



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR INFUSIÓN
CONTINUA DE FENTANILO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. LINA ANDREA SARMIENTO ARGÜELLO

TUTOR:

CARLOS LÓPEZ CANDIANI



MÉXICO, DF

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



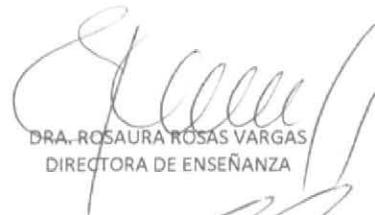
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR INFUSIÓN CONTINUA DE FENTANILO EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS ALFONSO DÍAZ FOSADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS

INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR INFUSIÓN CONTINUA DE FENTANILO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ÍNDICE

1. Resumen estructurado
 - a. Fundamento
 - b. Objetivo
 - c. Materiales y Métodos
 - d. Análisis estadístico
2. Pregunta de investigación
3. Antecedentes
4. Planteamiento del problema
5. Justificación
6. Objetivo General
7. Metodología
8. Criterios de Selección
9. Tamaño de la Muestra
10. Variables
11. Fuentes de Información y Técnica de Recolección
12. Análisis estadístico e interpretación de los datos
13. Aspectos Éticos
14. Cronograma de Actividades
15. Presupuesto
16. Referencias Bibliográficas
17. Anexo 1 – Carta de consentimiento
18. Anexo 2 – Hojas de recolección de datos
19. Anexo 3 – Escala modificada de Finnegan
20. Anexo 4 – Escala de dolor para neonatos COVERS

1. Resumen estructurado

a. Fundamento. Existen múltiples alternativas para el manejo del dolor en el neonato críticamente enfermo que recibe ventilación mecánica. El opioide de elección ha sido el fentanilo en infusión continua, sin embargo existe el riesgo potencial de desarrollar síndrome de abstinencia posterior a la suspensión del mismo, lo cual se ha asociado con aumento de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, así como aumento de los días de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. La escala modificada de Finnegan ha sido utilizada para identificar el síndrome de abstinencia en este tipo de escenarios, pero hasta el momento se desconoce la incidencia de este síndrome en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), por lo que ante la alta incidencia de presentación de este síndrome que alcanza hasta un 57% según lo mencionado en la literatura, es necesario la estratificación de los factores de riesgo asociados en nuestra población y la estructuración de guías para la prevención y el tratamiento del mismo.

b. Objetivo. Determinar la incidencia de síndrome de abstinencia por opioides en neonatos críticamente enfermos que reciben infusión continua de fentanilo en la UCIN y conocer los factores de riesgo en nuestra población.

c. Materiales y Métodos. Estudio de cohorte observacional descriptivo. Neonatos que requieran ventilación mecánica e infusión de fentanilo por más de 24 horas en la UCIN del Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante un periodo de seguimiento de 12 meses. Se excluirán los pacientes que requieran infusión concomitante de otro opioide diferente al fentanilo para sedación y analgesia, aquellos con probable diagnóstico de síndrome de abstinencia secundario a otra patología (hijos de madres adictas a sustancias psicoactivas), pacientes con diagnóstico anterior de síndrome de abstinencia, aquellos que reciban benzodiacepinas en infusión concomitantemente, pacientes con patología neurológica con encefalopatía, pacientes que reingresen a la UCIN y previamente hayan recibido infusión continua de opioides en la hospitalización y aquellos pacientes con hernia diafragmática y miopatías. Se utilizará una hoja de recolección de datos para identificar factores de riesgo asociados a la presentación de síndrome de abstinencia. Se hará seguimiento y valoración con la Escala de Finnegan durante el descenso de la administración de la infusión continua de fentanilo hasta la suspensión del mismo y hasta 48 horas posterior a la suspensión. La Escala de Finnegan será el método para identificar el síndrome de abstinencia considerando la presencia del mismo con una puntuación igual o superior a 8 puntos.

d. Análisis Estadístico. Estadística descriptiva para variables clínicas y demográficas. Frecuencia y/o proporciones para variables nominales u ordinales. Promedio y desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana; mediana con valores mínimos y máximos cuando no tenga esta distribución. La comparación entre las variables demográficas, dosis total de fentanilo, velocidad máxima de la infusión de fentanilo entre los pacientes con y sin presencia de síndrome de abstinencia se realizará a través de un análisis multivariado con un modelo de regresión lineal. Se estimará el riesgo relativo (RR). Se construirán curvas ROC (receiver operator characteristic) para identificar los valores umbrales de dosis total de fentanilo y duración de la infusión que predican abstinencia con

alta sensibilidad y especificidad. El análisis de los datos se realizará con el programa estadístico STATA 12.

2. Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia y los factores de riesgo para presentar síndrome de abstinencia por opioides en los neonatos críticamente enfermos bajo ventilación mecánica e infusión continua de fentanilo en la UCIN del INP?

3. Antecedentes

La comodidad y el control del dolor durante el cuidado crítico de los neonatos que requieren ventilación mecánica es una parte importante del manejo integral de estos pacientes.¹ Ante la capacidad del neonato de percibir dolor y experimentar situaciones de estrés que generan aumento de catecolaminas y que conllevan a aumento de la morbilidad y mortalidad, es necesario establecer protocolos de detección y manejo del dolor, y una vez establecido el inicio de estos, evaluar las manifestaciones clínicas que presentan ante la suspensión tanto abrupta como progresiva de la sedación y analgesia a medida que su patología de base mejora.

Existen múltiples alternativas para el manejo del dolor en el neonato críticamente enfermo, entre ellas, el uso de opioides potentes y benzodiacepinas en infusión continua, sin embargo la exposición a dosis acumuladas de estos medicamentos así como la duración prolongada de los mismos se ha correlacionado con hiperalgesia inducida por opioides, tolerancia, dependencia y signos y síntomas de abstinencia en comparación a dosis administradas en bolos intermitentes.² Además, aún no existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de opioides en los neonatos que requieren ventilación mecánica, y deben indicarse con un adecuado juicio clínico y evaluación de indicadores de dolor.³ En aquellos estudios que promueven el uso de infusiones de opioides en neonatos se ha demostrado una mejor sincronía respiratoria, mejor estabilidad hemodinámica, disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular grado III y IV y de leucomalacia periventricular y a largo plazo mejoría en los desenlaces cognitivos y comportamentales en esta población.⁴

Entre los opioides más utilizados se encuentran el fentanilo y la morfina. El fentanilo es un agonista sintético del receptor μ , es 80 a 100 veces más potente que la morfina y produce hiperpolarización de la membrana neuronal reduciendo la duración del potencial de acción y disminuyendo la liberación de neurotransmisores, que se manifiesta en signos clínicos de analgesia y sedación.⁴ Es metabolizado en el hígado a metabolitos inactivos antes de su eliminación renal. En neonatos, debido a la inmadurez de las enzimas hepáticas y al ser un opioide sintético, su metabolismo es más lento y con mayor riesgo de acumulación durante infusión continua comparado con la morfina; y además, se ha asociado con aumento en las presiones de la vía aérea durante la ventilación mecánica así como rigidez de la pared torácica durante una infusión rápida, sin embargo no presenta cambios hemodinámicos significativos, ha aumentado la sobrevida en neonatos con hernia diafragmática congénita sedados con fentanilo en el postoperatorio y disminuye la respuesta vascular pulmonar.^{1,4,5}

A pesar de que existen múltiples escalas para valorar el dolor en neonatos, hasta el momento ninguna puede evaluar fácilmente y con un buen grado de precisión el dolor en esta población, especialmente en neonatos de muy bajo peso al nacer y aquellos que requieren ventilación mecánica. La escala COVERS evalúa clínicamente el dolor en neonatos y lactantes independiente de la edad gestacional o de su enfermedad de base. Se basa en 6 medidas fisiológicas y comportamentales, cada una con un puntaje de 0 a 2 para un total de 12 puntos posibles. Las medidas fisiológicas incluyen frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria. Los indicadores comportamentales incluyen expresión facial, estado en reposo, movimientos corporales y llanto. Se implementó inicialmente en 21 neonatos a término y prematuros (entre 27 y 40 semanas) incluyendo aquellos de muy bajo peso al nacer, con ventilación mecánica y/o en recuperación postoperatoria, demostrando un alto grado de correlación con escalas validadas previamente como lo son la escala PIPP (premature infant pain profile), CRIES y la NIPS (neonatal infant pain scale).⁶

En el contexto de la exposición acumulada al fentanilo, cuantificada como la dosis total en microgramos por kilo o el número de días consecutivos de tratamiento, ésta se correlaciona con la probabilidad de presentar síndrome de abstinencia con una incidencia hasta del 57% en neonatos y niños mayores. Por esta razón, se recomienda basado en la evidencia disponible, que cada unidad de cuidado intensivo neonatal establezca el umbral de exposición acumulada, tanto a opioides como a benzodiacepinas, por encima de la cual se puede esperar que se presente el síndrome de abstinencia y justifique el inicio anticipado de un protocolo de destete.^{4,7}

El síndrome de abstinencia en neonatos se manifiesta con aumento de irritabilidad del sistema nervioso central, disfunción gastrointestinal, dificultad respiratoria e hiperfunción autonómica que puede llevar a convulsiones y se considera una complicación iatrogénica del manejo de opioides en la UCIN.⁸

En 1975 Loretta P. Finnegan desarrolla una escala de abstinencia para proporcionar un estimativo del estado clínico del neonato así como para establecer si el tratamiento era adecuado e informaba la progresión o regresión de sus signos y síntomas. La población del estudio fueron neonatos nacidos de madres adictas, en quienes observaron los 20 signos y síntomas más frecuentemente encontrados en el síndrome de abstinencia, y de esta manera los jerarquizaron arbitrariamente con números del 1 al 5 según su potencial de efectos adversos clínicos. Aquellos neonatos con un puntaje ≤ 7 no recibieron tratamiento farmacológico considerando en su experiencia que se recuperarían fácilmente con alimentación a demanda y medidas físicas; por el contrario aquellos con puntaje ≥ 8 recibieron tratamiento farmacológico con fenobarbital, clorpromazina, diazepam o paregórico.⁹ Ante la no existencia de escalas validadas para valorar este tipo de manifestaciones, se ha extrapolado el uso de esta escala en los neonatos que reciben opioides en infusión continua durante la ventilación mecánica.

Entre los primeros reportes de tolerancia y abstinencia a opioides se encuentra el de Arnold JH 1990 en 37 neonatos que recibieron infusión de fentanilo durante terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) de los cuales 21 (57%) presentaron

síndrome de abstinencia a una dosis total de fentanilo mayor a 1.6 mg/kg (OR 7.0, sensibilidad 76% y especificidad 69%) o una duración de ECMO mayor a 5 días (OR 13.9, sensibilidad 75% y especificidad 81%). Además, encontró un incremento en las concentraciones de fentanilo para lograr el mismo nivel de sedación demostrando que la tolerancia es secundario a la farmacodinamia del opioide por aumento de su metabolismo y no por su farmacocinética.^{5,10}

Katz R 1994 en un estudio prospectivo en 23 niños con edades entre 1 semana de vida y 22 meses que recibieron infusión continua de fentanilo durante la ventilación mecánica, determinó que la dosis acumulada de fentanilo mayor a 2.5 mg/kg o 9 días de tratamiento son 100% predictores de síndrome de abstinencia, encontrando que 13 de los 23 niños (57%) tenían un puntaje ≥ 8 en la Escala de Finnegan.¹¹

Franck L 1998 comparó 11 neonatos que recibieron terapia ECMO e infusión continua de morfina con un grupo retrospectivo de 23 neonatos que habían recibido terapia ECMO pero que fueron manejados con infusión continua de fentanilo encontrando que la disminución paulatina de la dosis de opioides fue más rápida en el grupo de neonatos que recibieron morfina y de esta forma fueron dados de alta 9.6 días más pronto que aquellos que recibieron fentanilo. De los pacientes que presentaron abstinencia 13 (57%) fueron del grupo de fentanilo y 1 (9%) del grupo de morfina. En los neonatos del grupo de fentanilo que presentaron signos y síntomas de abstinencia se encontró mayor dosis total de fentanilo, mayor velocidad de infusión pico y mayor duración de la terapia ECMO; y aquellos con una dosis total de fentanilo mayor a 1.2 mg/kg tenían 13 veces más probabilidad de presentar síndrome de abstinencia (test de Fisher exacto $P=0.003$, OR 13.0) con una sensibilidad del 85% y especificidad del 70%, que es una dosis menor que las reportadas previamente en la literatura.⁸

Tobias JD 2000 realizó una revisión de la literatura reafirmando que tanto la tolerancia, la dependencia física así como la abstinencia pueden ocurrir posterior a la administración prolongada de cualquier medicamento utilizado para la sedación y analgesia en la población pediátrica en cuidados intensivos; y que se necesitan estrategias agresivas para tratar estos nuevos problemas en busca de no limitar el adecuado manejo de estos pacientes. Como base fundamental del manejo integral de estos pacientes se incluye una observación cuidadosa de signos y síntomas de abstinencia con el uso formal de escalas, una adecuada educación a los familiares, pacientes y personal de enfermería, la disminución progresiva y lenta de la administración endovenosa del medicamento y la rotación a otra vía de administración ya sea subcutánea u oral; en caso de haberse administrado una infusión de opioides en un tiempo menor a 5-7 días, ésta se puede disminuir de un 10 a un 15% cada 6 a 8 horas, y si se requiere un régimen más prolongado, la vía subcutánea puede eliminar la necesidad de un acceso venoso, o la rotación a medicamentos de larga acción por vía oral se pueden considerar entre los que se encuentran: MS contin (sulfato de morfina de liberación controlada), metadona, lorazepam y fenobarbital.¹⁰

Domínguez KD 2003 en una cohorte prospectiva de 19 neonatos que recibieron infusión continua de fentanilo, 10 neonatos (53%) presentaron síndrome de abstinencia recibiendo

una mayor dosis total de fentanilo (mediana 525 vs. 168 mcg/kg) y una mayor duración de la infusión (10 vs. 7 días) concluyendo que una dosis total de fentanilo ≥ 415 mcg/kg predice abstinencia con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 78% con una probabilidad 8 veces mayor de presentar abstinencia; así mismo, una duración ≥ 8 días implica una probabilidad 13 veces mayor de presentar abstinencia con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 67%. A pesar de estos resultados, este estudio no está exento de sesgos, el protocolo de destete no se encuentra estandarizado, el tamaño de muestra es pequeño al igual que en la mayoría de estudios similares y la administración concomitante de otros medicamentos sedantes (benzodiazepinas o hidrato de cloral) afectan la valoración subjetiva del síndrome de abstinencia.¹²

Fernández-Carrión F 2013 en un estudio de cohorte única retrospectiva en 48 pacientes pediátricos en un rango de edad de 15 días y 13 años que precisaron ventilación mecánica y recibieron sedoanalgesia en infusión continua con midazolam y fentanilo exclusivamente durante al menos 48 horas, encontró que los pacientes que presentan mayor probabilidad de síndrome de abstinencia son aquellos con dosis acumulada de fentanilo de 490 mcg/kg, duración de infusión de fentanilo o midazolam de 5.75 días y una dosis acumulada de midazolam de 40 mg/kg.¹³

Anand KJS 2013 realizó un estudio prospectivo observacional en 419 pacientes menores de 18 años incluyendo 42 neonatos, y encontró que la exposición prolongada a opioides se asocia con la duplicación de la dosis. Los pacientes que reciben dosis iniciales bajas tienen mayor probabilidad de presentar tolerancia a opioides comparado con aquellos que reciben dosis altas, esto debido a una analgesia inicial inadecuada lo que implica posteriormente un requerimiento mayor de dosis para lograr un adecuado control del dolor. Además, el uso concomitante de benzodiazepinas y su impacto en la dosis de opioides aun se desconoce, sin embargo en animales se ha demostrado un aumento de los requerimientos analgésicos y promueve la tolerancia aguda a opioides. Como limitante no todos los resultados pueden ser extrapolados a la población neonatal por la diferencia en la farmacocinética entre neonatos y niños.²

Hasta el momento se han desarrollado estrategias para prevenir la tolerancia y la abstinencia a opioides en busca de bloquear los mecanismos moleculares que llevan a esto, sin embargo no se ha probado sistemáticamente en neonatos críticamente enfermos y su uso aún es experimental. Entre estas terapias se encuentran: infusión concomitante de morfina y bajas dosis de antagonistas NMDA (ketamina 0.2-0.5 mg/kg/hora); infusión de morfina o fentanilo con dosis muy bajas de naloxona (0.1-0.5 mcg/kg/hora); antagonistas NMDA no competitivos como la metadona y ketobemidona; uso de inhibidores de la óxido nítrico sintasa; protocolos de sedación controlados por enfermería; administración epidural de opioides en la población postquirúrgica; rotación secuencial de agentes analgésicos.⁴

En la actualidad, basado en lo reportado en la literatura se recomienda el tratamiento de manera agresiva y urgente para evitar las consecuencias fisiológicas deletéreas, disminuir la severidad de los síntomas para que sean tolerables, permitir el sueño y la alimentación en el neonato y disminuir la agitación causada por la intervención médica.⁴ No existe un

protocolo de disminución gradual de opioides que tenga mejor evidencia clínica en disminuir la presentación del síndrome de abstinencia o que haya sido aceptado universalmente.¹³

Recientemente la Academia Americana de Pediatría publicó una actualización acerca de la presentación clínica de los neonatos con exposición intrauterina a ciertos fármacos y las opciones terapéuticas para el manejo de la abstinencia, así mismo dando a conocer los diferentes abordajes basados en la evidencia para el manejo de los neonatos hospitalizados que requieren la suspensión de medicamentos analgésicos o sedantes.⁷ Existen varios reportes en la literatura de diferentes protocolos para lograr la disminución progresiva de opioides.

Tobias JD fue uno de los pioneros en la descripción de protocolos de destete con el uso de metadona enteral en 1990. El uso de metadona está basado en su biodisponibilidad oral (70 – 100%) y su vida media prolongada (19 – 41 horas) lo que permite espaciar los intervalos de administración. Tobias reportó el manejo con metadona a 0.1 mg/kg vía oral cada 12 horas en 3 pacientes sintomáticos que habían sido expuestos a una infusión o bolos de opioides durante más de 7 semanas, asociado a una disminución de la dosis de un 10 a un 20% semanalmente obteniendo una suspensión exitosa en 4 a 6 semanas.^{7,14}

Carr and Todres en 1994 también reportaron exitosamente un protocolo de disminución progresiva de opioides sin embargo requiere de 2 a 3 semanas hasta la suspensión completa.^{7,15}

En el 2000 Robertson publicó un protocolo establecido en 10 pacientes entre 6 meses y 18 años que recibieron opioides por más de 7 días (7 – 53 días) y a los cuales les determinó una cantidad de metadona equipotente a la dosis diaria de morfina y fentanilo que recibían. Los resultados se compararon con pacientes que también habían sido tratados con metadona pero sin un protocolo estándar. La suspensión de los opioides se logró en una mediana de 9 días (5 – 10 días) que fue significativamente menor que 20 días (9 – 31 días) en los niños no protocolizados.^{7,16}

Meyer y Berens en el 2001 describieron un protocolo para 29 pacientes (entre 1 y 20 años) definiendo abstinencia ante la observación de 3 puntajes consecutivos ≥ 8 en la escala de Finnegan obtenidos en un intervalo de 2 horas. La dosis diaria de fentanilo de las últimas 24 a 48 horas antes de la suspensión del opioide fue utilizada para calcular una dosis equipotente de morfina. Se administró morfina en bolos cada 4 horas hasta lograr un puntaje < 8 en las siguientes 12 a 24 horas. Posteriormente se calculó una dosis de metadona equipotente a la dosis de morfina efectiva la cual se administró cada 12 horas para un total de 3 dosis y se espació el intervalo a cada 24 horas con una disminución progresiva de 10% al día hasta suspender. De los 29 pacientes, 25 completaron este esquema durante 10 días, 3 requirieron 21 días y 1 paciente falleció de sepsis.¹⁷ En el 2006 en un estudio subsecuente en 37 pacientes que recibieron fentanilo, obtuvieron un destete exitoso con 5 días de metadona y se permitió el manejo con lorazepam en 17 pacientes.^{7,18}

Suresh S y Anand KJS 2001 proponen la disminución gradual de aproximadamente el 10% de la dosis en un periodo de tiempo y el inicio de metadona durante el destete, no obstante existen pocos datos acerca de la farmacocinética de la metadona en neonatos y su uso se ha extrapolado de estudios en niños mayores. Recomiendan un bolo inicial de metadona de 200 mcg/kg, a las 4 horas un nuevo bolo con igual dosis y posteriormente cada 8 horas 25-50-75 mcg/kg según el grado de la sintomatología ya sea leve, moderada o severa. ⁴

Suarez A 2010 realizó un estudio retrospectivo en el St. Joseph's Health Care London describiendo la experiencia de la UCIN de este hospital, en el cual 65 neonatos recibieron morfina o fentanilo tanto en bolos como en infusión para sedoanalgesia no quirúrgica, dolor postoperatorio y dolor por procedimientos. En estos pacientes siguieron un protocolo de disminución de infusión de opioide sin medir objetivamente signos y síntomas de abstinencia. Para la infusión de morfina disminuyeron la dosis en un 10% por día hasta 1-2 mcg/kg/hora y descontinuaron; para el fentanilo también disminuyeron la dosis 10% por día hasta 1 mcg/kg/hora y posteriormente 1 mcg/kg/hora cada 4 horas por 24 horas, luego espaciaron el intervalo a cada 6, 8 y 12 horas cada una durante 24 horas hasta descontinuar. ¹⁹

Wolf AR y Jackman L 2010 en una revisión de analgesia y sedación posterior a cirugía cardíaca pediátrica consideran que los pacientes en mayor riesgo de tolerancia y posteriormente abstinencia son aquellos con falla cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar o de la vía aérea y sepsis por lo que recomiendan limitar la infusión de midazolam a 100 mcg/kg/hora, disminuir la dosis en un 25 – 50% al día si se administran opioides en un tiempo menor a 7 días y en caso de administrarse por más de 7 días disminuir la dosis 20% las primeras 24 horas y luego 10% cada 12 horas hasta suspender. ²⁰

Hasta el momento existe dificultad en la aplicación de rutina de protocolos de disminución progresiva de opioides, la mayoría de estudios publicados se han realizado en unidades de cuidados intensivos pediátricos no neonatales con tamaños de muestra pequeños y con administración concomitante de benzodiazepinas. Además, la escala de Finnegan es un instrumento que fue validado en otro escenario y puede subestimar los signos y síntomas en el síndrome de abstinencia adquirido o iatrogénico. Así mismo, no existe un protocolo óptimo farmacológico para la prevención y tratamiento de este síndrome y aún son necesarios estudios comparativos de seguridad y eficacia. Sin embargo, debido a que muchos neonatos críticamente enfermos requieren el uso prolongado de opioides y benzodiazepinas, la mayoría de autores recomiendan que cada UCIN establezca un umbral de dosis acumulada por encima de la cual exista una probabilidad de presentar síndrome de abstinencia y justifique el inicio de un protocolo de destete; aquellos pacientes con una dosis acumulada menor a este umbral establecido pueden iniciar la disminución de la dosis más rápidamente en un periodo de 24 a 48 horas; utilizar un protocolo de rescate para aquellos que presenten signos y síntomas de abstinencia y en la medida de lo posible rotar el opioide a metadona oral; en caso de administración concomitante de benzodiazepinas iniciar manejo con lorazepam oral; escoger una herramienta de valoración del síndrome de abstinencia y entrenar al personal de UCIN para minimizar la variabilidad en el puntaje; retrasar el alta hospitalaria hasta que el paciente este libre de signos y síntomas de

abstinencia y vigilar 24 a 48 horas posterior a la suspensión de la sedoanalgesia; hasta la fecha no existen estudios clínicos que soporten el inicio de clonidina, hidrato de cloral o dosis bajas intravenosas de naloxona para el manejo concomitante del síndrome de abstinencia adquirido por lo que su uso debe ser bajo un adecuado juicio clínico.⁷

4. Planteamiento del problema

La UCIN del INP recibe aproximadamente 10 neonatos al mes que requieren ventilación mecánica tanto por requerimientos postoperatorios (principalmente posterior a cirugías para corrección de anomalías congénitas) como por complicaciones médicas de patologías de alta prevalencia en esta población. La ventilación mecánica es un procedimiento invasivo que requiere una adecuada sedación y analgesia para garantizar un adecuado acople al soporte ventilatorio y mitigar el dolor que este conlleva. La mayoría de estos pacientes, en las primeras horas de inicio de la ventilación mecánica, reciben infusiones de opioides, benzodiazepinas y en ocasiones de relajantes neuromusculares tales como fentanilo, buprenorfina, midazolam y/o rocuronio. Sin embargo, una vez inicia la resolución de la enfermedad es necesaria la disminución progresiva de estos medicamentos con el fin de disminuir la dependencia física manifestada con signos y síntomas de abstinencia.

La incidencia de síndrome de abstinencia por opioides reportada en la literatura oscila en un 57% incluyendo neonatos y niños mayores, y aquellos neonatos que requieren cuidados intensivos prolongados para el manejo de falla respiratoria o que requieren terapia ECMO son los más susceptibles de presentarlo. Existen múltiples escalas para la evaluación de este síndrome. La escala modificada de Finnegan es una de las más aceptadas mundialmente, sin embargo su mayor desventaja es que ha sido validada únicamente en neonatos a término que presentaron síndrome de abstinencia secundario a exposición in-útero de opioides, por lo que puede subestimar la sintomatología tanto en neonatos pretérmino como en aquellos con síndrome de abstinencia adquirido o iatrogénico. Es evidente que nuestros pacientes presentan signos y síntomas similares a los descritos en la escala de Finnegan, y en ocasiones pueden no estar relacionados con la administración de estos medicamentos, pero hasta que no se realice una búsqueda activa y detallada de los mismos para evaluar si se asocian o no a síndrome de abstinencia no podemos establecer esquemas de prevención y tratamiento y seguirá siendo un problema subdiagnosticado.

Actualmente se evalúa el dolor con la escala COVERS que determina si es necesario el tratamiento sedoanalgésico o si se requiere suspensión del mismo, así como si se instauran medidas de alivio o si se requieren medidas de confort y analgesia. No obstante, hasta el momento en nuestra UCIN no se ha establecido un protocolo de descenso de las dosis de estos medicamentos a causa de que aún es un debate en la práctica clínica y ningún protocolo ha sido validado universalmente. Una de las mayores limitantes es que en los últimos años la mayoría de estudios de incidencia de síndrome de abstinencia y de protocolos de disminución de dosis de opioides hasta su suspensión se han realizado en lactantes, niños y adolescentes por lo que existe poca evidencia en la población neonatal y se sabe que existen notorias diferencias en la farmacocinética y la farmacodinamia. Igualmente, en las revisiones de tema y estudios clínicos publicados, existe una

heterogeneidad en el manejo del síndrome de abstinencia y la pertinencia del manejo coadyuvante con otros medicamentos del tipo antagonistas NMDA, agonistas alfa 2, incluso opioides como metadona, morfina o buprenorfina, y/o benzodiazepinas. Es decir que hasta el momento es necesario la realización de estudios de seguridad y eficacia de diferentes protocolos para normar conductas en cada una de las unidades de terapia intensiva neonatal.

Recientemente, en la revisión de Abstinencia farmacológica en neonatos de la Academia Americana de Pediatría publicada en el 2012 recomiendan como primera pauta ante esta problemática que cada UCIN establezca un umbral de dosis acumulada de opioides por encima del cual se espere que la dependencia medicamentosa ocurra y justifique el inicio anticipado de un protocolo de descenso de la infusión continua.

5. Justificación

El síndrome de abstinencia es un síndrome prevenible utilizando un seguimiento continuo del dolor del paciente, del manejo de analgésicos y sedantes y de la detección de síntomas y signos de abstinencia una vez se inicia un protocolo de descenso de estas infusiones. Para el seguimiento de la sedación y analgesia de los neonatos en la UCIN es importante utilizar escalas unificadas que objetivicen las manifestaciones tanto de dolor y alivio del mismo, como de la presencia de abstinencia posterior al manejo instaurado. En nuestra UCIN utilizamos la escala COVERS para la valoración del dolor, única escala hasta el momento validada para su uso en neonatos y lactantes sin importar su edad o estado fisiológico, pero hasta el momento no se realiza la detección activa de síndrome de abstinencia mediante el uso de la escala modificada de Finnegan.

El determinar la incidencia de síndrome de abstinencia así como los factores de riesgo durante la estancia en la UCIN permite establecer un modelo de disminución progresivo de infusiones prolongadas de opioides así como un manejo objetivo de los signos y síntomas identificados implementando la Escala modificada de Finnegan para disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal asociada al uso de opioides. La detección temprana y el tratamiento de neonatos que presentan síndrome de abstinencia reduce significativamente la tasa de mortalidad así como la duración de la ventilación mecánica, los días de estancia hospitalaria y las extubaciones fallidas por efecto residual del opioide.

Nosotros esperamos encontrar en el INP una incidencia mayor a la reportada por no contar con un protocolo establecido de disminución progresiva de la dosis de fentanilo y ante la no disponibilidad de metadona y morfina como manejo coadyuvante para el destete, opioides utilizados en los múltiples protocolos referenciados en la literatura.

Resulta evidente que ante la gravedad de las complicaciones del síndrome de abstinencia y su alta incidencia de presentación es necesario la estratificación de los factores de riesgo asociados en nuestra población y la estructuración de guías para la prevención y el tratamiento del mismo.

6. Objetivo general

- Determinar la incidencia y los factores de riesgo para presentar síndrome de abstinencia por opioides en los neonatos críticamente enfermos bajo ventilación mecánica e infusión continua de fentanilo en la UCIN del INP

Objetivos secundarios:

- Describir las características demográficas de los neonatos que recibieron infusión continua de fentanilo.
- Describir los síntomas mas frecuentes de abstinencia por fentanilo en infusión continua.
- Determinar el tiempo del inicio de ocurrencia de los síntomas en los neonatos que presentaron abstinencia.
- Establecer el nivel de asociación entre las variables planteadas en el estudio y la presencia de síndrome de abstinencia

7. Metodología

Diseño del estudio: Estudio de cohorte observacional descriptivo

Intervención: Observacional. No hay intervención.

Propósito: Descriptivo

Seguimiento: Longitudinal

Dirección: Prospectivo

Población de referencia: Neonatos que requieran sedación con opioides durante ventilación mecánica

Población blanco: Neonatos de ambos sexos que ingresen a la UCIN que requieran ventilación mecánica y sedación en México

Población Elegible: Neonatos que ingresan a la UCIN del Instituto Nacional de Pediatría con requerimiento de ventilación mecánica y sedación con opioides

Tamaño de muestra

8. Criterios de Selección

Criterios de inclusión

Neonatos

Que requieran ventilación mecánica a través de tubo orotraqueal o traqueostomía

Que reciban infusión continua de fentanilo por más de 24 horas

Que tengan completamente diligenciado el consentimiento informado

Criterios de exclusión

Neonatos que requieran infusión concomitante de otro opioide diferente al fentanilo para sedación y analgesia

Neonatos en quienes el probable diagnóstico de síndrome de abstinencia corresponda a otra patología (hijos de madres adictas a sustancias psicoactivas)

Pacientes con diagnóstico anterior de síndrome de abstinencia por opioides

Pacientes que reciben benzodiacepinas concomitantemente en infusión

Pacientes con patología neurológica con encefalopatía

Pacientes que reingresen a la UCIN y hayan recibido infusión continua de opioides

Pacientes con hernia diafragmática y miopatías

Criterios de Eliminación

Fallecimiento del paciente

Traslado a otra UCIN mientras recibían sedación

Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero cuyo formato de recolección de datos se encuentre incompleto o incorrectamente diligenciado dificultando la extracción de datos

9. Tamaño de la muestra

La UCIN del INP recibe aproximadamente 10 neonatos al mes que requieren ventilación mecánica y necesitarán sedación con opioides incluido el fentanilo. Se considera que durante un año ingresan a la UCIN todo el espectro de pacientes que requieren dichas intervenciones. Con el fin de lograr una muestra representativa de la población y una estimación más precisa de la incidencia, se incluirán todos los pacientes que ingresen a la UCIN durante un periodo de seguimiento de 12 meses.

10. Variables

Variables descriptivas

Edad gestacional por método de capurro, sexo, puntaje APGAR, peso al nacer, talla al nacer, vía de nacimiento (parto ó cesárea), motivo de ingreso (por sistemas), tipo de cirugía (por especialidad) en caso de requerimiento de ventilación mecánica en el postoperatorio inmediato.

Medición de resultados

Se analizarán las siguientes medidas: dosis total de fentanilo, duración de la infusión, velocidad máxima de la infusión de fentanilo, duración ventilación mecánica, administración conjunta o no de relajantes musculares, suspensión abrupta de la infusión. Se tendrá en cuenta la escala de dolor COVERS. Su resultado determina si es necesario el tratamiento sedoanalgésico o requiere suspensión del mismo, si se instituyen medidas de alivio o si requiere medidas de confort y analgesia. Para evaluar si los pacientes presentan abstinencia al uso de fentanilo se utilizará la Escala modificada de Finnegan considerando la presencia del mismo con una puntuación igual o superior a 8 puntos.

Matriz de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad gestacional	Duración de la existencia de un sujeto medida en unidades de tiempo	Tiempo en semanas de acuerdo a la escala de Capurro	Continua, por semanas
Sexo	Género del sujeto	Femenino o Masculino	Nominal, dicotómica
Talla al nacer	Cuantificación de la estatura de un sujeto en medida de longitud	Cuantificación de la estatura de un sujeto en centímetros	Continua, por centímetros
Peso al nacer	Cuantificación de la masa de un sujeto en gravedad terrestre	Peso de un sujeto en gramos	Continua, en gramos
Puntaje APGAR	Puntaje de apreciación de la vitalidad de un recién nacido en base al color, esfuerzo respiratorio, tono, irritabilidad refleja y frecuencia cardíaca	Resultado obtenido tras la evaluación del recién nacido	Ordinal
Vía de nacimiento	Vía de resolución del embarazo	Vaginal o Cesárea	Nominal, dicotómica
Motivo de ingreso	Nombre del diagnóstico principal que amerita la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (por sistemas)	Diagnóstico principal del neonato (por sistemas)	Nominal
Tipo de cirugía	Nombre de la especialidad quirúrgica que realizó el procedimiento	Especialidad quirúrgica	Nominal

Dosis total de fentanilo	Dosis de opioide para sedación y analgesia durante ventilación mecánica	Cuantificación por dosis total (expresada en mcg/kg)	Continua
Duración de la infusión de fentanilo	Duración de la utilización del opioide en unidades de tiempo	Tiempo de uso expresado en horas y minutos	Continua
Velocidad máxima de la infusión de fentanilo	Velocidad máxima de fentanilo requerida durante la ventilación mecánica	Cuantificación de la velocidad máxima de infusión (expresada en mcg/kg/min)	Continua
Duración ventilación mecánica	Duración del requerimiento de soporte ventilatorio	Tiempo de uso expresado en horas y minutos	Continua
Uso de relajantes neuromusculares	Medicamento que reduce la contractilidad muscular	Uso o no de relajante neuromuscular	Nominal, dicotómica
Escala COVERS	Escala internacional para valoración del dolor en neonatos	Cuantificación mediante una escala para la evaluación del dolor por puntaje numérico	Ordinal
Suspensión abrupta de la infusión	Suspensión no gradual del medicamento posterior a infusión continua	Suspensión abrupta o no	Nominal, dicotómica
Abstinencia por escala modificada de Finnegan	Escala internacional modificada por Yoon JJ para el diagnóstico de síndrome de abstinencia	Diagnóstico de síndrome de abstinencia por puntaje numérico ≥ 8	Nominal, dicotómica

11. Fuentes de información y técnica de recolección.

Como fuente primaria se tomará el expediente clínico del paciente, el registro de la escala de dolor COVERS, el registro de la Escala de Finnegan y el registro de enfermería de cuidados intensivos neonatales.

Para la recolección de datos se llenará un formato enfocado en las variables de interés y será llenado por los médicos tratantes, residentes de subespecialidad en Neonatología,

residentes rotantes de Pediatría, residentes rotantes de Anestesiología Pediátrica y personal de enfermería de la UCIN.

El personal de enfermería registrará la hora de inicio de la infusión de fentanilo y datos adicionales acerca de esta (concentración y dilución de la mezcla, requerimiento de bolo al inicio de la infusión y cantidad, tasa de infusión, mililitros administrados de la mezcla en las últimas 24 horas y velocidad de infusión) y notificará al médico tratante o médico de guardia cuando cumpla 24 horas de infusión para evaluar si cumple con los criterios de inclusión.

La primera valoración de la escala modificada de Finnegan se realizará una vez el paciente cumpla con los criterios de inclusión y además se registre el primer descenso de la velocidad de infusión del fentanilo. A partir de este momento se realizará cada 4 horas durante la duración de infusión de fentanilo y hasta 48 horas posterior a la suspensión de la infusión. Si el puntaje es ≥ 8 en cualquier intervalo de tiempo la evaluación se hará cada 2 horas durante 24 horas a partir de la hora del diagnóstico. Si durante la evaluación cada 2 horas posterior al diagnóstico el puntaje es ≤ 7 , se iniciará nuevamente la evaluación cada 4 horas.

En pacientes sin soporte ventilatorio (extubados) en protocolo de descenso de infusión continua de fentanilo:

- La evaluación se realizará 30 minutos a 1 hora después de comer y antes de que se duerma. Si es necesario se debe despertar al neonato para evaluar reflejos y comportamiento, pero si se requiere despertarlo la disminución del sueño después de esta valoración no será anotada.
- Si el neonato se encuentra llorando debe tranquilizarse y calmarse para valorar el tono muscular, el reflejo de moro y la frecuencia respiratoria.

El médico tratante tendrá a su disposición los resultados de la Escala de Finnegan durante la duración del estudio. Será él quien determine la conducta a seguir según la evolución del paciente. No se realizará ninguna intervención por tratarse de un estudio observacional.

12. Análisis estadístico e interpretación de los datos

Para el análisis se elaborará una base de datos en Microsoft Office Excel y se utilizará el programa estadístico STATA 12. Para el análisis de los resultados se tendrá en cuenta un valor de p que represente significancia estadística menor de 0.05. Las variables que den un valor de p exactamente igual a 0.05 se interpretarán como no significativas.

Se realizará estadística descriptiva para variables clínicas y demográficas. Frecuencia y/o proporciones para variables nominales u ordinales. Promedio y desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana; mediana con valores mínimos y máximos cuando no tenga esta distribución.

La comparación entre las variables demográficas, dosis total de fentanilo, velocidad máxima de la infusión de fentanilo entre los pacientes con y sin presencia de síndrome de

abstinencia se realizará a través de un análisis multivariado con un modelo de regresión lineal. Se estimará el riesgo relativo (RR).

Se construirán curvas ROC (receiver operator characteristic) para identificar los valores umbrales de dosis total de fentanilo y duración de la infusión que predicen abstinencia con alta sensibilidad y especificidad.

13. Aspectos éticos

Este estudio se realizará teniendo en cuenta los aspectos éticos que norman la investigación en seres humanos reglamentados por la Ley General de Salud en el Título Segundo Capítulo I Artículo 17 Sección II Investigación con riesgo mínimo, y por el Informe Belmont Artículos 21 y 22 Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. El estudio es observacional y no implica intervenciones. Se mantendrá completa confidencialidad de los participantes del estudio, al igual que la privacidad y el anonimato. Por tratarse de un neonato, se requiere el consentimiento de los padres.

14. Cronograma de actividades

A continuación se presenta el cronograma relacionado con las diferentes fases del estudio.

	MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Actividad																				
Revisión de la literatura		X					X						X							X
Organización logística y administrativa (Aprobación por la comisión de Investigación)		X	X	X																
Entrenamiento a colaboradores					X															
Creación y programación de archivos					X															
Recolección de datos						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Cierre de fase de recolección																	X			
Verificación de información																			X	
Análisis estadístico de datos																			X	
Generación conclusiones / informe final																				X
Publicaciones de resultados																				X

15. Presupuesto

Para la realización de este estudio no se utilizarán recursos diferentes a los que se utilizan rutinariamente en el manejo de estos pacientes, por lo tanto no requiere ningún tipo de financiación ni patrocinio; adicionalmente no existen efectos adversos específicos que

puedan generar costos adicionales a los pacientes. El único costo calculado es el referente a las copias del formato de recolección de datos el cual será asumido por los investigadores.

16. Referencias bibliográficas

1. Mcpherson C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17 (4): 351-64. [doi:10.5863/1551-6776-17.4.351](https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.4.351) - [Free text at pubmed](#) - [Pubmed citation](#)
2. Anand KJ, Clark AE, Willson DF et-al. Opioid analgesia in mechanically ventilated children: results from the multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14 (1): 27-36. [doi:10.1097/PCC.0b013e318253c80e](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318253c80e) - [Free text at pubmed](#) - [Pubmed citation](#)
3. Bellù R, De waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1): CD004212. [doi:10.1002/14651858.CD004212.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004212.pub3) - [Pubmed citation](#)
4. Suresh S, Anand KJ. Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatr Anaesth.* 2001;11 (5): 511-21. [Paediatr Anaesth \(link\)](#) - [Pubmed citation](#)
5. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ et-al. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology.* 1990;73 (6): 1136-40. [Anesthesiology \(link\)](#) - [Pubmed citation](#)
6. Hand IL, Noble L, Geiss D et-al. COVERS Neonatal Pain Scale: Development and Validation. *Int J Pediatr.* 2010;2010 : 496719. [doi:10.1155/2010/496719](https://doi.org/10.1155/2010/496719) - [Free text at pubmed](#) - [Pubmed citation](#)
7. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 2012;129 (2): e540-60. [doi:10.1542/peds.2011-3212](https://doi.org/10.1542/peds.2011-3212) - [Pubmed citation](#).
8. Franck LS, Vilardi J, Durand D et-al. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am. J. Crit. Care.* 1998;7 (5): 364-9. - [Pubmed citation](#)
9. Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE et-al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis.* 1975;2 (1-2): 141-58. - [Pubmed citation](#)
10. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2000;28 (6): 2122-32. [Crit. Care Med. \(link\)](#) - [Pubmed citation](#)
11. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusión. *Crit. Care Med.* 1994;22 (5): 763-7. - [Pubmed citation](#)
12. Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW et-al. Opioid withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacother.* 2003;37 (4): 473-7. - [Pubmed citation](#)
13. Fernández-carrión F, Gaboli M, González-celador R et-al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. incidence and risk factors. *Med Intensiva.* 2013;37 (2): 67-74. [doi:10.1016/j.medin.2012.02.009](https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.02.009) - [Pubmed citation](#)
14. Tobias JD, Schleien CL, Haun SE. Methadone as treatment for iatrogenic narcotic dependency in pediatric intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 1990;18 (11): 1292-3. - [Pubmed citation](#)
15. Carr DB, Todres ID. Fentanyl infusión and weaning in the pediatric intensive care unit: toward science-based practice. *Crit. Care Med.* 1994;22 (5): 725-7. - [Pubmed citation](#)

16. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD et-al. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1 (2): 119-23. [Pediatr Crit Care Med \(link\)](#) - [Pubmed citation](#)
17. 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. [Pediatr Crit Care Med \(link\)](#) - [Pubmed citation](#)
18. Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA et-al. A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth. Analg*. 2006;102 (4): 1045-50. [doi:10.1213/01.ane.0000202395.94542.3e](#) - [Pubmed citation](#)
19. Suarez A, Knoppert DC, Lee DS et-al. Opioid infusions in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15 (2): 142-6. - [Free text at pubmed](#) - [Pubmed citation](#)
20. Wolf AR, Jackman L. Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2011;21 (5): 567-76. [doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03460.x](#) - [Pubmed citation](#)

17. Anexo 1

Carta de Consentimiento informado

18. Anexo 2

Hoja de recolección de datos

19. Anexo 3

Escala de Finnegan

20. Anexo 4

Escala de dolor para neonatos COVERS



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: Incidencia de Síndrome de Abstinencia por infusión continua de fentanilo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Instituto Nacional de Pediatría



Se invita a su hijo(a) a participar en este estudio de investigación porque durante la hospitalización ha requerido la administración de un medicamento para la sedación y el manejo del dolor durante el soporte de la ventilación llamado **fentanilo**. Por ser un recién nacido, es necesario que usted como familiar decida si participará o no en el estudio. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

- **¿Para que se efectúa este estudio?** El conocer si su hijo(a) presenta algún signo o síntoma al suspender el medicamento que se le está administrando nos permitirá detectar si presenta o no síndrome de abstinencia, y en un futuro otros pacientes pueden beneficiarse del conocimiento obtenido. Este síndrome se presenta en aproximadamente el 57% de los recién nacidos que reciben fentanilo cuando se les suspende, y se manifiesta con aumento de la irritabilidad y el llanto, temblores en el cuerpo o convulsiones, dificultad para respirar, problemas para dormir, diarrea o vómitos, fiebre y sudor, coloración dispareja de la piel, mala alimentación y problemas para succionar. Los estudios han demostrado que al detectar el síndrome de abstinencia tempranamente se disminuye la mortalidad así como la duración del soporte de la ventilación y los días de hospitalización.

- **¿En que consiste el estudio?** Durante la infusión del medicamento que recibe su hijo(a) y hasta 48 horas después de la suspensión del mismo se le realizará una valoración mediante una escala llamada Escala de Finnegan para reconocer signos y síntomas de síndrome de abstinencia. No se realizará ninguna manipulación en el manejo que está recibiendo su hijo(a), sólo estaremos observando su comportamiento.

- **¿Quiénes pueden participar en el estudio?** Aquellos recién nacidos que requieren soporte de la ventilación y reciben el medicamento por más de 24 horas.

- **¿Quiénes no deben participar en el estudio?** Como solo observaremos al recién nacido, todos pueden participar en el estudio, sin embargo los investigadores antes de iniciar la recolección de los datos hemos establecido algunos criterios para seleccionar a los pacientes como su hijo(a). Los pacientes que no harán parte del estudio son aquellos recién nacidos que reciben otro medicamento diferente al fentanilo para el manejo del dolor y la

sedación, hijos de madres adictas a drogas ilegales o de madres que abusan de medicamentos recetados, recién nacidos que ya habían presentado este síndrome antes de ingresarse a esta unidad y aquellos recién nacidos que sufren de enfermedades neurológicas, musculares y una enfermedad conocida como hernia diafragmática.

- **¿Qué se me pedirá (se le pedirá a su hijo) que haga?** No se les pedirá ni a usted ni a su hijo(a) que hagan algo durante el estudio.

- **¿Quién sufragará los gastos del estudio?** Este tipo de investigación no requiere de ningún gasto. Los gastos de la papelería para la recolección de los datos serán asumidos por el investigador.

- **¿Qué efectos indeseables pueden pasarme (pasar a su hijo) al participar en el estudio?** Al no hacer ninguna intervención en su hijo no existe ningún efecto indeseable al participar en el estudio.

- **¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?**

Dra. Lina Sarmiento Residente 5° año Anestesiología Pediátrica Teléfono 5544906442 en caso de que tenga dudas o preguntas sobre el estudio.

Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de Ética Teléfono 10840900 ext. 1581 en caso de que tenga dudas o preguntas sobre los derechos del participante.

- **¿Puedo negarme a participar en este estudio y se me puede pedir que abandone el estudio?** Su decisión de permitir que su hijo(a) participe en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted o su hijo(a) en caso de no aceptar la invitación, su médico continuará con el manejo habitual para su hijo(a). **Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee pudiendo informar o no las razones de su decisión la cual será respetada en su integridad.**

- **¿Puedo conocer los resultados del estudio?** Una vez termine el estudio y se realice el análisis de los datos obtenidos los resultados serán de conocimiento público. Durante el tiempo del estudio no se podrán obtener conclusiones al ser necesario la evaluación de un número determinado de pacientes. Los datos personales solo serán de conocimiento por parte de los investigadores o el personal de salud que el investigador considere necesario, de esta manera se garantiza la confidencialidad. La publicación que se genera no va a incluir el nombre del paciente.

- Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.

Nombre del niño(a)

Nombre y firma del Padre

Fecha

Teléfono de contacto

Nombre y firma de la Madre o Tutor

Fecha

Teléfono de contacto

Nombre y firma de la persona que conduce
la revisión del Consentimiento

Fecha

Nombre y firma de Testigo Número 1
(Es conveniente que anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Fecha

Nombre y firma de Testigo Número 2
(Es conveniente que anote su dirección)

Relación que tiene con el voluntario

Fecha

Anexo 2

Fecha: día / mes / año



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



TÍTULO: Incidencia de Síndrome de Abstinencia por infusión continua de fentanilo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Instituto Nacional de Pediatría

Datos generales

Nombre: _____ Primer Apellido: _____ Segundo Apellido: _____

Nº expediente: _____ Sexo: F M Fecha de Nacimiento: día / mes / año Edad gestacional por capurro (semanas): _____

Diagnóstico principal: _____

Fecha de ingreso a UCIN: día / mes / año

Motivo de ingreso a UCIN (por sistemas): Neurológico Cardiovascular Pulmonar Gastrohepático Genitourinario

Traumatológico Endocrino Inmunológico Infeccioso Hematológico Alteraciones craneofaciales

Músculo esquelético Otros, especifique cual: _____

Peso ingreso a UCIN: _____ gramos

En caso de realizarse cirugía:

Nombre de la cirugía: _____

Tipo de cirugía (especialidad quirúrgica que realizó el procedimiento): _____ Fecha de cirugía: día / mes / año

Antecedentes perinatales:

Edad gestacional (semanas): _____ Vía de nacimiento: Vaginal Cesárea Talla al nacer: _____ cm Peso al nacer: _____ gramos

Puntaje APGAR: _____

Inicio infusión de Fentanilo:

Fecha de inicio infusión: día / mes / año Hora de inicio: ____ : ____ am pm

Completó las 24 horas de infusión: día / mes / año Hora: ____ : ____ am pm

Edad (días) al momento del inicio del fentanilo _____ Peso para cálculo de infusión inicial: _____ gramos

¿Se administró bolo de fentanilo antes de iniciar la infusión? Sí No Cantidad _____ mcg Hora: ____ : ____ am pm

Mezcla:

_____ Concentración: _____ mcg/ml

Velocidad de inicio de infusión: _____ mcg/kg/min
 mcg/kg/hora
 ml/hora

Suspensión infusión de Fentanilo:

Fecha de inicio del descenso de la infusión: día / mes / año Hora: ____ : ____ am pm

Fecha de suspensión de la infusión: día / mes / año Hora de suspensión: ____ : ____ am pm

Se disminuyó progresivamente la infusión hasta suspender: Sí No

Mililitros totales administrados: _____ ml Dosis total : _____ mcg Duración de la infusión: _____ horas _____ minutos

Velocidad máxima de la infusión: _____ mcg/kg/min
 mcg/kg/hora
 ml/hora

Otros datos relevantes

Duración de la ventilación mecánica: _____ horas _____ minutos

Dispositivo de vía aérea durante la ventilación mecánica: Tubo orotraqueal Traqueostomía

Fecha de Intubación: día / mes / año Fecha de Extubación: día / mes / año

Uso de relajantes musculares: Sí No Cual? _____ Bolo Infusión Cantidad total: _____ mg

Uso de benzodiazepinas: Sí No Cual? _____ Bolo Infusión Cantidad total: _____ mg

Anexo 3

ESCALA DE PUNTUACIÓN DEL GRADO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL A OPIÁCEOS (modificada de Finnegan)	
A. Alteraciones del SNC	
Llanto agudo	2
Llanto continuo	3
Duerme < 1 hora después de comer	3
Duerme < 2 horas después de comer	2
Duerme < 3 horas después de comer	1
Reflejo de Moro aumentado	2
Reflejo de Moro marcadamente aumentado	3
Temblor ligero al ser molestado	1
Temblor moderado o grave al ser molestado	2
Temblor ligero espontáneamente	3
Temblor moderado o grave espontáneamente	4
Hipertonía muscular	2
Excoriaciones (mentón, rodillas, codos, pies, nariz)	1
Mioclonías	3
Convulsiones generalizadas	5
B. Alteraciones vegetativas y respiratorias	
Sudoración	1
Temperatura 37.2 - 38.3 °C	1
Temperatura ≥ 38.4 °C	2
Bostezos frecuentes (>3-4 veces/intervalo de evaluación)	1
Erupciones cutáneas maculares (moteado)	1
Obstrucción nasal	1
Estornudos frecuentes	1
Aleteo nasal	2
Frecuencia respiratoria > 60 por minuto	1
Frecuencia respiratoria > 60 por minuto y tiraje	2
C. Alteraciones gastrointestinales	
Succión con avidez	1
Rechazo del alimento (succión infrecuente/no coordinada)	2
Regurgitaciones (≥2 veces durante/después de comer)	2
Vómitos en proyectil	3
Deposiciones blandas	2
Deposiciones líquidas	3
Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. In: Nelson N, editor. Current therapy in neonatal-perinatal medicine. 2 ed. Ontario: BC Decker; 1990.	

Instrucciones para la evaluación

La primera valoración de la escala modificada de Finnegan se realizará una vez el paciente cumpla con los criterios de inclusión y además se registre el primer descenso de la velocidad de infusión del fentanilo. A partir de este momento se realizará cada 8 horas durante la duración de infusión de fentanilo y hasta 48 horas posterior a la suspensión de la infusión.

En pacientes sin soporte ventilatorio (extubados) en protocolo de descenso de infusión continua de fentanilo:

- La evaluación se realizará 30 minutos a 1 hora después de comer y antes de que se duerma. Si es necesario se debe despertar al neonato para evaluar reflejos y comportamiento, pero si se requiere despertarlo la disminución del sueño después de esta valoración no será anotada.
- Si el neonato se encuentra llorando debe tranquilizarse y calmarse para valorar el tono muscular, el reflejo de moro y la frecuencia respiratoria.

Signos y síntomas a evaluar:

- **Llanto:** 2 si es agudo durante la valoración ó 3 si es continuo.
- **Sueño:** Es una escala de aumento en la severidad y el neonato debe recibir un único puntaje de los 3 puntajes de severidad. Un neonato en alimentación cada 3 horas puede dormir máximo durante 2 horas y media. El puntaje debe ser 1 si duerme menos de 3 horas, 2 si es menor a 2 hora y 3 si no duerme entre las tomas.
- **Reflejo de Moro:** evalúe con un puntaje de 2 si el neonato presenta un temblor pronunciado de las manos el cual es simétrico e involuntario durante o al final del reflejo de moro. 3 si es repetitivo (clonus) en manos y brazos durante o después del inicio del reflejo.
- **Temblor:** Es una escala de aumento en la severidad y el neonato debe recibir un único puntaje de los 4 puntajes de severidad. Espontáneamente se refiere cuando el neonato está dormido o en reposo en la cuna.
- **Hipertonía muscular:** evalúe si existe un tono muscular anormal o excesivo, los músculos se tornan rígidos y muestra marcada resistencia a los movimientos pasivos.
- **Excoriaciones:** abrasiones en la piel que resultan de un roce constante sobre una superficie. Anote el puntaje solo cuando las excoriaciones aparecen por primera vez, aumentan o aparecen en una nueva área.
- **Mioclónías:** evalúe si el neonato presenta contracciones musculares involuntarias que son irregulares y abruptas (usualmente involucran un único grupo muscular).
- **Convulsiones generalizadas:** en el neonato las convulsiones generalizadas frecuentemente se refieren a convulsiones tónicas. Se manifiestan como una actividad generalizada que involucra extensiones tónicas de las extremidades, pero algunas veces se limitan a una o ambas extremidades de un lado. Movimientos inusuales de las extremidades pueden acompañar a las convulsiones. En las extremidades superiores se asemeja a "nadar o remar" y en las extremidades

inferiores a “pedalear”. Otros signos sutiles pueden incluir fijación de la mirada y movimientos rápidos de los ojos de manera involuntaria.

- **Sudoración:** anote el puntaje si la sudoración es espontánea y no se debe a altas temperaturas del ambiente o a exceso de ropa.
- **Hipertermia:** la temperatura debe tomarse en la axila. La febrícula (37.2 – 38.3 °C) es un indicador temprano de producción de calor por el aumento del tono muscular y el temblor.
- **Bostezos:** anote el puntaje si observa 3 bostezos durante el tiempo de la valoración.
- **Moteado:** anote si el neonato presenta áreas moteadas, áreas pálidas ó blancas en el tórax, brazos o piernas.
- **Obstrucción nasal:** anote el puntaje si el neonato se escucha congestionado. La rinorrea puede ser visible.
- **Estornudos:** anote el puntaje si observa 3 estornudos durante el tiempo de la valoración.
- **Aleteo nasal:** anote el puntaje solo si observa aleteo nasal repetitivo sin evidencia de enfermedad pulmonar o de la vía aérea
- **Frecuencia respiratoria:** se cuantifica durante 1 minuto. Una frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto sin evidencia de enfermedad pulmonar o de la vía aérea da un puntaje de 1. Si observa adicionalmente retracción de los músculos intercostales es 2.
- **Succión con avidez:** anote el puntaje si observa succión desorganizada e hiperactiva o intentos de succión de puños o pulgares.
- **Rechazo del alimento:** anote el puntaje si el neonato demuestra succión excesiva antes de la alimentación y durante la administración tiene pobre succión y toma pequeñas cantidad de leche materna o de fórmula, y/o demuestra un reflejo de succión no coordinado (dificultad en la succión y posterior deglución). Los prematuros pueden requerir alimentación por sonda y no debe valorarse este puntaje si es lo esperado para su edad gestacional.
- **Regurgitación:** anote el puntaje si observa al menos un episodio de regurgitación aún si el vómito está contenido en la boca.
- **Deposiciones blandas/líquidas:** anote el puntaje dependiendo de la consistencia de la deposición. Revise el pañal después de la valoración si la deposición no es aparente durante la misma.

Anexo 4

ESCALA DE DOLOR PARA NEONATOS COVERS

Instrucciones para la evaluación

El evaluador se debe colocar donde pueda observar claramente al pacientes

Frecuencia de la evaluación:

- Cuidados intensivos neonatales: dentro de la primera hora de ingreso y posteriormente cada 4 horas
- Después de cirugía: cada hora en las primeras 24 horas después de cirugía. Cada 4 horas hasta 48 horas después de la operación.

Repita a los 30 minutos después de la intervención (confort, analgesia, etc.)

Cada evaluación y acciones a tomar deben ser documentadas

	0	1	2
Llanto	No	Agudo o llanto visible	Inconsolable o difícil de consolar
Requerimiento de oxígeno	No Respiración normal o confortable	FiO2 < 30% Incremento < 20% Cambios en el patrón respiratorio	FiO2 > 30% Incremento > 20% Cambios muy significativos en el patrón respiratorio
Signos vitales	Frecuencia cardíaca y/o presión arterial en límites normales para la edad No apnea o bradicardia	Frecuencia cardíaca y/o presión arterial con incremento <20% de la basal Apneas o bradicardias presentes	Frecuencia cardíaca y/o presión arterial con incremento >20% de la basal Incremento en la frecuencia y severidad de apneas o bradicardias
Expresión	Normal o músculos faciales relajados	Muecas, pequeño abultamiento entre cejas, aprieta los ojos, surco nasolabial	Mueca, gruñido-gemido, moderado-severo abultamiento entre cejas, aprieta los ojos, surco nasolabial muy marcado
Descanso	Duerme el mayor tiempo	Se despierta a intervalos frecuentes, intranquilo	Despierta constantemente, aun cuando no este perturbado
Señales de	Relajado	Brazos/Piernas	Agitado, arqueado

peligro		flexionadas extendidas	o	
---------	--	---------------------------	---	--

Fecha	Hora	Resultado de valoración	Acciones a tomar	Medidas de confort	Nombre y clave quien realizó

Resultado 0 – 4: continuar tratamiento actual o considerar suspender analgesia

Resultado 5 – 8: instituir medidas de alivio

Resultado 9 o más: requieren medidas de confort y analgesia

Analgesia	Sedación	Parálisis	Medidas de confort	Acciones a tomar
Acetaminofén	Midazolam	Vecuronio	R: reposicionar al bebe	A: analgesia
Fentanilo		Pancuronio	C: confort, proporcionar contención y apoyo a las extremidades	C: medidas de confort
Ketorolaco		Rocuronio	D: disminución de estímulos ambientales (luz, ruido, actividades alrededor del neonato)	P: parálisis
Lidocaína			V: Calmar con la voz	S: sedación
Bupivacaína			S: succión no nutritiva	N: ninguna
			K: cargar con técnica canguro	
			L: lactancia	