obtuvo consentimiento informado del representante legal ante la incapacidad por sedación del paciente de dar su consentimiento.

Pauta 5 obtención del consentimiento informado, información esencial para potenciales sujetos de investigación: se informó al representante legal ante la ausencia de capacidad del sujeto de investigación lo referente a su libertad de elegir participar de manera voluntaria siendo capaz de negarse o retirarse en cualquier momento, informando el propósito, duración y resultados de los cuales es será informado.

Pauta 8 beneficios y riesgos de participar en un estudio: al ser una investigación sin riesgo ya que no se realizan modificaciones al estado fisiológico del paciente por lo cual los beneficios son siempre mayores.

Pauta 12 distribución equitativa de cargas y beneficios en la selección de grupos en sujetos en la investigación: al ser un estudio observacional sin intervenciones a realizarse la división de grupos se dará al tener resultados de las observaciones sin tener injerencia externa por ningún participante de la investigación.

Pauta 13 investigación en que participan personas vulnerables: al ser una investigación centrada en menores de edad y no poderse obtener los datos de otras poblaciones de diferente edad. Además, la investigación intentó obtener conocimiento que conduzca a un mejor diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades del grupo vulnerable por lo que se considera necesaria.

Pauta 14 investigación en que participan niños: la investigación no pudo ser igualmente realizada en adultos ya que las condiciones fisiológicas son diferentes, además el propósito es obtener conocimiento relevante de las necesidades de salud en niños y el padre, madre y/o representante legal o tutor siempre autorizó su participación. Por la condición de vulnerabilidad por el estado de sedación no se pudo obtener asentimiento del niño o niña.

Pauta 18 protección de la confidencialidad: se almacenaron en gaveta bajo llave y en electrónico con contraseña todos los datos recabados, además de protegerse el nombre y número de seguridad social al usarse solo una clave para identificar al sujeto durante el estudio.

## **VIII. Recursos, Financiamiento Y Factibilidad**

### **Humanos**

Investigadores participantes en la elaboración del protocolo, recolección y análisis de la información.

### **Materiales**

Computadoras, hojas tamaño carta, lápices, cuestionarios en hojas de papel, etc.

### **Financiamiento o recursos financieros**

No se requirió financiamiento externo, todo el material requerido fue proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

### **Infraestructura**

Se contó en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con el personal hospitalario necesario, de quienes se obtuvieron los datos para la revisión y análisis de resultados.

### **Factibilidad.**

El estudio fue factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con una población activa de personal clínico y no clínico suficiente para la muestra del presente estudio. Por lo cual se contó con todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos para poder realizar el estudio.

## IX. Cronograma De Actividades

Actividades	Marzo – Junio	Julio 20 – Enero 21	Enero – Julio	Julio – Octubre	Octubre- Nov.
Revisión bibliográfica					
Elaboración de protocolo					
Revisión por el comité					
Recopilación de datos o trabajo de campo					
Codificación, procesamiento y análisis de información					
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados					

## X. RESULTADOS

Se llevo a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte en el periodo comprendido entre octubre y noviembre de 2021 en la unidad de terapia intensiva pediátrica del Centro Medico Nacional De Occidente Hospital de Pediatría incluyendo en el estudio a todos los pacientes ingresado de manera programada o provenientes de hospitalización y urgencias, sumando un total de 27 pacientes.

No se alcanzo el tamaño de muestra previsto por diversas cuestiones incluyendo la disminución del promedio de ingreso durante el mes de julio por cancelación de procedimientos quirúrgicos programados, cumplieron criterios de inclusion para entra en el estudio a 13 pacientes en el grupo de controles y 14 pacientes en el grupo de casos quienes fueron diagnosticados de acuerdo a lo establecido por la escala WAT-1, con un punto de corte de 3 o más puntos.

Se encontraron los siguientes resultados distribuidos de acuerdo a las variables socio-demográficas, clínicas y pronóstico presentadas, además se reportan los resultados expresados en medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas

Se ingresaron durante el periodo estudiado un total de 224 ingresos, de los cuales solo 27 cumplieron los criterios de inclusión y no salieron del estudio por criterios de exclusión, de los cuales 18 son de sexo femenino y 9 de sexo masculino, con una edad promedio de 5 años de edad. El tipo de paciente más frecuente de acuerdo a su ingreso fue quirúrgico en el 59.3% y médico en el 40.7%. Se obtiene una incidencia de acuerdo al total de ingresos del 6.25%, y una incidencia del 51% en los pacientes en los que la sedación se uso por más de 3 días.

TABLA 1 Características socio-demográficas

	Total n=27	Casos n=14	Control n=13	Valor p
Edad (Media/Rango)	4 (0.2-16)	2 (0.2-16)	9 (1-16)	0.128
Sexo (Frecuencia/%)				0.555
- Femenino	18 (66.7%)	9 (64.3)	9 (69.2%)	

- Masculino	9 (33.3%)	5 (35.7)	4 (30.8%)	
Tipo de paciente				0.173
- Medico	11 (40.7%)	4 (28.6%)	7 (53.8%)	
- Quirúrgico	16 (59.3%)	10 (71.4%)	6 (46..2%)	

En cuanto a las características sociodemográficas estudiadas de los pacientes, la media de edad en el estudio fue de 4 años (rango 0.2-16), siendo la presentación del síndrome de abstinencia presente en paciente con media de edad más jóvenes, sin alcanzar este resultado un valor estadístico significativo con un valor p de 0.128.

La frecuencia en la cual se distribuyo el sexo fue mayor para las mujeres en 66.7%, siguiendo esta tendencia en casos y controles con 64.3 y 69.% respectivamente, de igual manera, no hubo diferencia estadística en esta variable.

Del tipo de paciente catalogado como médico o quirúrgico al ingreso fue más frecuente el quirúrgico con 59.3%, de manera más frecuente fue la presentación el síndrome de abstinencia en el paciente quirúrgico con 71.4% contra el 46.2% en los controles, sin embargo, nuevamente no alcanzo un significado estadístico este valor con una p de 0.173.

Las siguientes variables a determinar fueron las variables clínicas, entre las que se encontraban el número de fármacos que recibió cada paciente, la mortalidad establecida por la escala de pSOFA, siendo el primer estudio en el que se describió esta variable en asociación al síndrome de abstinencia en pacientes pediátricos, la dosis máxima, acumulada y duración de los fármacos, el apego a un protocolo de sedación ya previamente descritos, el uso de relajantes musculares y la profundidad de la sedación establecida por la escala de RASS.

TABLA 2 Características clínicas

	Total n=27	Casos n=14	Controles n=13	Valor p
# Fármacos	(Frecuencia/%)	(Frecuencia/%)	(Frecuencia/%)	
• 2	6 (22.2)	2 (14)	4 (30.7)	
• 3	17 (63)	8 (57)	9 (69.3)	
• 4	3 (11.1)	3 (21.4)		
• 5	1 (3.7)	1 (7.6)		
pSOFA (Media/Rango)	9 (2-15)	11 (6-15)	7 (2-12)	0.018
RASS (Media/Rango)	-5 (-5 a -3)	-5 (-5 a -3)	-5 (-5 a -3)	0.596
Do. Máx do/kg/h	(Media/Rango)	(Media/Rango)	(Media/Rango)	
• Midazolam	240 (20-1000)	300 (200-1000)	200 (20-600)	0.001
• Fentanilo	2.9 (1.8-6)	1000	2 (1.8-4)	0.001
• Dexme	0.7 (0.5-2)	3 (2.5-6)	0.5 (0.5-0.8)	1.000
• Propofol	2 (2-2.6)	0.7 (0.5-2) 2 (2-2.6)	2 (2)	1.000
Duración días	(Media/Rango)	(Media/Rango)	(Media/Rango)	
• Midazolam	3 (3-14)	5 (3-14)	3 (3-5)	0.005
• Fentanilo	4 (2-14)	5 (3-14)	3 (2-5)	0.011
• Dexme	4 (1-10)	4 (1-10)	3.5(2-5)	1.000
• Propofol	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1)	NA
Do. Acum. mg/kg	(Media/Rango)	(Media/Rango)	(Media/Rango)	
• Midazolam	17.7 (10-120)	26.9(16.8-120)	14.4 (10-19.2)	0.001
• Fentanilo	156 (20-1400)	264(124-1400)	144 (20-288)	0.001
• Dexme	57.6 (12-1200)	57.6 (12-1200)	51.2 (15-96)	1.000
• Propofol	48 (48-144)	48 (48-144)	48 (48)	NA
Relajante (Frecuencia/%)	4 (14.8%)	3 (21.4%)	1 (7.7%)	0.327
Apego protocolo	5 (18.5%)	1 (7.1%)	4 (30.8%)	0.140

Los hallazgos encontrados demuestran que lo más frecuente es que se traten a los pacientes en ambos grupos con la asociación de 3 diferentes fármacos, siendo esta estrategia usada de manera global en el 63% de los pacientes, solo 22.2% se manejaron con la asociación de solo dos fármacos de acuerdo a lo recomendado en la mayoría de las guías, siendo necesario en tan solo un caso la asociación de hasta 5 fármacos para el manejo de la sedoanalgesia.

La media de escala de pSOFA para el cálculo de mortalidad en nuestros grupos de estudio fue 9 puntos (rango 2-15) siendo mayor, con media de 11 puntos (rango 6-15) en el grupo de casos, contra una media menor de 7 puntos (rango 2-12), alcanzando esta variable analizada un valor estadísticamente significativo con un valor p de 0.018.

El nivel de sedación alcanzado en los pacientes fue similar en ambos grupos con media de .5 (rango -3 a -5) sin diferencia estadística con valor p 0.596.

Los resultados con mayor utilidad encontrados en nuestro estudio vienen del análisis de las dosis máximas, dosis acumuladas y duración de tratamiento con los fármacos más comúnmente usados en nuestra unidad.

Las dosis máximas en media, usadas de midazolam y fentanilo, fueron de 240mcg/k/h y 2.9mcg/k/h. Son estos dos fármacos los de mayor uso para la sedoanalgesia en nuestra unidad, y las dosis medias utilizadas están muy por encima de lo recomendado en la mayoría de las guías para estos propósitos. Aún más preocupante es que las dosis máximas alcanzadas en los grupos control tienen media de 300mcg/k/h y 3mcg/k/h respectivamente, estando estas dosis casi por encima del 200% mayor a la dosis recomendada, siendo evidente que el grupo de controles esas dosis tuvieron medias de 200 y 2 mcg/k/h, dosis tope recomendadas en la mayoría de las referencias. Las dosis máximas representaron uno de los hallazgos con valor significativo más importante en nuestro estudio con valor p de 0.001 tanto para midazolam y fentanilo.

La duración en días para el tratamiento con midazolam y fentanilo alcanzó una media de 3 y 4 días respectivamente para ambos grupos, con duración media

mayor, de 5 días para el grupo de casos (rango 2-14) contra media de 3 días (rango 2-5) en los controles, encontrando un valor p de 0.005 en caso de midazolam y 0.011 en duración del fentanilo.

De manera semejante, la dosis acumulada de midazolam y fentanilo fue asociada a síndrome de abstinencia con una media de 26.9mg/kg (rango 16.8-120) de midazolam y 264mcg/kg (rango 124-1400) en caso de fentanilo, hallazgo asociado con valor p de 0.001 para ambos fármacos.

Otro fármaco analizado en nuestro estudio fue la dexmedetomidina, sin encontrarse con este fármaco alguna asociación entre la dosis máxima, acumulada y duración del tratamiento, similares hallazgos fueron obtenidos con el uso de propofol.

No hubo asociación entre el uso de relajante muscular con frecuencia global en ambos grupos del 14.8%, valor p 0.327, ni en el apego a protocolos de sedación con frecuencia mayor en grupo de controles del 30.8% vs el 7.1% en el grupo de casos, p 0.140.

Además se analizaron los desenlaces de la atención de los pacientes en asociación a la presentación del síndrome de abstinencia, siendo de mayor interés igual que en el resto de los estudios relaciones, los días totales de ventilación mecánica, días de estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica y días de estancia hospitalaria.

Los días de ventilación mecánica fueron mayores en los pacientes con síndrome de abstinencia con media de 8.5 (5-45) comparados contra los 4 (2-6) días de ventilación mecánica encontrados en el grupo de controles con valor p de <0.001, deduciendo que esta estrechamente asociada la aparición del síndrome de abstinencia a la prolongación de la ventilación mecánica. Así mismo, los días de estancia en UTIP de los pacientes con síndrome de abstinencia fueron mayores 13 (7-48), comparados con el grupo control 5 (3-14) valor p de <0.001.

TABLA 3. Desenlaces de los pacientes

	Total n=27	Casos n=14	Controles n=13	Valor p
Días ventilación (Medias/Rango)	6 (2-45)	8.5 (5-45)	4 (2-6)	<0.000
Días UTIP (Medias/Rango)	8 (3-48)	13 (7-48)	5 (3-14)	<0.000
Días hospital (Medias/Rango)	15 (5-60)	20.5 (12-60)	14 (5-28)	0.054

Los días de estancia hospitalaria en general, fueron de igual manera mayores en el grupo de casos con media de 20.5 (12-60) contra 14 (5-28) días en los controles, sin embargo, esta variable no alcanzo un valor (p 0.054) de significado estadístico.

## **XI. DISCUSIÓN**

En diversos estudios, siendo la mayoría establecidos en adultos, se ha descrito ya de manera tajante los factores de riesgo, síntomas, escalas de valoración y diagnósticas, manejo y pronóstico del síndrome de abstinencia, a raíz de esto, tenemos la necesidad de demostrar e identificar los mismos datos en nuestra población pediátrica. Por lo que se decidió la realización de este protocolo de investigación en el que se encontraron datos semejantes a los obtenidos en otras publicaciones otro tipo de poblaciones, además de encontrar de la misma manera datos que no había sido investigados.

Hemos encontrado una incidencia global del 6.2% del total de los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva pediátrica, dato novedoso que no hemos encontrado reportado en previas publicaciones, nuestra incidencia entre los pacientes que requirieron más de tres días de sedo analgesia fue del 51%, siendo similar a la reportada en estudios realizados en población pediátrica española por Fernández y cols. en 2012 del 50% y menor a la reportada en la misma población por Sanavia y cols. en 2019 en los pacientes sin apego al protocolo de rotación, alcanzando el 84.6% en su estudio, pero mayor a los pacientes con apego a dicho protocolo en la que la incidencia bajo a 34.3%.

La edad media en los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia encontrada en nuestro estudio fue de 2 años (0.2-16) similar a la de Fernández de 3 años (0.1-13). En su población encontraron estos datos de manera más frecuente en varones (60%) y nuestro grupo lo encontró más frecuente en mujeres (64.3%).

Nuestro estudio es el primero en asociar la mortalidad calculada por pSOFA al síndrome de abstinencia. Fernández asocio la escala de mortalidad PRISM encontrando un riesgo de mortalidad del 38.8% en su grupo de casos. Nosotros encontramos una probabilidad de mortalidad por escala de pSOFA de 11 puntos (equivalente al 40-50%) siendo relativamente mayor a sus resultados.

En nuestro estudio la profundidad meta de sedación en la escala de RASS no se asocio al síndrome de abstinencia, dicha variable no ha sido estudiada en otras investigaciones.

Nuestras dosis máximas usadas en el grupo de casos fue similar a lo reportado por Fernández, 300mcg/k/h vs 290mcg/k/h para midazolam, y 3mcg/k/h vs 3.4mcg/k/h. No hay estudio contra el que podamos comparar nuestras dosis máximas de dexmedetomidina pero esta no se asoció a síndrome de abstinencia en nuestra población.

La duración del tratamiento con infusiones de midazolam y fentanilo asociadas a síndrome de abstinencia fueron similares en nuestro estudio, encontrando una media de duración de 5 días (3-14) para midazolam y fentanilo contra los 5.75 días de midazolam y fentanilo, previamente reportado por Fernández

Como mayor variable de interés con resultado diferente obtuvimos dosis acumuladas menores asociadas a la presentación de síndrome de abstinencia, comparando los 26.9mg/kg vs 40mg/kg de midazolam y los 264mcg/kg vs 480mcg/kg en la investigación previamente mencionada. Dicho resultado en esta variable puede estar relacionado a una mayor complejidad y severidad de las patologías tratadas en nuestra unidad (cirugías cardíacas, trasplante hepáticos, politraumatismos, pacientes oncológicos con choque séptico), en comparación con los pacientes estudiados por Fernández siendo en su mayoría patologías respiratorias como bronquiolitis (18.7%) y síndrome de distres agudo pediátrico (18.7%). Además pudiendo esta variable ser resultado de un subregistro de dosis de rescate de benzodiazepinas y opioides administradas a los pacientes de nuestra unidad.

Otras variables, que en nuestro estudio no se asociaron al síndrome de abstinencia fueron el uso de relajante muscular, en el caso de esta investigación usado en el 21.4% de los pacientes contra el 62.5% de los pacientes de Fernández.

El apego a un protocolo de sedación y analgesia si fue menos frecuente en nuestra unidad con solo el 18.5% de los pacientes siendo tratados de acuerdo a este. En el estudio donde se describe dicho protocolo por Sanavia, encontraron un apego

discretamente mayor (35%) con una importante disminución en la incidencia (34.3%) de síndrome de abstinencia en los pacientes en los que se cumplió dicho protocolo. La incidencia reportada en nuestro caso, en los pacientes en los que se apego a dicho protocolo fue de solo 20%, con un muy pequeño numero de pacientes (n=5), pero con un resultado esperanzador.

Este protocolo, al igual a lo que ya ha sido reportado y comentado previamente en estudios de población adulta, arrojó que los días ventilación mecánica, media 8.25 (5-45) vs 4 (2-6), estancia en la UTIP 13 (7-48) vs 5 (3-14) y estancia hospitalaria 20 (12-60) vs 14 (5-28), fueron menores en los pacientes con síndrome de abstinencia, similar además, a lo que pudiera deducirse de protocolo establecido por Sanavia donde se encontró que con el apego se disminuyó los días de estancia en la UTIP con mediana de 16 (12-27.5) vs 25 (18.2-39.5) días, incluyendo su estudio pacientes de parecida complejidad diagnóstica a lo tratado en nuestra unidad.

## **XII. CONCLUSIONES**

En nuestra investigación se sigue demostrando que el síndrome de abstinencia es una patología con alta incidencia en las unidades de terapia intensiva pediátrica tras el uso prolongado de opioides y fentanilo, no así con el uso de dexmedetomidina y propofol, con el consiguiente aumento en los días de ventilación mecánica, estancia en la unidad y hospitalaria en general, debiéndose tomar con cautela estos resultados ya que, así mismo, la complejidad diagnóstica y probabilidad de mortalidad establecida con la escala de pSOFA es mayor en este grupo de pacientes, lo que pudiera ser una cause que obligue al medico tratante a establecer metas de sedación más profundas y mantener por mayor tiempo y dosis las perfusiones de estos fármacos. Sin embargo, encontramos áreas de oportunidad al lograr identificar que una duración menor de 5 días y dosis máximas no mayores a las recomendadas en la mayoría de los protocolos no están asociadas a la presencia de síndrome de abstinencia. El apego al único protocolo de rotación de sedación y analgesia de Sanavia y cols. pudiera eruirse como una viable opción para el manejo de la sedación y analgesia en nuestra unidad, encontrándonos con un gran obstáculo como la escasez o falta de disponibilidad de algunos de los fármacos que se recomiendan, lo que pudiera obligar a establecer un protocolo propio de la unidad con los fármacos de los que disponemos.

De más esta mencionar que los pronósticos de los pacientes se ven afectados una vez en presencia de los signos y síntomas diagnósticos del síndrome de abstinencia, aumentando sus días de ventilación mecánica, estancia en UTIP y hospitalaria de manera mayor o menormente significativa, por lo que la prioridad será siempre la prevención.

Nuestro estudio cuenta con diversas fortalezas y debilidades, entre las que se encuentra que es el primer estudio en asociar las probabilidades de mortalidad establecidas por la escala de pSOFA al síndrome de abstinencia, además en describir que no hay asociación hasta el momento en el uso de dexmedetomidina independientemente de la dosis máxima, acumulada y duración del tratamiento con este fármaco siendo una apetecible opción para la sedación y analgesia. La principal

limitación es el pequeño número de muestra, el hecho de ser un estudio de un solo centro de atención y el corto lapso de temporalidad en el que se llevó a cabo. Se necesitan más estudios de carácter multicéntrico y con mayor temporalidad para confirmar nuestros hallazgos.

Como conclusiones podemos afirmar que el uso de dosis de infusión máximas mayores a las recomendadas, duración prolongada (5 días o más) y dosis acumuladas altas de midazolam y fentanilo se asocian a la aparición del síndrome de abstinencia, aunque con una preocupante menor cantidad de las mismas reportadas por otros autores.

### **XIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Fuhrman B, Zimmerman J. *Pediatric Critical Care*. 4 ed. Philadelphia, PA: ELSEVIER, SAUNDERS; 2011.
2. Lee B, Park JD, Choi YH, Han YJ, Suh DI. Efficacy and Safety of Fentanyl in Combination with Midazolam in Children on Mechanical Ventilation. *J Korean Med Sci*. 2019;34(3):e21.
3. Rosenfeld-Yehoshua N, Klin B, Berkovitch M, Abu-Kishk I. Propofol Use in Israeli PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3):e117-20.
4. Pessach I, Paret G. PICU Propofol Use, Where Do We Go From Here? *Pediatr Crit Care Med*. 17. United States 2016. p. 273-5.
5. Park S, Choi AY, Park E, Park HJ, Lee J, Lee H, et al. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224035.
6. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, Ferrario S, Lapi M, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX). *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(7):625-36.
7. 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.
8. van Dijk M, Peters JW, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005;105(1):33-6.
9. Saelim K, Chavananon S, Ruangnapa K, Prasertsan P, Anuntaseree W. Effectiveness of Protocolized Sedation Utilizing the COMFORT-B Scale in Mechanically Ventilated Children in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(3):156-63.
10. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.

11. Kerson AG, DeMaria R, Mauer E, Joyce C, Gerber LM, Greenwald BM, et al. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care*. 2016;4:65.
12. Grindstaff RJ, Tobias JD. Applications of bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2004;19(2):111-6.
13. Lamas A, López-Herce J, Sancho L, Mencía S, Carrillo A, Santiago MJ, et al. Assessing sedation in critically ill children by bispectral index, auditory-evoked potentials and clinical scales. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):2092-9.
14. Whelan KT, Heckmann MK, Lincoln PA, Hamilton SM. Pediatric Withdrawal Identification and Management. *J Pediatr Intensive Care*. 2015;4(2):73-8.
15. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de 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):1396-406.
16. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V, et al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. Incidence and risk factors. *Med Intensiva*. 2013;37(2):67-74.
17. Corr TE, Hollenbeak CS. The economic burden of neonatal abstinence syndrome in the United States. *Addiction*. 2017;112(9):1590-9.
18. Finnegan LP, Connaughton JF, Jr., Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis*. 1975;2(1-2):141-58.
19. Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(4):293-8.
20. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, 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(6):573-80.

21. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MAQ. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. 2012;153(1):142-8.
22. 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.
23. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1075-81.
24. Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, Martínez-Isasi S, Navarro-Abal Y, Fernández-García D. Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e18502.
25. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):972-86.
26. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-7.
27. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, Singhi S. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):131-5.
28. Vet NJ, de Wildt SN, Verlaat CW, Knibbe CA, Mooij MG, van Woensel JB, et al. A randomized controlled trial of daily sedation interruption in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):233-44.
29. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):962-71.
30. Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, Garcia M, López-Herce J. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With

Prolonged Sedation: Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(12):1111-7.

31. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(4):329-33.

32. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1147-57.

33. Fenn NE, 3rd, Plake KS. Opioid and Benzodiazepine Weaning in Pediatric Patients: Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2017;37(11):1458-68.

## XIV. Anexos



### Anexo 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Datos sociodemográficos:

Numero identificación: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Fecha de Ingreso: \_\_\_\_\_

Escala pSOFA: \_\_\_\_\_ Tipo de diagnóstico:  QX  ME

#### Datos clínicos:

Fármacos sedoanalgesia: 1.- \_\_\_\_\_ 2.- \_\_\_\_\_ 3.- \_\_\_\_\_ 4.- \_\_\_\_\_ 5.- \_\_\_\_\_ 6.- \_\_\_\_\_

Dosis máxima de infusión: 1.- \_\_\_\_\_ 2.- \_\_\_\_\_ 3.- \_\_\_\_\_ 4.- \_\_\_\_\_ 5.- \_\_\_\_\_ 6.- \_\_\_\_\_

Duración de la infusión: 1.- \_\_\_\_\_ 2.- \_\_\_\_\_ 3.- \_\_\_\_\_ 4.- \_\_\_\_\_ 5.- \_\_\_\_\_ 6.- \_\_\_\_\_

Dosis acumulada: 1.- \_\_\_\_\_ 2.- \_\_\_\_\_ 3.- \_\_\_\_\_ 4.- \_\_\_\_\_ 5.- \_\_\_\_\_ 6.- \_\_\_\_\_

Uso de relajante muscular: SI NO

M: Midazolam F: Fentanilo K: Ketamina P: Propofol B: Buprenorfina

D: Dexemedetomidina T: Tiopental

Apego a un protocolo de sedación:  SI  NO

#### Nivel de sedación de acuerdo días:

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
RASS																

#### Escala: WAT-1

Días	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
Determinación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Diarrea																				
Vómitos																				
T >37.8°C																				
Agitado = 1 Tranquilo = 0																				
Temblores																				
Sudoración																				
Movimientos anormales																				
Bostezos/estornudos																				
Sobresalto al tocar																				
Tono muscular																				
Tiempo (min) hasta que se calma (0= <2; 1= 2-5; 2=>5)																				
Total																				

**Resultados:** Días de ventilación mecánica: \_\_\_\_\_ Días de estancia en la UCIP: \_\_\_\_\_

Días de estancia hospital: \_\_\_\_\_ Destino: \_\_\_\_\_

## Anexo 2.- Consentimiento informado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (padres o representantes legales de menores de edad o personas con discapacidad)**

**Nombre del estudio:** incidencia y factores asociados para síndrome de abstinencia en cuidados intensivos pediátricos

Guadalajara Jalisco, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_

**Número de registro institucional:** Pendiente

**Justificación y objetivo del estudio:** Se me ha informado que la finalidad del estudio es identificar los factores que pueden facilitar que mi hija o hijo presenten efectos adversos (síndrome de abstinencia) de medicamentos para mantenerlo dormido y sin dolor (sedación y analgesia), se me ha dicho que con esta investigación se planea conocerlos ya que esto puede permitir evitarlos en el futuro.

**Procedimientos:** se me ha dicho que se observará dos veces al día a mi hija o hijo para, mediante la frecuencia de latidos de su corazón, de su respiración y otras condiciones que mi hija o hijo presente, valorar si tiene molestias (síndrome de abstinencia) provocadas al retirar los medicamentos que se usan para dormirlo (sedarlo) y quitarle el dolor (analgesia). Las molestias pueden ser latidos del corazón rápidos, respiración rápida, presión arterial alta, vómitos, diarrea, bostezos, temblores. En caso de que se presenten estos síntomas se informará al médico responsable para iniciar el tratamiento para que se mejoren estas molestias.

**Posibles riesgos y molestias:** me han comentado que el estudio no provocara riesgos ni molestias en mi hija o hijo ya que solo lo observarán dos veces al día.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: se me ha informado que con esto se podrá conocer cuáles son algunas condiciones que pueden hacer que se presenten estos efectos adversos (síndrome de abstinencia) para evitarlos posteriormente.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como lo que esto representa para la salud de mi hija o hijo y como alternativa decidir si no quiero que se valore en mi hija o hijo.

**Participación o retiro:** me informaron que conservo mi derecho a seguir participando en el estudio o a retirarme del mismo en cualquier momento que lo desee o considere conveniente.

Privacidad y confidencialidad: se me informó que todos los datos recolectados de mi hija o hijo durante y posterior a la realización de este estudio serán confidenciales dándole un número para reconocer su valoración y en caso de publicar los resultados del estudio los investigadores se comprometen a no identificar ni publicar el nombre de mi hija o hijo. Me informaron que se almacenarán los documentos en gaveta bajo llave y los electrónicos en computadora bajo contraseña por 5 años y estarán disponibles para futuras referencias y protocolos de investigación de acuerdo a los requerimientos del Comité de Salud.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

\_\_\_ No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

\_\_\_ Si acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:** Investigadora o

**Investigador Responsable:** Dr. Calos Ariel Espinoza Gutiérrez

Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 99143463

Teléfono: 3668 – 3000 extensiones 31663 y 31664

Correo: docarielmx@yahoo.com.mx

Horario de atención: lunes a viernes, 08:00 a 15:00.

**Colaboradores:** Dr. Luis Eduardo Hernández Castellanos. Residente de Medicina del Enfermo

Pediatría en Estado Crítico. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO. Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 991439824 DGP medicina general: 10613416

Teléfono: 3329601623

Correo electrónico: lusedcast@gmail.com

Horario de atención: lunes a viernes, 08:00 a 15:00

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

Nombre, firma y teléfono de ambos padres o tutores o representante legal:

1.- Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

2.- Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Nombre de quien obtiene el consentimiento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Testigo 1: Nombre, dirección, relación:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Testigo 2: Nombre, dirección, relación.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Clave: 2810-009-014**

1 de 2

**ANEXO 3. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

### Anexo 3.- Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a 22/02/2021

El C. Carlos Ariel Espinoza Gutiérrez (Investigador responsable) del proyecto titulado "INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS PARA SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS.", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 20 de 02 2021, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Carlos A. Espinoza

Nombre y Firma