

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO NEONATOLOGO

**“Factores de riesgo asociados al síndrome de abstinencia a opioides
iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal”**

Tesista: Joanna Alejandra Cardoso Biard

Residente de 2do año de la subespecialidad en Neonatología UMAE Hospital de
Pediatría CMNO

Director de tesis:

Dra. Ana Bertha Rodríguez López

Neonatóloga

Guadalajara, Jalisco Agosto del 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. Identificación De Los Autores.....	3
2. Glosario.....	4
3. Resumen.....	5
4. Marco Teórico.....	6
5. Antecedentes.....	23
6. Justificación.....	28
7. Planteamiento Del Problema.....	30
8. Pregunta De Investigación.....	30
9. Objetivos.....	31
10. Material y métodos.....	31
11. Criterios De Inclusión.....	31
12. Definición de Variables.....	32
13. Análisis Estadístico.....	37
14. Consideraciones Éticas.....	38
15. Recursos humanos, materiales y financieros.....	47
16. Resultados.....	41
17. Discusión.....	48
18. Conclusiones.....	52
19. Bibliografía.....	53
20. Anexos.....	56

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

TESISTA

Dra. Joanna Alejandra Cardoso Biard

Médico residente de Neonatología de segundo grado del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3338443726. Correo electrónico: joanca_02@hotmail.com.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Ana Bertha Rodríguez López

Médico Neonatólogo adscrito al servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social.

Maestra en Ciencias Médicas. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Tel. 3338443726 Correo electrónico: ana070670@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Doctor en ciencias médicas, Pediatra Neonatólogo. Director de Educación e Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social.

Investigador asociado C. Investigador nivel I Sistema Nacional de Investigadores CONACYT. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Tel. 3338443726 Correo electrónico: jcbarrera@hotmail.com

GLOSARIO

AMPc- Adenosín monofosfato cíclico

AAP- Academia Americana de Pediatría

GM1- Monosialotetrahexosilgangliósido

HIV- Hemorragia intraventricular

iNOS- Sintasa de óxido nítrico inducible

nNOS- Sintasa de óxido nítrico neuronal

M3G- Morfina 3- glucorónido

NMDA- N- metil D- aspartato

PKA- proteína quinasa A

SAOI- Síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico

SDG- Semanas de gestación

SOS- Observación de síndrome de abstinencia

UTIN- Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

WAT-1 – Withdrawal Assessment Tool

RESUMEN

Introducción: Durante su estancia en las Unidades de Terapia Intensiva, los recién nacidos en estado crítico se encuentran expuestos a la administración de opioides y benzodiazepinas para efectos sedantes y analgésicos para reducir dolor, ansiedad, estrés, facilitar ventilación y evitar complicaciones secundarias. El síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico denomina al síndrome clínico que experimenta un recién nacido posterior al retiro de los mismos posterior a un período prolongado. La literatura reporta que los factores de riesgo que lo condicionan son la administración de opioides sintéticos, tiempo de administración mayor a 7 días y dosis acumulativa de fentanil mayor de 300mcg/kg/día. Las manifestaciones clínicas se presentan a partir de 72hr del retiro como: excitabilidad neurológica, disfunción gastrointestinal, signos autonómicos, anomalías endocrinas y alteraciones en el sueño y el diagnóstico se realiza aplicando la escala de Finnegan y con un puntaje mayor a 8pts se debe iniciar tratamiento

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados al síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles prospectivo en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO. Se incluyeron los recién nacidos ingresados a UTIN que ameritaran la administración de opioide por mínimo 7 días. El diagnóstico de SA se realizó a través del uso de la escala de Finnegan y los pacientes fueron divididos en dos grupos, con y sin síndrome de abstinencia.. Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes y medianas y rangos. Inferencial con Chi cuadrada y U de mann Whitney. Asociación con Razón de Momios (OR). Paquete estadístico SPSS 23.0.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Grupo casos n=18 (45%), Controles n=22 (55%). **Se observó el síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico en el 45% de los casos. (18/40).** El opioide asociado el desarrollo del SAOI fue fentanil en el 44% ($p<0.045$) y morfina en el 33%; la administración de fentanil y en bolos de 1-3 mcgkgdosis se presentó en el 50% ($p<0.018$). El tiempo de administración del opioide a partir de 7 días se encuentra asociado el desarrollo de SAOI. ($p<0.019$).

Conclusiones: Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico son el diagnóstico de ingreso a la UTIN, el opioide administrado, la administración de fentanil en bolos y el tiempo de administración del opioide.

MARCO TEORICO

En los últimos años se han producido numerosos avances en el manejo del recién nacido en estado crítico, que han contribuido a un aumento importante de la supervivencia de los mismos, sobre todo de aquellos que son sometidos a procedimientos dolorosos. El tratamiento del dolor se ha convertido en una parte crucial dentro de los cuidados del neonato, del cual ha habido un cambio de percepción con el paso del tiempo, que va desde el pensamiento de que los neonatos no podían sentir dolor, hasta la comprensión de que la percepción sensorial y la vía del dolor neonatal están intactas. ^{1,2}

En cuanto al dolor en la etapa neonatal, los hallazgos apoyan que los neonatos pueden tener un umbral de dolor, que es de un 30% a un 50% menor que la de los adultos y una menor tolerancia al dolor que los niños mayores. ^{3,4,5}

La prevención y alivio del dolor en el paciente neonatal, especialmente en el prematuro, es importante no sólo porque tiene implicaciones éticas, sino también debido a que la exposición a estímulos dolorosos de forma temprana tiene efectos adversos a corto y largo plazo, entre los que se encuentran presentar un desarrollo cerebral y somatosensorial anormal la cual puede persistir en la infancia, además de alteración de la sensibilidad al dolor, anomalías neuroanatómicas permanentes, anomalías emocionales, conductuales y dificultades de aprendizaje. ^{6,7,8,9}

Hasta el 74% de los niños han presentado experiencias dolorosas durante su estancia en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). La agitación secundaria al dolor pone en peligro la estabilidad de la intubación endotraqueal,

los accesos venosos y otras intervenciones que son necesarias para sus cuidados.¹⁰

La intubación traqueal neonatal, uno de los procedimientos realizado con mayor frecuencia, ocurre tanto en circunstancias de emergencia como de no emergencia. Existe evidencia que reconoce la necesidad de realizar la intubación endotraqueal sin premedicación en contextos emergentes o en neonatos con anomalías en la vía aérea. Sin embargo, muchas intubaciones traqueales neonatales ocurren de forma programada, dando la oportunidad de considerar la premedicación. Se sabe que la intubación es dolorosa además de que induce apnea, hipoxemia y bradicardia y un aumento de la presión sistémica e intracraneal. Además de las habilidades requeridas en una intubación endotraqueal exitosa y el manejo de la ventilación mecánica de pacientes neonatales, la habilidad en la selección de fármacos es esencial para optimizar la procedimientos y evitar complicaciones.¹¹

Recientemente, el uso de opioides en la UTIN está aumentando rápidamente y este incremento en la exposición durante el período neonatal tiene impacto importante reflejado en el aumento de la morbimortalidad y estancia intrahospitalaria.^{9,12, 13}

No existe consenso en cuanto a la elección óptima, la vía o la dosis de analgésicos/sedantes en niños. La Sociedad de Cuidados Intensivos del Reino Unido recientemente publicó 20 recomendaciones con respecto a la analgesia / sedación, pero ninguno de ellos se basó en estudios aleatorizados que involucren tolerancia y/o abstinencia. Los fármacos de uso común incluyen morfina, fentanil, midazolam y lorazepam; ninguno de estos fármacos ha sido bien estudiado en

neonatos. Dado que los opioides suelen ser administrados durante largos períodos de tiempo, es probable que la mayoría las complicaciones relacionadas con los mismos no sean reportadas. ^{8, 10, 14}

Además de la simple capacidad de sentir dolor, el recién nacido prematuro puede experimentar hiperalgesia y/o hipersensibilidad a estímulos dolorosos. Aunque las vías neurales nociceptivas ascendentes están intactas después de las 24 semanas de gestación (SDG), las vías descendentes inhibitoras están subdesarrolladas y finalmente maduran después del nacimiento. ^{2, 15}

La maduración de las vías del dolor inicia a partir de las 24 a 26 SDG completándose a las 30SDG, por lo que la percepción cortical del dolor es ahora posible. ^{16, 17}

Hay estudios que sugieren que las experiencias dolorosas en edad temprana pueden desencadenar respuestas exageradas a estímulos dolorosos posteriores entre otras consecuencias mencionadas anteriormente. También hay evidencia que apunta a que existe una respuesta diferente al dolor en neonatos expuestos a estímulos dolorosos entre las 28-32SDG, en comparación con los que no han sufrido experiencia dolorosa. Múltiples estudios sugieren que la exposición temprana repetida y prolongada al dolor puede contribuir a alteraciones en el desarrollo cognitivo y de aprendizaje. ¹⁸

El diagnóstico de dolor en los neonatos puede ser una tarea retadora debido a que es un proceso subjetivo. Existen escalas utilizadas para diagnosticar dolor, no existe un método universal para diagnosticar dolor en esta población. ^{19, 20}

Además de evaluar el dolor mediante parámetros fisiológicos, en la población neonatal, existen varias escalas para la evaluación del dolor como

NIPS, el sistema de caras neonatal NFCS, CRIES, escala de COMFORT y Douleur Aigue Nouveau-ne. ²⁰

La escala COMFORT es una herramienta multidimensional para el diagnóstico de dolor que valora parámetros tanto físicos como conductuales, utilizando indicadores de comportamiento como el estado de altera, agitación, reacción respiratoria, llanto, movimientos generales, tono muscular y expresión facial además de factores fisiológicos como la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. Esta escala se desarrolló para evaluar dolor en niños de 0-18 años que son admitidos a UTIN, particularmente los prematuros menores de 35 SDG. Una puntuación igual o mayor a 17 indica necesidad de ajustar la analgesia. ^{21, 22,}

Escala de COMFORT

ESCALA DE COMFORT	
Alerta	
Profundamente dormido (ojos cerrados, ninguna respuesta a los cambios en el ambiente)	1
Ligeramente dormido (Dirige la cabeza, ojos cerrados)	2
Somnoliento (Cierra los ojos frecuentemente)	3
Despierto y alerta (niño sensible al tratamiento)	4
Despierto y alerta (exagera la respuesta a estímulo)	5
Agitación	
Calmado (niño sereno y tranquilo)	1
Ligeramente ansioso	2
Ansioso (el niño parece agitado, pero se calma con cuidados)	3
Muy ansioso (niño agitado, difícil de calmar)	4
Pánico (pérdida de control)	5
Respuesta respiratoria	
No respiración espontánea	1
Respiraciones espontáneas	2
Resistencia al respirador	3
Resistencia al respirador, tos regular	4
Lucha con el respirador	5
Movimientos físicos	
No movimientos	1
Ocasionales (3 o menos)	2
Frecuentes (3 o más) movimientos suaves	3
Vigorous limitados a extremidades	4
Vigorous que incluyen cabeza y tronco	5
Tono muscular	
Músculos relajados	1
Tono muscular reducido	2
Tono muscular normal	3
Aumento del tono muscular, flexión de manos y pies	4
Extremadamente aumentado, rigidez, flexión de manos y pies	5
Tensión facial	
Totalmente relajados	1
Tono facial normal	2
Aumento de tono evidenciable en algún grupo muscular	3
Tono aumentado en muchos grupos musculares	4
Músculos faciales muy contraídos (mueca)	5
Presión arterial	
Presión arterial bajo la línea basal	1
Presión arterial permanentemente en la línea basal	2
Elevaciones infrecuentes de la presión arterial > 15% de la basal	3
Elevaciones frecuentes de la presión arterial > 15% de la basal	4
Elevación persistente de la presión arterial > 15% de la basal	5
Frecuencia cardíaca	
Frecuencia cardíaca bajo la línea basal	1
Frecuencia cardíaca permanentemente en la línea basal	2
Elevaciones infrecuentes de la frecuencia cardíaca >15% de la basal	3
Elevaciones frecuentes de la frecuencia cardíaca >15% de la basal	4
Elevaciones persistente de la frecuencia cardíaca >15% de la basal	5

Tratamiento del dolor

El dolor neonatal se maneja utilizando un método multidireccional, con un enfoque que puede conceptualizarse de manera escalonada e incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas.²³

Los pediatras y los profesionales de la salud que trabajan con neonatos tienen la difícil tarea de equilibrar la necesidad de monitoreo, tratamiento adecuado, además de minimizar el dolor y el estrés al paciente. Las estrategias no farmacológicas para el manejo del dolor, como agrupamiento de actividades, succión no nutritiva y masaje han mostrado efectividad variable en reducir el dolor y/o los comportamientos relacionados con estrés relacionados con intervenciones de percepción leve a moderadamente dolorosas o estresantes. ⁶

Esto se encuentra bien establecido como una intervención fundamental en aquellos que laboran en una UTIN, donde existen procedimientos dolorosos regularmente. Con lo que nos haríamos la siguiente pregunta ¿Cómo pueden los médicos reducir el número de eventos dolorosos?.

Además de ello, se debe buscar la reducción del número de intervenciones y exámenes diarios, y si es posible, anticipar la necesidad de estudios. Entre las medidas no farmacológicas que se pueden realizar incluyen:

- Evitar las manipulaciones bruscas e innecesarias
- Utilizar técnicas de monitorización no invasivas
- Disminuir las punciones y otros procedimientos dolorosos, planificando las extracciones de sangre, que deben ser efectuadas por personal experto
- Realizar aspiraciones endotraqueales sólo cuando estén indicadas
- Aplicar estímulos sensoriales positivos, táctiles o auditivos, que interfieren con los estímulos dolorosos, produciendo una disminución de la respuesta al dolor. ⁶

Aunque las medidas no farmacológicas pueden minimizar el dolor, a menudo es necesario el empleo de analgésicos. La elección del analgésico adecuado dependerá del tipo de dolor y de su intensidad.

La administración de opioides intravenosos es considerada parte de la práctica estandarizada para alcanzar una analgesia y sedación adecuada en las UTIN. Aunque esta práctica reduce el estrés y acelera la recuperación de la etapa crítica, no está exenta de complicaciones.^{24, 25, 26}

Opioides

Los opioides pertenecen a una clase muy adictiva de medicamentos utilizados en el manejo del dolor. Estos se caracterizan por su capacidad de unión a los receptores mu, kappa y delta en donde alteran la transmisión de señalización. Los receptores opioides se encuentran a nivel de Sistema Nervioso Central y tejido nervioso periférico; se distribuyen a lo largo del cerebro en varias concentraciones dependiendo de su clasificación, principalmente a nivel de la amígdala, núcleo accumbens y putamen. Estas áreas, así como el área ventral tegmental, contienen interneuronas gabaélicas que componen el circuito neural involucrado en la dependencia a opioides. Los receptores de opioides también difieren en su afinidad a ligandos específicos para inducir distintos grados de efecto analgésico.²⁷

Mecanismo acción de opioides

El mecanismo de acción de los opioides se lleva a cabo mediante la unión a los diferentes receptores, interviniendo la transducción de señal de los receptores

opioides que ocurre a través de la unión a las proteínas G (inhibidor G_i y G_o o estimulante G_s). Posterior a su unión, se produce una cascada analgésica cuando un agonista opioide (a concentraciones μ molares) se une con su receptor, el cual luego sufre un cambio conformacional y se acopla con las proteínas inhibitoras G_i que sirven para regular los canales iónicos y activan fosfolipasa A2 en membrana y citosol además de enzimas como adenil ciclasa, óxido nítrico sintasa neuronal. El receptor acoplado a G_i conduce a la regulación negativa de los niveles de adenil ciclasa y AMPc. La activación de la proteína G_o regula un canal de potasio y a la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS).

Los productos de 12-lipoxigenasa estimulan los canales de potasio y la disminución en la producción de AMPc y óxido nítrico condiciona una disminución en la duración del potencial de acción y una disminución en la liberación del neurotransmisor. La activación de estos eventos intracelulares produce analgesia.

Los opioides son prescritos a niños de todas las edades. Principalmente, son utilizados para dolor de corta duración relacionado con algún procedimiento así como en aquellos que requieren ventilación mecánica y monitorización invasiva, reciben de rutina opioides para analgesia/sedación.²⁶

El uso de analgesia opioide y otros sedantes ayuda a reducir dolor, ansiedad o agitación, facilitando la ventilación mecánica, previene respuestas de estrés y evita complicaciones secundarias.^{27, 28}

Entre los principales opioides utilizados en las terapias neonatales se encuentra fentanil y morfina, los cuales presentan las siguientes diferencias:

La morfina es el opiáceo natural más comúnmente utilizado para la analgesia, pero existe una gran variabilidad en la dosificación y en el uso clínico.

Algunos estudios sugieren que los neonatos requieren concentraciones plasmáticas más altas que los niños mayores o adultos para recibir alivio del dolor. Se puede alcanzar el efecto terapéutico utilizando dosis de hasta 0.5 mg/kg. La morfina tiene una aparición lenta de analgesia debido a una menor concentración de lípidos, especialmente en los prematuros. Su inicio de acción es de 5 minutos y el efecto de pico es a los 15 min. La morfina es metabolizada en el hígado en dos compuestos activos, morfina-3- Glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido. En la maduración de la glucuronidación hepática, UDP-glucuronil transferasa, los pacientes prematuros producen principalmente M3G, por lo que después de tres o cuatro días de terapia se desarrolla un grado de tolerancia. En comparación con fentanilo, la morfina tiene menor riesgo de ocasionar síndrome de abstinencia y tiene mayores efectos sobre la motilidad gastrointestinal, espasmo biliar y estado hemodinámico. ²⁹

El fentanil es un opioide sintético comúnmente utilizado debido a su capacidad de proveer una rápida analgesia con estabilidad hemodinámica. El inicio de acción es más rápido con una duración más corta (menor de 2 horas) comparado con la morfina. También tiene un metabolismo hepático y un aclaramiento dependiente del flujo hepático. La farmacocinética puede estar alterada con el aumento de la presión intra-abdominal, pues en esas situaciones, se observa una disminución del flujo hepático, permitiendo la acumulación del fentanil en lugares de mala perfusión y recirculación posteriores. Dosis altas (por encima de 5 µg/kg), cuando se inyectan rápidamente, pueden conllevar a la rigidez muscular particularmente de la caja torácica, dificultando la ventilación y llevando al laringoespasma en recién nacidos. ²⁹

Las dosis recomendadas para el período neonatal son : • administración intermitente de 1 a 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por dosis, a cada 2 a 4 horas, por vía venosa; • administración continua para recién nacidos en parto normal de 0.5 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ por vía venosa y para recién nacidos prematuros de 0.5 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ por vía venosa. La desventaja de la infusión continua es el apareamiento rápido del efecto de tolerancia. ²⁹

Síndrome de abstinencia

Si bien se encuentra ampliamente descrito en la literatura el síndrome de abstinencia neonatal, el cual se presenta después del nacimiento, con la exposición intrauterina a ciertas drogas y posterior al corte del cordón umbilical el cese de la administración de las mismas. Esto se ha documentado para aquellos neonatos cuyas madres consumieron sustancias o fármacos tales como opiáceos, benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, estabilizadores del estado de ánimo y nicotina durante el embarazo. Al interrumpirse la exposición, el recién nacido experimenta trastornos de la conducta y de la regulación autonómica que incluyen aumento de la irritabilidad, aumento de los movimientos y la actividad, trastornos de succión y deglución, privación del sueño y estados desordenados.

Existe un síndrome similar conocido como síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico que ocurre en los recién nacidos en estado crítico, posterior a la administración prolongada de opioides desarrollan una tolerancia y dependencia física y posterior al retiro de los mismos, presentan las manifestaciones clínicas de abstinencia. ^{30, 31}

En el manejo de analgésicos opioides es importante definir los siguientes términos:

- Tolerancia es el estado de adaptación en el que la exposición a una droga induce cambios que resultan en la disminución de uno o más efectos de la droga conforme pasa el tiempo y amerita incremento de la dosis para alcanzar el mismo efecto.
- Dependencia es el estado de adaptación física y bioquímica que es manifestado por una especie de abstinencia que puede ser producido por el retiro abrupto, reducción rápida de dosis, disminuir niveles séricos de la droga o la administración de un antagonista.
- Abstinencia es el síndrome clínico que se manifiesta posterior al retiro de un medicamento posterior a un largo periodo de administración.
- Taquifilaxia se refiere a la pérdida rápida de los efectos de la droga ocasionado por mecanismos neurofisiológicos compensatorios.^{10, 13, 26}

Aunque la experiencia de muchos niños que experimentan síndrome de abstinencia de forma iatrógena podría ser leve o ser inadvertida, no hay una guía para el reconocimiento o manejo de la abstinencia en esta población.³²

Una cascada de tolerancia / hiperalgesia tiene lugar y se ha demostrado que los agonistas opioides provocan un efecto excitatorio mediado por la activación de las proteínas G que regulan la enzima adenilato ciclasa y aumentan los niveles de AMPc que activan la proteína quinasa A (PKA).

Estos procesos proporcionan un ciclo de fosforilación por retroalimentación positiva que aumenta la conducción de calcio, disminuye la conducción de potasio

y aumenta la duración del potencial de acción originando la liberación del neurotransmisor que da como resultado los efectos excitatorios que contrarrestan los efectos inhibitorios dando como resultado tolerancia e hiperalgesia.

Con la administración crónica de opioides, hay cambios neuro-adaptativos que se encuentran mediados por sistemas de proteínas cinasas. La desensibilización del receptor opioide parece estar relacionado con la regulación a la baja, la internalización y el desacoplamiento de las proteínas G inhibitorias.

El receptor NMDA (N-metil D-aspartato) también contribuye a la tolerancia y dependencia de los opioides a través de la regulación positiva de la vía de proteína quinasa. El tratamiento crónico con opioides provoca la activación y translocación de PKA, que fosforila el receptor de NMDA y el canal de calcio es desbloqueado. Esto da como resultado la activación del receptor NMDA y la apertura del canal calcio permite el influjo del mismo generando una retroalimentación positiva y por consiguiente respuestas amplificadas. Esto a su vez, incrementan los niveles de iNOS e incrementa la producción de óxido nítrico y superóxido que promueven la disfunción neuronal y a la liberación de glutamato en las células circundantes que estimula aún más los receptores NMDA en las células circundantes.³³

Durante el síndrome de abstinencia a opioides se estimula la actividad en los receptores opioides incrementando los niveles de adenilato ciclasa y generando un desequilibrio electrolítico celular.

El centro de actividad más importante en la abstinencia de opiáceos es el locus cerúleo de la protuberancia. Este es el principal núcleo noradrenérgico del cerebro y es extremadamente sensible al nivel de opioides. La falta de opioides

causa un aumento de la producción de norepinefrina, que es responsable de la mayoría de los signos del SAO.³³

Cuando las moléculas opioides se unen a los receptores mu en las neuronas del locus cerúleo, suprimen la liberación de noradrenalina, lo que provoca somnolencia, hipotensión. Sin embargo, con la exposición repetida a opioides, las neuronas del locus cerúleo incrementan su nivel de actividad, por lo que ante la presencia de opioides, su impacto supresivo se va a ver contrarrestado por la actividad aumentada, lo que resulta en liberación de una cantidad cercana a la normal de noradrenalina, lo que causa que el paciente se sienta relativamente normal. Cuando no hay opioides presentes para suprimir la actividad neuronal, las se liberan cantidades excesivas de noradrenalina, lo que produce nerviosismo extremo, ansiedad, calambres musculares y diarrea.^{31, 33}

La falta de opioides provoca un aumento de la producción de norepinefrina, que es la responsable de la mayoría de los signos de dicho síndrome. El área tegmental ventral de la mesencéfalo, el centro de almacenamiento de dopamina, libera menor cantidad de la misma. El SAO también causa disminución de la serotonina causando alteraciones del sueño. En los neonatos con SAO también presentan alteraciones en el sistema nervioso autonómico y nervios periféricos.^{31, 33}

Dada la inmadurez del sistema nervioso central en el neonato, es probable que los mecanismos neuronales que intervienen la tolerancia y la abstinencia difieran a los del adulto. Puede haber diferencias relacionadas con la edad particularmente en los mecanismos que median la abstinencia, incluidos los

cambios en las poblaciones receptoras, su capacidad de ser internalizados, intracelular mensajeros, y/o factores de transcripción.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de abstinencia se incluyen:

1. Relacionado con el potencial de tolerancia del opioide (fentanil> morfina> metadona).
2. La dosis acumulativa y la duración de administración del opioide son predictivos. Fentanil>1.5mcg/kg o 300mcg/kg/día por 5 días condicionan un riesgo del 50% de abstinencia, mientras que una dosis de 2.5 mcg/kg o 300 mcg/kg/día por más de 9 días tiene un 100% de riesgo de desarrollar abstinencia.
3. La tolerancia ocurre más rápidamente con infusiones continuas que con bolos intermitentes.
4. Los opioides sintéticos inducen tolerancia más rápidamente. ^{35, 36, 37, 38, 39, 40}

Aunque la dosis de opioide que condiciona el síndrome varía, la administración que excede 5-7 días ha sido identificada como un factor de riesgo de presentar el síndrome es entre 50-100%. En un informe clínico reciente publicado por el Academia de Pediatría sugiere que una dosis de 2 mg/kg de exposición al fentanil ó 7 días de duración de la terapia podría pronosticar el síndrome de abstinencia en un 50-100%. ^{24, 25, 26, 40, 41}

En la mayoría de los pacientes que recibieron opioides por un tiempo menor a 7 días no sufren de abstinencia y se puede discontinuar rápidamente el analgésico. En aquellos expuestos por más de 14 días, tendrán que ser sometidos a un protocolo de destete para prevenir el desarrollo de abstinencia. ^{10, 26}

Estos efectos ocurren de forma más común en niños que en adultos, debido a cambios en el metabolismo, excreción, eficacia, subtipos de receptores, transducción de señal, inducción de receptores y vías de señalización. ²⁸

Diagnóstico

En varias situaciones clínicas, la abstinencia a opioides no presenta manifestaciones clínicas hasta que la administración del opioide se descende abruptamente, se interrumpe o se discontinúa mostrando sintomatología. ¹⁰

Frecuentemente, los cambios en el comportamiento son usualmente la manifestación primaria de la abstinencia entre las que se incluyen ansiedad, insomnio y temblores. Además de ello, otros datos comúnmente observados son el incremento de tono muscular, náusea, vómito, diarrea, disminución de apetito, taquipnea, taquicardia, fiebre, sudoración e hipertensión. ²⁶

Existe disfunción en la regulación autonómica, funcionamiento sensitivo/motor, alteración en el ciclo sueño/vigilia, disfunción autonómica (sudoración, estornudos, fiebre, escurrimiento nasal y bostezos). Se puede observar desregulación más severa como taquipnea y fiebre. Se ha observado isquémica miocárdica en aquellos pacientes con tolerancia en quienes se cesa de forma abrupta la administración de opioide. Estos síntomas podría ser difícil la administración de opioides, lo cual lo vuelve difícil de distinguir de otras patologías neonatales y la evaluación de éstas podría retrasar el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. ³¹

El diagnóstico del síndrome de abstinencia se realiza mediante el uso de escalas estandarizadas que tienen como objetivo el reconocer a aquellos

expuestos a opioides, determinar la severidad de la abstinencia, la necesidad de tratamiento y respuesta al tratamiento. Existen múltiples métodos de evaluación clínicamente accesibles y las instituciones eligen el método de acuerdo a sus necesidades.^{31 42,43}

Existen pocas escalas desarrolladas para la evaluación de los recién nacidos afectados por el síndrome de abstinencia a opioides; estas escalas fueron desarrolladas en recién nacidos a término, recordando que el prematuro no tiene la misma capacidad para el desarrollo de supresión.⁴⁴

La escala de Finnegan diseñada para identificar diferentes tipos de comportamiento y permite un puntaje del comportamiento actual.^{30, 45}

Cuando Finnegan y colaboradores desarrollaron el primer Score de abstinencia neonatal, ellos eligieron los 20 síntomas de abstinencia más comunes a nivel de SNC y que siendo los “más reconocibles” y los agruparon. Incluyen Los elementos de esta evaluación original incluyeron llanto agudo, duración del sueño, reflejo moro hiperactivo, temblores, aumento del tono muscular, convulsiones, succión frenética, mala alimentación, regurgitación, vómito en proyectil, características de las heces, estado de hidratación, bostezos, estornudos, congestión nasal, sudoración, piel moteada, fiebre, frecuencia respiratoria.⁴⁵

La escala de consta de 31 ítems y está diseñada para cuantificar la gravedad del Síndrome de supresión a opioides y guiar el tratamiento; se realiza cada 4 horas. Los síntomas individuales del síndrome de abstinencia a opioides son ponderados (numéricamente puntuación 1-5) dependiendo del síntoma, y la gravedad del síntoma expresado. Se recomienda que los pacientes con puntaje de 8 puntos o más, inicien tratamiento farmacológico.^{41, 46}

Otra escala conocida para el diagnóstico de supresión a opioides es la escala de Lipsitz, la cual consta de 11 ítems, cada síntoma se califica del 0-3 puntos basado en la gravedad de los síntomas, designa una puntuación de 4 como se recomienda para la institución de la terapia farmacológica. Esta escala ha sido recomendada por la Academia Americana de Pediatría (AAP), sin embargo, proporciona sólo valoraciones subjetivas de los síntomas por los neonatos afectados. ^{41, 47}

Se han desarrollado múltiples herramientas de evaluación de la gravedad del síndrome de abstinencia, la más reciente y prometedora es la Herramienta de Evaluación de Destete (Withdrawal Assessment Tool or WAT-1) y la escala Sophia para la Observación de Síntomas de Abstinencia (SOS). La escala WAT-1 en diferentes estudios ha mostrado una sensibilidad y especificidad de 87% y 88%. La escala WAT-1 tiene ventajas sobre otras escalas, ya que es más simple y consume menos tiempo, es limitado porque la escala carece de síntomas específicos de la abstinencia de las benzodiazepinas, lo que mejora la identificación de la abstinencia de los opioides.

Sin embargo, la AAP recomienda el uso de una herramienta como la escala de Finnegan, considerada como estándar de oro para la evaluación del síndrome de abstinencia a opioides neonatal. ⁴¹

ESCALA DE FINNEGAN ^{42, 46}**A. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Llanto agudo	2
Llanto continuo	3
Duerme <1 hora después de comer	3
Duerme < 2 horas	2
Duerme < 3 horas	1
Temblo ligero al ser estimulado	1
Temblo moderado o grave al ser molestado	2
Temblo ligero espontáneo	3
Temblo moderado o grave espontáneo	4
Hipertonía muscular	2
Excoriaciones cutáneas	1
Mioclónias	3
Convulsiones generalizadas	5

B. ALTERACIONES VEGATATIVAS Y RESPIRATORIAS

Sudoración	1
Temperatura 37.2-38°C	1
Temperatura >38°C ^a	2
Bostezos frecuentes	1
Erupciones cutáneas fugaces	1
Obstrucción nasal	1
Estornudos frecuentes	1
Frecuencia respiratoria > 60rpm	1
Frecuencia respiratoria > 60rpm y tiraje intercostal	2

C. ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Succión con avidez	1
Rechazo al alimento	2
Regurgitaciones	2
Vómitos en proyectil	3
Heces blandas	2
Heces líquidas	3

ANTECEDENTES:

El uso sistemático de analgésicos en infusión continua y sedantes ha sido evaluado en recién nacidos prematuros ventilados. Existen dos grandes ensayos controlados aleatorios del uso de la morfina intravenosa, usada principalmente como medio para disminuir los resultados neurológicos pobres en los neonatos que recibieron ventilación mecánica. En ambos estudios, se administró morfina adicional en aquellos que se consideró presentaban dolor. ⁴⁸

En el primer estudio, en el 2003 Simons administró una infusión continua de morfina durante 7 días o menos según las necesidades clínicas. En dicho estudio, la morfina no tuvo un aparente efecto analgésico y no alteró el riesgo de un pobre pronóstico neurológico (cursar con HIV severa, leucomalacia periventricular o muerte). ⁴⁹

En el segundo estudio, se utilizó una infusión continua de morfina durante 14 días y se encontró que el uso de morfina disminuyó el dolor mediante el uso de escalas para la evaluación del dolor y no altera al riesgo de hemorragia intraventricular leucomalacia periventricular.⁵⁰

Sin embargo, existen otros estudios recientes que apoyan el uso de morfina para el dolor agudo. Taddio y colaboradores demostraron que la morfina fue más eficaz que la tetracaína tópica para el manejo del dolor asociado con la colocación de la línea central en recién nacidos.⁵¹ Ángeles y colaboradores mostraron que el uso de opioides en los recién nacidos a término asfixiados tuvieron un efecto positivo en los resultados de la neuroimagen y los resultados clínicos a los 18 meses. En general, el uso rutinario de morfina para el manejo del dolor en neonatos prematuros es controvertido. Además de la analgesia, surge una cuestión si la terapia con morfina puede tener efectos benéficos sobre los resultados neurológicos de los recién nacidos prematuros.

En relación a ello, se publicó en el 2015 el EUROPAIN (EUROPEAN Pain Audit In Neonates) la cohorte prospectiva más grande que se ha realizado en Europa sobre el manejo de sedación y analgesia en neonatos en las terapias intensivas neonatales. Se incluyeron 6680 neonatos de 15 diferentes países en donde se encontró que los opioides más comúnmente administrados fueron morfina en el 43% de los pacientes con ventilación endotraqueal, 37% con ventilación nasal no invasiva de fentanil en un 29% de los pacientes con intubación endotraqueal y 3% en ventilación nasal no invasiva. Midazolam se administró a 9% del total de los niños y en un 25% de los pacientes con intubación endotraqueal. En el análisis univariado, los recién nacidos que recibieron opioides

en el grupo de intubación endotraqueal permanecieron mayor tiempo en la misma que aquellos que no los recibieron.(P <0 · 0001). El análisis multivariable y de puntuación de propensión confirmó esta asociación (p <0 · 0001).⁸

Se aplicó la escala de valoración para abstinencia a opioides en el 9% de los pacientes bajo ventilación endotraqueal (153/1640), el 11% de los que se encontraban bajo ventilación nasal (11/99) y 26% con ventilación espontánea (27/105) a los que se les administraron opioides o benzodiacepinas (p<0·0001). Las escalas que se utilizaron para la evaluación fueron en un 56% la escala de Finnegan, escala de Lipsitz (4%), WAT-1 (4%). De los neonatos que recibieron opioides o benzodiacepinas, el 4% de los que se encontraban en ventilación endotraqueal, el 4% con ventilación nasal y 20% con ventilación espontánea desarrollaron síndrome de abstinencia (p<0·0001).⁸

El fentanil se ha utilizado ampliamente en la población neonatal durante 20 años es conocido por los beneficios que ofrece sobre la morfina, con una farmacocinética más rápida y un perfil de efectos secundarios potencialmente mejorado. Dosis únicas, se ha informado que el fentanil disminuye el dolor y los marcadores de estrés en los prematuros ventilados mecánicamente. Estos efectos también se reportan estudios aleatorizados en recién nacidos intubados sometidos a administración de fentanil en infusión continua reportando aumento de los parámetros de ventilación reportados.

Estos datos se han incluido en dos meta análisis sobre el uso de los opioides para la sedación de la UTIN. Aunque ambos estudios informaron pequeñas disminuciones en los puntajes de dolor cuando los opiáceos fueron administrados profilácticamente, encontraron evidencia insuficiente para

recomendar el uso rutinario de opioides para la sedación en la UTIN debido a que no hay diferencias significativas en la mortalidad, los resultados del neurodesarrollo y la ventilación mecánica .^{11, 52, 53}

En cuanto al síndrome de abstinencia a opioides, Domínguez y colaboradores, mediante una cohorte prospectiva en el 2003 encontraron en el 53% síndrome de abstinencia a opioides en 10/19 neonatos observados que recibieron fentanil como único opioide. La dosis total de fentanil (mediana 525 mcg/kg frente a 168 mcg/kg, respectivamente, ($p = 0.03$) y la duración de la administración (mediana 10 días frente a 7 días respectivamente, ($p = 0.04$) fueron significativamente mayores en recién nacidos con abstinencia en comparación con aquellos sin abstinencia. Una dosis total de fentanil $\geq 415 \mu\text{g/kg}$ predijo el desarrollo del síndrome con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 78%. Una duración de fentanil infusión ≥ 8 días predijo el desarrollo del síndrome de abstinencia con 90% de sensibilidad y 67% de especificidad. En los neonatos que desarrollaron abstinencia, en un 50% se desarrolló dentro de las 2 primeras horas posterior al retiro del opioide y en un 100% dentro de las primeras 24hrs del retiro. Los síntomas más frecuentes de abstinencia fueron dormir < 3 horas después de la alimentación (81%) y aumento del tono muscular (55%). En todos los neonatos con abstinencia, el inicio ocurrió dentro de las 24 horas posteriores a la interrupción del fentanil.⁵³

Lewis y colaboradores en el 2015 analizaron una cohorte retrospectiva transversal en el que analizaron expedientes clínicos de recién nacidos admitidos al Hospital Johns Hopkins con diagnósticos de alto riesgo. Este es el primer estudio que busca cuantificar las cantidades exactas a las que está expuesta la

población neonatal en una UTIN y comparar su exposición conforme el tiempo. En promedio, hubo un incremento de 134mg de exposición a opioide por cada periodo de tiempo subsecuente (p 0.071). Los pacientes que fueron diagnosticados con síndrome de supresión a opioides iatrogénico se incrementaron a lo largo del tiempo de 9% a 36% a 50% (p 0.012).⁵⁴

JUSTIFICACION

MAGNITUD: Los recién nacidos críticamente enfermos se encuentran expuestos de forma frecuente a opioides en las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal y no existen guías que normen la conducta sobre su inicio y mantenimiento, por lo que los efectos colaterales de la exposición a los mismos, principalmente el síndrome de supresión podría haber elevado su prevalencia teniendo como consecuencia el aumento de la morbimortalidad y estancia intrahospitalaria.

Es de gran importancia conocer los factores de riesgo involucrados así como la cantidad de opioide involucrado en el desarrollo de síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO. No existen estudios a nivel nacional que documenten la estadística del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico en la etapa neonatal, la conducta a seguir tiene influencia de literatura internacional, de la cual también hay poca estadística; por lo que sería el primer estudio a nivel nacional en las instituciones de salud que obtenga casuística sobre dicha patología.

TRANSCENDENCIA: Su importancia radica en el incremento de la exposición a opioides de los recién nacidos en la unidad de terapia intensiva neonatal, secundario a la patología de base y que ameritan ventilación prolongada y sedoanalgesia, lo cual implica incremento en el desarrollo del síndrome de abstinencia a opioides y consecuentemente a la morbimortalidad que se ve reflejada con un incremento de estancia intrahospitalaria y costos.

FACTIBILIDAD: Nuestro hospital es un hospital de referencia de la región noroccidente del país, de recién nacidos con patologías que ameritan hospitalización prolongada con exposición a analgésicos opioides. El Instituto cuenta con el recurso de analgésicos opioides para su administración durante su estancia hospitalaria así como el personal, recursos e instalaciones para su tratamiento.

VULNERABILIDAD: Durante su estancia intrahospitalaria los pacientes tienen un manejo multidisciplinario principalmente a cargo de Neonatólogos, sin embargo no existe una guía de práctica clínica que guíe el uso de opioides, lo cual genera diferentes criterios terapéuticos. Dentro del servicio, las escalas para valoración de dolor y para determinación oportuna del síndrome de abstinencia a opioides pueden o no ser aplicadas de acuerdo al criterio del médico; su aplicación rutinaria como lo indica el estudio se convierte en una vulnerabilidad para determinar la incidencia, ya que al aplicar de forma rutinaria las escalas, se modificará la conducta de los médicos y secundariamente la incidencia del síndrome de abstinencia, que sin la aplicación de las mismas, la incidencia sería mayor.

VIABILIDAD: El hospital en el que se realizará dicho estudio cuenta con una terapia intensiva neonatal para el manejo del recién nacido en estado crítico, cuenta con 16 terapias intensivas, el manejo principal del estado de confort y dolor es a base de opioides. No se contrapone con las políticas del hospital dicha investigación ni pone en riesgo la vida del paciente debido a que no se interviene en la terapéutica del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente es un centro de referencia al cual se derivan pacientes con múltiples patologías, entre ellas cardiopatías complejas, patología quirúrgica y prematurez, que ameritan administración de analgésicos de tipo opioide durante su estancia intrahospitalaria.

La población de pacientes en dicha unidad es de tipo heterogénea secundario a la edad gestacional de ingreso, patología de fondo además de ser pacientes que previamente recibieron terapéutica en unidades de referencia, debido a ello las comorbilidades son mayores, como lo es mayor tiempo de exposición a analgésicos opioides. El uso de analgésicos opioides se encuentra indicado secundario a las patologías tratadas, sin embargo, a nivel nacional no se cuenta con una guía de práctica clínica que norme conducta sobre el manejo de opioides.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal?

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo asociados al síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- Determinar la asociación entre el síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal y vía de administración (infusión continua, bolo) en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- Determinar la asociación entre el síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal y el tiempo de administración en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- Determinar la asociación entre el síndrome de abstinencia iatrogénico neonatal y el uso de benzodiazepinas en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- Determinar la asociación entre el síndrome de abstinencia iatrogénico neonatal y la dosis acumulativa de opioide en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

HIPÓTESIS ALTERNA

La frecuencia en la dosis, el tiempo, la vía de administración, el uso de benzodiazepinas y la dosis acumulativa está asociado al desarrollo del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

HIPOTESIS NULA

La frecuencia en la dosis, el tiempo, la vía de administración, el uso de benzodiazepinas y la dosis acumulativa NO está asociado al desarrollo del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico neonatal en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Casos y controles

UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los recién nacidos en estado crítico que se encuentran en terapia intensiva neonatal y que reciban manejo de opioides por más de 7 días.

Definición de Caso: Recién nacidos en estado crítico que ingresen a terapia intensiva neonatal y que reciban manejo de opioides por más de 7 días y que desarrollen Síndrome de abstinencia a opioides de acuerdo a la escala de Finnegan.

Definición de Control: Recién nacidos en estado crítico que ingresen a terapia intensiva neonatal y que reciban manejo de opioides por más de 7 días y que no desarrollen Síndrome de abstinencia a opioides de acuerdo a la escala de Finnegan.

TEMPORALIDAD:

El estudio se iniciará en Junio del 2017 y se terminará hasta completar el tamaño de muestra calculado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Domínguez y colaboradores ⁵³, mediante una cohorte prospectiva encontraron en el 53% presencia de síndrome de abstinencia a opioides.

Se utilizará la fórmula para determinar la asociación de un factor específico, con la fórmula para el cálculo de diferencias de proporciones.

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

n = número de casos y número de controles que se necesitan

p1 = proporción esperada del factor en estudio en el grupo casos

q1 = 1- p1

p2 = proporción del factor de estudio en el grupo de controles

q2 = 1-p2

K = (Z α + Z β)

$$n = \frac{\{(0.53)(0.4) + (0.2)(0.8)\} (7.9)}{(0.53 - 0.2)^2}$$

$$n = \frac{\{(0.21) + (0.16)\} (7.9)}{0.10}$$

$$n = \frac{(0.37) (7.9)}{0.16}$$

$$n = \frac{2.92}{0.16}$$

$$n = 18.26$$

CRITERIOS DE INCLUSION Grupo estudio

- Recién nacidos en estado crítico que ingresen a la terapia neonatal independientemente del diagnóstico de ingreso y que ameriten administración de analgésico opioide por al menos durante 7 días y que desarrollen síndrome de supresión a opioides
- Que se cuente con el expediente clínico completo

CRITERIOS DE INCLUSION Grupo control

- Recién nacidos en estado crítico que ingresen a la terapia neonatal independientemente del diagnóstico de ingreso y que ameriten administración de analgésico opioide por al menos durante 7 días y que no desarrollen síndrome de supresión a opioides.
- Que se cuente con el expediente clínico completo

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Recién nacidos en estado crítico que ingresen a la terapia neonatal independientemente del diagnóstico de ingreso y que ingresen procedentes de otro hospital / servicio con manejo de opioides por un tiempo mayor a 3 días.
- Que se cuente con el expediente clínico completo
- Hijos de madre con antecedente de drogadicción

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Recién nacidos en estado crítico que ingresen a la terapia neonatal independientemente del diagnóstico de ingreso y que fallezcan antes de los primeros siete días de manejo con opioides.

MUESTREO

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Una vez cumplidos los criterios de inclusión, se da seguimiento a los recién nacidos mediante la escala de Comfort 3 veces al día para valorar la necesidad de incremento de dosis de opioide.
2. A partir del 5to día de iniciado el opioide, se realizará valoración con la escala de Finnegan cada 4 horas hasta que se haga el diagnóstico de síndrome de abstinencia a opioides en el caso y en el control hasta 72horas posteriores al retiro el opioide.
3. Con la información obtenida, se llenará la hoja de recolección de datos con cuya información se desarrollará una base de datos en Excel para posteriormente someter a tratamiento estadístico con el programa SPSS se versión 23.0 para Windows.
4. Se determinará razón de momios para determinar la asociación entre el síndrome de abstinencia a opioides con los factores de riesgo.

DEFINICION DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Variable Dependiente			
Síndrome de abstinencia opioides iatrogénica	Síndrome clínico que se manifiesta posterior al retiro de una droga de administración prolongada, causado o provocado por un acto médico involuntario.	Escala de Finnegan >8 puntos <8 puntos	Cualitativa/ Nominal
Variable independiente			
Vía administración	<p>de Es la ruta de entrada por el cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos.</p> <p>Bolo: Administración de una dosis concentrada de un fármaco directamente en el torrente sanguíneo mediante una jeringa.</p> <p>Infusión: Administración del medicamento en un tiempo establecido y manteniendo una concentración plasmática en sangre continua a través de una bomba de infusión.</p>	Bolo/infusión	Cualitativa/ nominal
Tiempo administración	de Duración en días en que se utiliza el opioide	Dias	Cuantitativo/ Continua
Administración benzodiacepina	de Es un medicamento psicoactivo que potencia el efecto del GABA con efecto sedante, hipnótico, anticonvulsivante, ansiolítico relajante muscular y apnéxico.	mcg/kg/dosis	Continua/cu antitativa
Dosis acumulativa	La cantidad total de un medicamento que se administra a un paciente en un tiempo determinado.	mcg/kg	Continua/cu antitativa

ANALISIS ESTADISTICO

a) Para análisis descriptivo se utilizarán medias y desviaciones estándar o bien medianas y rangos de acuerdo a las características de la curva de distribución según los datos analizados por la prueba Kolmogórov-Smirnov.

b) De acuerdo a esta curva de distribución de los datos se utilizará una estadística inferencial de acuerdo a sus características. De resultar normal, se utilizará la prueba de T de Student para determinar la diferencia de medias entre los 22 grupos. De ser anormal, se utilizará U de Mann Whitney.

c) Para determinar la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de síndrome de abstinencia se utilizará Razón de momios:

$$RM= a d / b c$$

e) Para determinar si dicho valor está determinado por el azar se utilizará Chi de Mantel y Hanzel.

f) Se considerará significativa estadística una $p < 0.05$

g) Análisis multivariado a través de regresión lineal.

h) Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 23.0 para Windows.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se trata de un estudio categoría I sin riesgo, según la clasificación de la Ley General de Salud emitida en 1990 (Artículo 17), no amerita consentimiento informado por escrito por parte de los padres del recién nacido ya que por parte del investigador no se realizará ninguna intervención, la administración de los medicamentos son de uso rutinario en pacientes en estado crítico y las escalas de valoración son de uso rutinario durante la administración de estos medicamentos. Se encuentra respaldado por las premisas contenidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Escocia, Octubre 2000), así como de la buena práctica clínica. Se cuidará la confidencialidad de la información, la cual será utilizada con fines científicos y estadísticos.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

RECURSOS

Recursos Humanos:

Investigador principal: medirá la abstinencia a opioides mediante la escala de Finnegan, obtendrá datos del expediente clínico para poder realizar el análisis de los mismos.

Residente: medirá utilizando la escala de Finnegan modificada cada 4 horas apartir de los 7 días de administración de opioide y reportará puntaje en el expediente clínico.

Se realizará por el investigador una historia clínica a los recién nacidos que se encuentren hospitalizados en el servicio de UTIN.

Recursos físicos y materiales: Se contará con los expedientes de los pacientes que se formarán parte del estudio. Además, se contará con equipo de cómputo (portátil) con programas estadístico de SPSS versión 23.0 para Windows, así como material de oficina como impresora, blancas tamaño carta, plumas, corrector, marcadores, carpeta metálica, organizadores y uso de internet, escalas de valoración los cuales fueron proporcionados por el tesista. Los opioides administrados se incluyen dentro del Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS por lo cual no generan un gasto extra para el Instituto Mexicano del Seguro Social debido a que son medicamentos de uso rutinario en la UTIN.

Financiamiento: No se requiere financiamiento extra ya que estas actividades se realizan de forma ordinaria por los diferentes Departamentos del IMSS. Todos los gastos correrán a cargo de los investigadores.

RESULTADOS

Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la UMAE Pediatría de CMNO del IMSS durante el periodo de 1ro de junio al 30 de julio del 2017 en donde de acuerdo a los criterios de inclusión se incluyeron 22 pacientes en el grupo control y 18 pacientes en el grupo de los casos.

En la tabla 1 se pueden observar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes 10 correspondieron al género masculino (55%) y 17 femenino (8%) de los casos afectados por el síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico. Así mismo se observa que 13/18 pacientes (72.2%) del grupo de los casos tienen una edad gestacional entre 37-41SDG y 7/18 pacientes (38.8%) tiene un peso promedio entre 2500-3500grs además de presentar en un 66% nacimiento por vía cesárea en el grupo de los casos contra 59% en el grupo control.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de recién nacidos de acuerdo a la presencia del Síndrome de Abstinencia a Opioides Iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de abstinencia N=18	Sin síndrome de abstinencia N=22	Valor p
Sexo			0.726
Masculino, n (%)	10 (55)	11 (50)	
Femenino, n (%)	8 (44)	11 (50)	
Edad gestacional, media±DE	36±4.3	34±4.0	0.455
Menos 30 sem, n (%)	1(5.5)	1(5.5)	
31-36 sem, n(%)	4(22.2)	11(50)	
37-41 sem, n (%)	13(72.2)	10 (45.4)	
>42 sem, n(%)	0	0	
Peso promedio			0.164
<1000gr, n(%)	0	1 (4.5)	
1000-1500gr, n(%)	2 (11.1)	3 (13.6)	
1501-2500gr, n(%)	4 (22.2)	10 (45.4)	
2501-3500gr, n(%)	7 (38.8)	4(18.1)	
3501-4500gr, n(%)	5 (27.7)	3 (13.6)	
>4500gr, n(%)	0	1 (4.5)	
Vía de nacimiento			0.622
Parto, n(%)	6 (34)	9(41)	
Cesárea, n(%)	12(66)	13(59)	

Sem: semanas, DE Desviación estándar, gr: gramos

Comparación de proporciones con chi cuadrada, comparación de medias con T de student.

Al ser un Hospital de referencia de la región noroccidente del país, ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal pacientes con distintos diagnósticos que se resumen en la tabla 2. Los diagnósticos de ingreso principales fueron neumonía in

utero y sepsis neonatal principalmente. (27.7% y 22.2%) seguidos de atresias esofágica e intestinal (16.6%).

Tabla 2. Diagnósticos y servicio de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva de acuerdo a la presencia del Síndrome de Abstinencia a Opioides Iatrogénico.

	Con Síndrome de Abstinencia N=18	Sin Síndrome de Abstinencia N=22	Valor p
Tipo servicio			0.018
Cardiología	1 (5.5)	10 (45.4)	
Cirugía pediátrica	6 (33.3)	5 (22.7)	
Neonatología	11 (61.1)	7 (31.8)	
Diagnóstico			0.069
PCA, n (%)	1(5.5)	8 (36.3)	
Atresia pulmonar, n(%)	0(0)	1 (4.5)	
Atresia esofágica, n(%)	3 (16.6)	0 (0)	
Atresia intestinal, n(%)	3 (16.6)	0 (0)	
Neumonía in utero, n(%)	5 (27.7)	3 (13.6)	
Hernia diafragmática, n(%)	0 (0)	1 (4.5)	
Sepsis neonatal, n(%)	4 (22.2)	3 (13.6)	
DVSVD, n(%)	1 (5.5)	1 (4.5)	
Tumoración abdominal, n(%)	0 (0)	2 (9)	
Gastrosquisis, n(%)	0 (0)	1 (4.5)	
EHI, n(%)	0 (0)	1 (4.5)	
EVC, n(%)	1 (5.5)	0 (0)	
Onfalocele, n(%)	0 (0)	1 (4.5)	

PCA: Persistencia de Conducto Arterioso DVSVD: Doble vía de salida de ventrículo derecho, EIH: Encefalopatía hipóxico isquémica, EVC: Evento vascular cerebral
Comparación de proporciones con chi cuadrada

Gráfica 1. Relación de ingresos a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de acuerdo a servicio tratante.

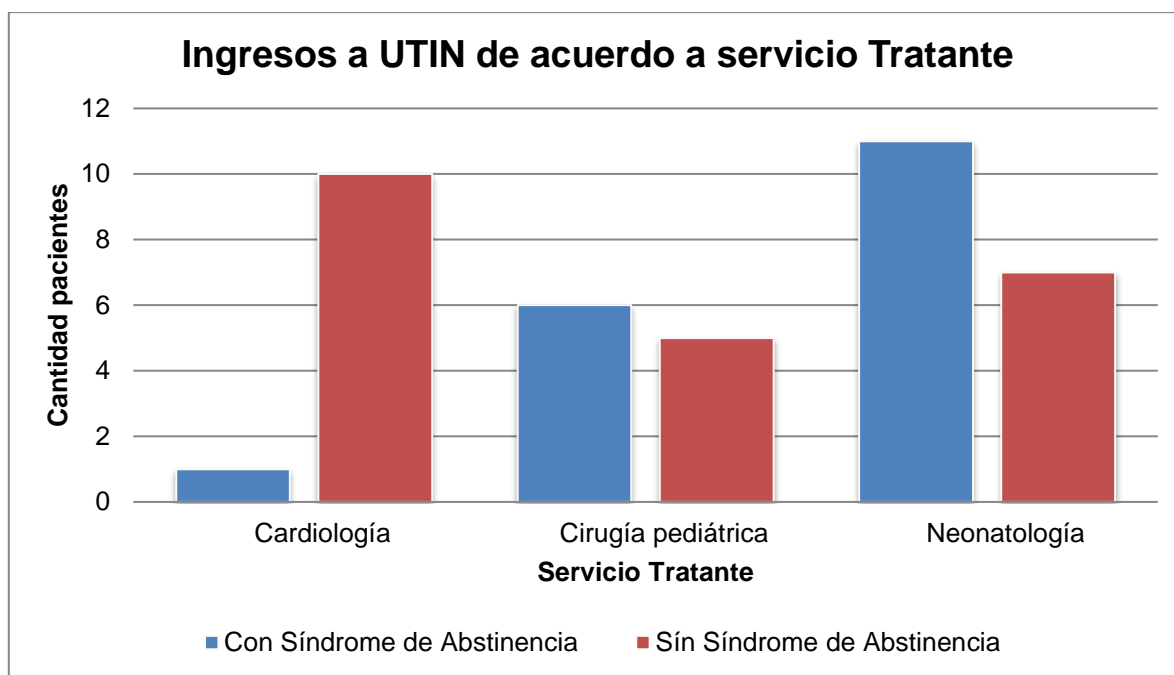


Tabla 3. Asociación entre opioide y vía de administración más utilizados con relación al Síndrome de Abstinencia a opioides iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de Abstinencia N=18	Sin Síndrome de Abstinencia N= 22	Valor p
Opioide			0.025
Fentanil, n(%)	8(44)	20(91)	
Morfina, n(%)	6 (33.3)	1 (4.5)	
Fentanil y Morfina, n(%)	4 (22)	1 (4.5)	
Vía de administración			0.071
Bolo, n(%)	1(5.5)	6(27.2)	
Infusión, n(%)	10(55.5)	4(20)	
Bolo e infusión, n(%)	7(38.8)	12(54.5)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, comparación de medias con t de student.

Durante su estancia intrahospitalaria el 70% de los pacientes recibieron analgesia opioide con fentanil; en el 44% se encuentra asociado con el desarrollo de síndrome de abstinencia iatrogénico. En cuanto a la vía de administración, el

55.5% de los casos recibieron fentanil mediante infusión continua, 38.8% mediante bolo e infusión.

Tabla 4. Asociación entre la dosis inicial, dosis promedio y dosis máxima de Fentanil y el Síndrome de Abstinencia a Opioides iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de Abstinencia N= 12	Sin Síndrome de Abstinencia N=22	Valor p
Dosis inicial			0.622
1.5 mcgkg, n(%)	0 (0)	2 (9.5)	
2 mcgkg, n(%)	3(25)	8 (38)	
2.5 mcgkg, n(%)	1 (8.3)	1 (4.7)	
3 mcgkg, n(%)	1 (8.3)	3 (14.2)	
4 mcgkg, n(%)	1 (8.3)	2 (9.5)	
5 mcgkg, n(%)	6 (50)	6 (28.5)	
Dosis promedio infusión			0.877
Sin infusión	1 (8.3)	1 (4.7)	
1-2 mcgkg/hr, n(%)	1 (8.3)	5 (23.8)	
2.1-3 mcgkg/hr, n(%)	1 (8.3)	5 (23.8)	
3.1-4mcgkg/hr, n(%)	2 (16.6)	6 (28.5)	
4.1-5mcgkg/hr, n(%)	6 (50)	2 (9.5)	
5-1-6mcgkg/hr, n(%)	1 (8.3)	2 (9.5)	
Dosis promedio bolos			0.018
Sin bolos, n(%)	4 (33)	3 (14.2)	
1-2mcgkgdosis, n(%)	3 (25)	12 (57.1)	
2.1-3mcgkgdosis, n(%)	3 (25)	6 (28.5)	
3.1-4mcgkgdosis, n(%)	2 (16.6)	0	
Dosis máxima			0.892
2mcgkgd, n(%)	0 (0)	7(33)	
3mcgkgd, n(%)	1 (8.3)	3 (14.2)	
4mcgkgd, n(%)	0 (0)	2 (9.5)	
5mcgkgd, n(%)	7 (58.3)	8 (38)	
>5mcgkgd, n(%)	2 (16.6)	1 (4.7)	
Dosis acumulada			0.262
10-50mcg, n(%)	1 (8.3)	9 (42.8)	
51-100, n(%)	1 (8.3)	3 (14.2)	
101-200, n(%)	2 (16.6)	6 (28.5)	
201-300, n(%)	4 (33.3)	1 (4.7)	
301-400, n(%)	2 (16.6)	0 (0)	
401-500, n(%)	1 (8.3)	0 (0)	
>500, n(%)	1 (8.3)	1 (4.7)	

Comparación de medias con T de student.

Mcgkg/hr: microgramo por kilo por hora mcgkgd: microgramo por kilo por dosis

En la tabla 4 se observa la distribución del uso de fentanil en los pacientes; en el 50% de los casos la dosis inicial es de 5mcgkgdosis de igual forma la dosis máxima (58.3%). En el 50% de los casos la dosis promedio de infusión asociada al síndrome de abstinencia a opioides fue del 4-5mcgkgmin mientras que la dosis en bolos fue de 3-4mcgkgdosis, siendo teniendo esta ultima asociación significativa

con el desarrollo de SAOI. La dosis acumulada de fentanil se reporta entre 200-300mcg en el 33.3% de los casos; se encontraron dos casos con administración mayor a 400 mcg/kg.

Tabla 5. Asociación entre la dosis inicial, dosis promedio y dosis máxima de Morfina y el Síndrome de Abstinencia a Opioides Iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de Abstinencia, N= 10	Sin Síndrome de Abstinencia, N= 22	Valor p
Dosis inicial			0.947
20-50mcgkgd, n(%)	1(10)	1(50)	
51-100 mcgkgd, n(%)	7(70)	1(50)	
101-150 mcgkgd, n(%)	0 (0)	0 (0)	
151-200 mcgkgd, n(%)	2 (20)	0 (0)	
Dosis promedio infusión			0.894
20-50 mcgkgd, n(%)	1 (10)	0 (0)	
51-100 mcgkgd, n(%)	4 (40)	2 (100)	
101-150 mcgkgd, n(%)	1 (10)	0 (0)	
151-200 mcgkgd, n(%)	2 (20)	0 (0)	
201-250 mcgkgd, n(%)	2 (20)	0(0)	
Dosis promedio bolos			0.778
Sin bolos, n(%)	5 (50)	2 (100)	
30 mcgkgd, n(%)	1 (10)	0 (0)	
40 mcgkgd, n(%)	2 (20)	0 (0)	
50 mcgkgd, n(%)	1 (10)	0 (0)	
Dosis acumulada			0.581
29.08 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
70.41 mcgkgd, n(%)	0 (0)	1 (50)	
87.36 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
92.16 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
109.30 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
174.44 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
1064.90 mcgkgd, n(%)	0 (0)	1 (50)	
44,887 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
75,785 mcgkgd n(%)	1 (10)		
82,795.12 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
104,996.22 mcgkgd, n(%)	1 (10)		
148,802 mcgkgd, n(%)	1 (10)		

Comparación de medias con T de student.

Mcgkghr: microgramo por kilo por hora mcgkgd: microgramo por kilo por dosis

En la tabla 5 se describe la distribución de administración de morfina en los pacientes en la UTIN; el total de pacientes a quienes se les administró morfina fue de 12. En el 70% de los casos la dosis inicial de morfina fue de 51-100

mcgkgdosis al igual que el promedio de dosis de infusión continua de la misma en un 40%. En el 50% de los casos de síndrome de abstinencia a opioides no se administraron bolos y en el 20% la dosis promedio fue de 40 mcgkgdosis seguido de 30 y 50 mcgkgdosis respectivamente.

Tabla 6. Administración de otros medicamentos y asociación al Síndrome de Abstinencia a opioide iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de Abstinencia N=18	Sin Síndrome de Abstinencia N=22	Valor p
Administración de otros medicamentos			0.000
Si, n(%)	17 (94.4)	9 (40)	
No, n(%)	1(5.6)	13 (60)	
Tipos de Medicamentos			0.450
BZD, n(%)	5 (29.4)	1 (11.1)	
Relajante muscular, n(%)	1 (5.8)	0 (0)	
Agonista alfa 2, n(%)	7 (41.1)	6 (66.6)	
BZD + Relajante Muscular, n(%)	0 (0)	1 (11.1)	
BZD + Agonista alfa 2, n(%)	3 (17.6)	1 (11.1)	
BZD + Relajante muscular + Agonista alfa 2, n(%)	1 (5.8)	0 (0)	
Administración de BZD			0.701
Bolo, n(%)	8 (80)	3 (100)	
Infusión, n(%)	1 (10)	0 (0)	
Bolo e infusión, n(%)	1 (10)	0 (0)	

BZD: Benzodicepinas

Comparación de proporciones con chi cuadrada.

En el desarrollo de abstinencia a opioides iatrogénico se observó el uso de otros medicamentos en el 94% siendo los agonistas alfa 2 los principalmente utilizados en el 41.1% seguidos de benzodicepinas en el 29.4%. De estas últimas, el 80% (8/10) se administraron en bolo y 10% mediante infusión continua.

Tabla 7. Taquifilaxia y asociación al Síndrome de Abstinencia a opioide iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de Abstinencia N=18	Sin Síndrome de Abstinencia N= 22	Valor p
Taquifilaxia			0.057
Si, n(%)	6(33.3)	2 (9)	
No, n(%)	12(66.6)	20 (91)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada.

Tabla 8. Tiempo de administración de opioides independiente del tipo y asociación al Síndrome de Abstinencia a Opioides Iatrogénico.

Variable	Con Síndrome de Abstinencia, N=18	Sin Síndrome de Abstinencia, N=22	Valor de p
			0.019
7-10 días	6 (33.3)	10 (45.5)	
11-20 días	7 (38.9)	11 (50)	
21-30 días	3 (16.7)	1 (4.5)	
31-40 días	2 (11.1)	0 (0)	

Los pacientes a su ingreso en la UTIN cursan con largas estancias intrahospitalarias que ameritan uso de opioides, se observó en el 38.9% de los casos el uso de opioide (independientemente del tipo) durante un período de 11-20 días seguido de la administración entre 7-10 días en un 33.3%).

DISCUSION

Durante los últimos años, ha habido mayor preocupación en asegurar una adecuada sedación y analgesia en los pacientes críticamente enfermos, por lo que ha habido un incremento del uso de analgésicos opioides y benzodiazepinas. Aunque ha habido mejoría en las medidas de confort en ellos, esto ha implicado en largas estancias intrahospitalarias e incremento de la morbimortalidad.

El síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico se define como el conjunto de signos y síntomas que se presentan posterior al retiro de opioides o disminución de la dosis. Éste es una complicación entre un desbalance entre la necesidad de mantener al neonato confortable durante el estado crítico y los efectos de los medicamentos requeridos para lograr este confort. La evidencia actual y disponible para describirlo es escasa, como muestra una revisión sistemática reciente por Best y colaboradores(2017). Estos recién nacidos con exposición prolongada a dosis altas de opiáceos se convierten en fisiológicamente dependientes cursando con abstinencia una vez iniciado el destete, lo que lleva a programas de destete prolongados, de las cuales no se cuenta con guías nacionales que normen pauta a seguir, condicionando largas estancias intrahospitalarias e incrementando la morbimortalidad neonatal.

De acuerdo a la literatura nacional e internacional, este es el primer estudio que determina la incidencia del síndrome de abstinencia a opioides en una UTIN y los factores relacionados al desarrollo del mismo. La incidencia del síndrome de abstinencia a opioides neonatal fue del 45 % siendo similar a los escasos estudios en la literatura y mayor a comparación del último estudio reportado en el 2017 por Burastero (18%); Dos estudios retrospectivos reportan dicho síndrome en el 57% de 37 pacientes y en el 50% de 23 pacientes que recibieron infusiones con fentanil durante el uso de ECMO. ^{36, 55}

Nuestro estudio prospectivo confirma la incidencia del síndrome de abstinencia a opioides en pacientes neonatales críticamente enfermos recibiendo terapia con opioides.

La edad, el peso y la dosis ponderal se encuentran relacionadas, así que no impresiona que los pacientes con mayor edad y peso tiendan a recibir mayor

cantidad de opioides evidencia de ello es el desarrollo de SAOI en el 72.2% de los pacientes entre 37-41SDG con peso mayor a 2500gr en el 66.5%.

Aunque la incidencia del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico es similar a otros estudios, este estudio no sólo analizó la administración de fentanil, cómo se reporta en la mayoría de la literatura, sino también de morfina y de ambos, las diferentes formas de administración de los mismos.

Entre los opioides, el fentanil tiene la gran capacidad de inducir tolerancia debido a su vida media tan corta y mayor afinidad de unión al receptor opioide. La mayor parte de la literatura reporta la presencia de síndrome de abstinencia a opioides en pacientes quienes reciben infusiones continuas de fentanil que condiciona un rápido desarrollo de tolerancia y por consiguiente, al retiro del mismo, un síndrome de abstinencia a opioides.³⁶

En nuestro estudio, se administró fentanil en el 44% de los pacientes con asociación estadísticamente significativa al SAIO ($p < 0.05$) mientras que el uso de morfina se observó más limitado, administrada en 33% de los pacientes, predominando en el grupo de los casos. En el 26.5% de la población se administraron ambos opioides y el 22% resultó afectado por el síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico.

En cuanto a las vías de administración, en el grupo de los casos predominó la administración de ambos opioides mediante infusión continua en el 55.5% mientras que en el grupo de los controles predominó la administración de bolo e infusión continua, que si bien no es estadísticamente significativo, se acerca a la unidad, condicionando mayor riesgo de desarrollo del síndrome de abstinencia iatrogénico la administración de opioides mediante infusión continua.

En cuanto a la vía de administración del fentanil se encontró asociación significativa con la administración por bolos con dosis entre 1-3mcg/kgd a comparación de la administración en infusión continua. ($p < 0.017$).

La administración de opioide por infusión continua condiciona mayor desarrollo de tolerancia y por consiguiente mayor riesgo de síndrome de abstinencia a opioides al intento de su retiro, sin embargo, de acuerdo a lo reportado en la literatura, una dosis acumulada $>250\text{mcg/kgd}$ de fentanil condiciona un riesgo de 50% de

abstinencia mientras que una dosis mayor de 300mcg/kg día un 100% de riesgo de abstinencia^{35, 36, 37, 38, 39, 40}; nuestro estudio describe a 4 pacientes quienes desarrollaron SAIO con administración de una dosis acumulada de fentanil de 200-300mcg/kg día y 4 pacientes con administración de una dosis acumulada de 300->500mcg/kg día prediciendo la presencia del SAOI en un 50 y 100% respectivamente, a la par de lo reportado en la literatura.

Por otro lado, se describe en la literatura que la administración de morfina y el riesgo de desarrollar SAOI se incrementa 7 veces con una dosis acumulada >106.7mg/kg y con una dosis ≥ 166.7 mg/kg es 100% predictiva del SAOI; en nuestro estudio se reportan 2 pacientes afectados por SAOI con dosis acumuladas por arriba de 104mg/kg.³⁵

Si bien no se cuenta con un estudio en nuestra terapia que determine la farmacoepidemiología del uso de los opioides, los neonatos en nuestra terapia se encontraron expuestos a una cantidad alta a opioides, en el año 2016 a 205,630 mcg de fentanil y a 997,657 mcg de morfina. Los pacientes en este estudio estuvieron expuestos a una cantidad promedio de fentanil de 4226 mcg y de morfina de 46,895mcg.

Se observó en el 94.4% que el uso de otros medicamentos se encuentra estadísticamente asociado al desarrollo del SAOI; dentro de los medicamentos utilizados se encuentran los agonista alfa 2 como la dexmedetomidina, el cual se administra con la finalidad de favorecer sedación consciente y como manejo del síndrome de abstinencia, se encontró su administración en el 41.1% seguida de benzodiazepinas en el 29.4% y ambos administrados en el 17% siendo estadísticamente significativa su asociación con el SAOI.

En relación al tiempo de administración de los opioide, se encontró que en el 38.9% desarrollan el síndrome de abstinencia iatrogénico entre los 11 y 20 días de duración del opioide, sin embargo a partir del 7mo día de su administración condiciona riesgo para el desarrollo de SAOI, similar a lo reportado en la literatura en donde la mayoría de los estudios evalúan directamente la relación entre el tiempo de administración y el desarrollo del SAOI; aquellas exposiciones mayores de 9 días predicen en el 100% el desarrollo del SAOI; la Academia de Pediatría

sugiere que 7 días de duración de la terapia podría pronosticar el síndrome de abstinencia en un 50-100%.^{24, 25, 26, 40, 41}

CONCLUSIONES

- El síndrome de abstinencia a opioides tiene una incidencia del 45% en los recién nacidos en estado crítico.
- Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo del síndrome de abstinencia a opioides iatrogénico es el tipo de opioide administrado, la vía de administración del opioide, tiempo de duración de la administración y el uso concomitante de otros medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. Vidal M. A., Calderón E. Dolor en neonatos. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2005 Mar; 12(2): 98-111
2. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *The New England Journal of Medicine.* 1987; 317(21):1321–1329
3. Broome ME, Rehwaldt M, Fogg L. Relationships between cognitive behavioral techniques, temperament, observed distress, and pain reports in children and adolescents during lumbar puncture. *J Pediatr Nurs.* 1998; 13:48-54.
4. Fitzgerald M, Millard C, MacIntosh N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet.* 1988; 1:292
5. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr.* 1999;20:253-261.
6. AAP Committee On Fetus And Newborn And Section On Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016; (2)137
7. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatric Research* 2014;75(5):584–7
8. Carbajal R. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015 Oct;3(10):796-812
9. Ranger M. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Management* 2014;4(1):57–67
10. Anand KJ, Willson DF. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics.* 2010; 125(5):e1208–1225
11. Nemergut, M. Sedation and Analgesia to Facilitate Mechanical Ventilation. *Clin Perinatol.* 2013; 40. 539–558
12. Hubler A. Plans to reduce pain in the neonatal intensive care. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003; 207: 199- 207.
13. 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;28:2122-32.
14. Dollberg S, Stolik-Dollberg O. Prevention and pain management in term and preterm infant. *Harefuah* 2004; 143: 54-9
15. Puchalsky, Mary. The reality of neonatal pain. *Advances in Neonatal Care.* 2002 2(5):233-247
16. Fitzgerald M. Development of the peripheral and spinal pain system. In: Anand K, Stevens B, McGrath P. *Pain in Neonates.* Vol 10. 2nd Revised and Enlarged Ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science, 2000:9-21.
17. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: Sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain.* 1994;56:95-101
18. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 1999; 20: 253-61

19. Witt, Norina. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2016; 4:1–10
20. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):237–245
21. Caljouw MA. Measurement of pain in premature infants with a gestational age between 28 to 37 weeks: validation of the adapted COMFORT scale. *JNN* 2007;13:13-87
22. Bai J, Hsu L. Validation of the COMFORT Behavior Scale and the FLACCscale for pain assessment in chinese children after cardiac surgery. *Pain Manag Nurs.* 2012; 13:18-26
23. Sharek PJ, Powers R. Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics.* 2006;118(Suppl 2):S78
24. Ista, Erwin. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. “Assessment remains troublesome”. *Intensive Care Med* 2007; 33:1396–1406
25. Playfor S, Jenkins I. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2006;32(8):1125-1136
26. Galinkin, J. Recognition and Management of Iatrogenically Induced Opioid Dependence and Withdrawal in Children. *Pediatrics.* 2014;133(1):152-5
27. Mistry, Chetna. Genetics of Opioid dependence: a Review of the Genetic Contribution to Opioid Dependence. *Curr Psychiatry Rev.* 2014 May;10(2):156-167
28. Anand, KJ. Opioid Analgesia in Mecanically Ventilated Children: Results from the Multicenter Measuring Opioid Tolerance Induced by Fentanyl Study. *Pediatric Critical Care Med.* 2013;14(1):27-36
29. Anand, KJ. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology.* 2007;27:S4–S11
30. Kraft, W. Pharmacologic Management of the Opioid Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2012. 59(5)
31. Grim, K. Management of Neonatal Abstinence Syndrome from Opioids. *Clin Perinatol.* 2013;40
32. McLemore, G. Novel pharmacotherapeutic strategies for treatment of opioid-induced neonatal syndrome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2013; 18
33. Mayer DJ, Mao J. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;7731-6.
34. Arnold JH, Truog RD. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr.* 1991;119(4):639-643
35. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med.* 1994;22(5):763-767
36. Arnold JH, Truog RD. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology.* 1990;73(6):1136-1140
37. French NP, Nocera M. Drug withdrawal symptoms in children after continuous infusions of fentanyl. *J Pediatr Nurs.* 1994;9(2):107-113.

38. Dewey WL. Various factors which affect the rate of development of tolerance and physical dependence to abused drugs. *NIDA Res Monogr* 1984;54:39-49
39. Hovav E, Weinstock M. Temporal factors influencing the development of acute tolerance to opiates. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;242:251-6.
40. Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth.* 2007; 17:675
41. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Fetus and Newborn. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129:e540– e560
42. Tolia, V. Increasing Incidence of the Neonatal Abstinence Syndrome in U.S. Neonatal ICUs. *The New England Journal of Medicine.* 2015; 372.22
43. Jansson, L. The Opioid Exposed Newborn: Assessment and Pharmacologic Management. *J Opioid Manag.* 2009 ; 5(1): 47–55.
44. Doberczak T, Kandall S, Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *J Pediatr* 1991;118:933–937
45. Maguire, D. Validation of the Finnegan Neonatal Abstinence Syndrome Tool –Short Form. *Advances in Neonatal Care.*2016.13(6).430-437
46. Finnegan L, Connaughton J, Kron R, Emich J. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141–158.
47. Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants: A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr* 1975;14:592–594
48. Aranda JV, Carlo W, Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther.* 2005;27:877–899
49. Simons SH, van Dijk M, van Lingen R. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290: 2419–2427
50. Bhandari V; NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics.* 2005;116:352–359
51. Taddio A, Lee C, Yip A,. Intravenous Morphine and Topical Tetracaine for Treatment of Pain in Preterm Neonates Undergoing Central Line Placement. *JAMA.* 2006;295(7):793-800
52. Bellu R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(4):F241–51.
53. Dominguez, K. Opioid Withdrawal in Critically Ill Neonates. *Ann Pharmacother.* 2003;37(4):473-7
54. Lewis, T. Pharmacoepidemiology of opiate use in the Neonatal ICU: Increasing cumulative doses and iatrogenic opiate withdrawal. *J Opioid Manag.* 2015; 11(4): 305–312

ANEXO 1

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Variable Dependiente			
Síndrome de abstinencia opioides iatrogénica	Síndrome clínico que se manifiesta posterior al retiro de una droga de administración prolongada, causado o provocado por un acto médico involuntario.	Escala de Finnegan >8 puntos <8 puntos	Cualitativa/ Nominal
Variable independiente			
Vía administración	Es la ruta de entrada por el cual se introduce un fármaco al organismo para producir sus efectos. Bolo: Administración de una dosis concentrada de un fármaco directamente en el torrente sanguíneo mediante una jeringa. Infusión: Administración del medicamento en un tiempo establecido y manteniendo una concentración plasmática en sangre continua a través de una bomba de infusión.	Bolo/infusión	Cualitativa/ nominal
Tiempo administración	Duración en días en que se utiliza el opioide	Dias	Cuantitativo/ Continua
Administración benzodiazepina	Es un medicamento psicoactivo que potencia el efecto del GABA con efecto sedante, hipnótico, anticonvulsivante, ansiolítico relajante muscular y apnéxico.	mcg/kg/dosis	Continua/cu antitativa
Dosis acumulativa	La cantidad total de un medicamento que se administra a un paciente en un tiempo determinado.	mcg/kg	Continua/cu antitativa

ANEXO 2

HOJA CAPTURA DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UTIN-Hospital de Pediatría CMNO
 HOJA RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ NSS: _____

ANTECEDENTES:

Madre: ____ años	APP:	Consumo de drogas:	A) Si	<ul style="list-style-type: none"> • Trimestre: • ¿Droga?
G ____ P ____ A ____ C ____			B) No	
Nacimiento: A) Parto B) Cesárea				

Fecha de Nacimiento:	Capurro: SDG	Edad actual:	Peso nacimiento:
	Ballard: SDG	SDG corregidas:	Peso actual:

Fecha ingreso UTIN:	
Días estancia UTIN:	

Fecha de inicio	Opioide	Dosis	Mg/día administrados	Dosis equivalente morfina	Duración con misma dosis (tiempo)	Fecha incremento dosis	Tiempo total con opioide

Fecha de inicio	Medicamento	Dosis	Mg/día administrados	

ANEXO 3:

Escala de COMFORT

ESCALA DE COMFORT	
Alerta	
Profundamente dormido (ojos cerrados, ninguna respuesta a los cambios en el ambiente)	1
Ligeramente dormido (Dirige la cabeza, ojos cerrados)	2
Somnoliento (Cierra los ojos frecuentemente)	3
Despierto y alerta (niño sensible al tratamiento)	4
Despierto y alerta (exagera la respuesta a estímulo)	5
Agitación	
Calmado (niño sereno y tranquilo)	1
Ligeramente ansioso	2
Ansioso (el niño parece agitado, pero se calma con cuidados)	3
Muy ansioso (niño agitado, difícil de calmar)	4
Pánico (pérdida de control)	5
Respuesta respiratoria	
No respiración espontánea	1
Respiraciones espontáneas	2
Resistencia al respirador	3
Resistencia al respirador, tos regular	4
Lucha con el respirador	5
Movimientos físicos	
No movimientos	1
Ocasionales (3 o menos)	2
Frecuentes (3 o más) movimientos suaves	3
Vigorous limitados a extremidades	4
Vigorous que incluyen cabeza y tronco	5
Tono muscular	
Músculos relajados	1
Tono muscular reducido	2
Tono muscular normal	3
Aumento del tono muscular, flexión de manos y pies	4
Extremadamente aumentado, rigidez, flexión de manos y pies	5
Tensión facial	
Totalmente relajados	1
Tono facial normal	2
Aumento de tono evidenciable en algun grupo muscular	3
Tono aumentado en muchos grupos musculares	4
Músculos faciales muy contraídos (mueca)	5
Presión arterial	
Presión arterial bajo la línea basal	1
Presión arterial permanentemente en la línea basal	2
Elevaciones infrecuentes de la presión arterial > 15% de la basal	3
Elevaciones frecuentes de la presión arterial > 15% de la basal	4
Elevación persistente de la presión arterial > 15% de la basal	5
Frecuencia cardíaca	
Frecuencia cardíaca bajo la línea basal	1
Frecuencia cardíaca permanentemente en la línea basal	2
Elevaciones infrecuentes de la frecuencia cardíaca >15% de la basal	3
Elevaciones frecuentes de la frecuencia cardíaca >15% de la basal	4
Elevaciones persistente de la frecuencia cardíaca >15% de la basal	5

ANEXO 4

ESCALA DE FINNEGAN

ESCALA DE FINNEGAN ^{42, 46}	
A. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Llanto agudo	2
Llanto continuo	3
Duerme <1 hora después de comer	3
Duerme < 2 horas	2
Duerme < 3 horas	1
Temblor ligero al ser estimulado	1
Temblor moderado o grave al ser molestado	2
Temblor ligero espontáneo	3
Temblor moderado o grave espontáneo	4
Hipertonía muscular	2
Excoriaciones cutáneas	1
Mioclonías	3
Convulsiones generalizadas	5
B. ALTERACIONES VEGATATIVAS Y RESPIRATORIAS	
Sudoración	1
Temperatura 37.2-38°C	1
Temperatura >38°C ^a	2
Bostezos frecuentes	1
Erupciones cutáneas fugaces	1
Obstrucción nasal	1
Estornudos frecuentes	1
Frecuencia respiratoria > 60rpm	1
Frecuencia respiratoria > 60rpm y tiraje intercostal	2
C. ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	
Succión con avidez	1
Rechazo al alimento	2
Regurgitaciones	2
Vómitos en proyectil	3
Heces blandas	2
Heces líquidas	3
