



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**“Características clínicas de pacientes pediátricos
con síndrome de supresión en la terapia intensiva
pediátrica del CMNO.”**

TESIS

Para obtener el diploma en especialidad de
Medicina del enfermo pediátrico en estado crítico.

Presenta:

Dra. Toledo Chaparro Sol Marlina

Director de Tesis:

Dra. Rocio Yesenia Robles Gonzalez

Médico intensivista pediatra,

Adscrito a la unidad de terapia intensiva pediátrica.

Asesor Metodológico.

Dr. Juan Carlos Barrera De León.

Doctor en Ciencias Médicas.

Guadalajara, Jalisco, Febrero 2014



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.

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA



“Características clínicas de pacientes pediátricos con síndrome de supresión en la terapia intensiva pediátrica del CMNO.”

Para obtener el diploma en especialidad de
Medicina del enfermo pediátrico en estado crítico.

Presenta:

Dra. Toledo Chaparro Sol Marlina

Director de Tesis:

Dra. Rocio Yesenia Robles Gonzalez

Médico intensivista pediatra,

Adscrito a la unidad de terapia intensiva pediátrica.

Asesor Metodológico.

Dr. Juan Carlos Barrera De León.

Doctor en Ciencias Médicas.

Guadalajara, Jalisco, Febrero 2014

INDICE

	PÁGINA
I. MARCO TEÓRICO	
Introducción	6
Justificación	30
Planteamiento del problema	31
Hipótesis	32
Objetivos	34
II. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño	34
Universo de trabajo	36
Criterios de inclusión	36
Criterios de exclusión	36
Criterios de eliminación	36
Grupos de pacientes	14
Operacionalización de las variables	35
Tamaño de la muestra	36
Análisis estadístico	37
Desarrollo del estudio	37
Consideraciones éticas	40
III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	
Programa de trabajo	41
Recursos humanos	42
Recursos materiales	42
Financiamiento	43

IV. RESULTADOS	44
V. DISCUSION	53
VI. CONCLUSIONES	58
VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
VIII. ANEXOS	
Anexo 2. Hoja de recolección de datos	61

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES:

- Dra. Rocio Yesenia Robles Gonzalez
Médico Intensivista Pediatra.

Departamento de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría.

Centro Medico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco.

drayesi2000@hotmail.com

-
- Toledo Chaparro Sol Marlina
Residente de 2º año.

Sub – Especialidad de Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Critico.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría.

Centro Medico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco.

sol_toledo10@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Los niños críticamente enfermos con soporte ventilatorio reciben terapia de sedación y analgesia, de manera frecuente con la combinación de opioides y benzodiazepinas, los opioides se usan de manera rutinaria en el servicio de terapia intensiva, a menudo resulta su uso en días y semanas de continua exposición que genera dependencia iatrogénica, definida como un estado de adaptación a una droga específica manifestada por síndrome de supresión. Está demostrado que la identificación del síndrome de supresión, puede reducir los días de ventilación mecánica, los días en terapia intensiva y la necesidad de usar bloqueantes neuromusculares.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, en pacientes atendidos la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, que presenten diagnóstico de síndrome de supresión. Con una muestra no probabilística de casos consecutivos. Las variables dependientes, es el diagnóstico de síndrome de supresión, y la independiente, los días de infusión con midazolam, el sexo, el diagnóstico de ingreso y los días de estancia en UTIP. Con una muestra de 32 pacientes

Resultados: En nuestro grupo de pacientes el síntoma con mayor frecuencia reportado es el temblor en el 100% de los casos, incremento del tono muscular 93.8%, Fiebre 81.3%, deposiciones acuosas y vómito 71.9%, temperatura menor de 38°C 18.8%, Tono muscular disminuido 6.3%. La duración media del tratamiento es significativamente superior en los grupos que desarrollan síndrome de supresión descritos en la literatura. Wald constató que lo que mejor explicaba el desarrollo del síndrome de abstinencia fue el tiempo de perfusión de midazolam de 5.7 días. El resultado promedio en días de infusión con midazolam en nuestro estudio muestra: 8.7 días.

Conclusiones Podemos afirmar que la administración prolongada de opioides y benzodiazepinas, se asocia con el desarrollo del síndrome de abstinencia. Que la frecuencia en la aparición de síntomas y signos en nuestros pacientes es congruente con los resultados reportados en la literatura. La aparición del síndrome se relaciona con tiempos de perfusión prolongados. Debemos iniciar la evaluación del síndrome de supresión al menos en todos los pacientes que presenten infusión con midazolam de 5 días considerar la evaluación de calidad de los medicamentos utilizados

INTRODUCCION

La mayoría de los niños críticamente enfermos con soporte ventilatorio reciben terapia de sedación y analgesia, de manera frecuente con la combinación de opioides y benzodiazepinas. (1) Aunque hay beneficios claros en el uso de sedación y analgesia en el paciente crítico pediátrico, su uso es asociado a un efecto iatrogénico. (2) Por lo que la realización de estudios clínicos que exploren la sedación óptima en el paciente pediátrico son necesarios.

El paciente pediátrico usualmente tiene poca apreciación de su condición crítica y confinamiento a un servicio de terapia intensiva, haciendo imposible el manejo del paciente sin intervención farmacológica que modifique su comportamiento. La sedación también es necesaria para disminuir el stress que produce la estancia en un ambiente no familiar, el ruido y alteración de patrones de sueño. (3)

Los opioides se usan de manera rutinaria en el servicio de terapia intensiva, a menudo resulta su uso en días y semanas de continua exposición que genera dependencia iatrogénica, definida como un estado de adaptación a una droga específica manifestada por síndrome de supresión que puede ser producido, por supresión abrupta del fármaco, reducción rápida de la dosis. (4)

Está demostrado en adultos que la identificación del síndrome de supresión, el uso de sedantes y analgésicos en periodos cortos y con metas claras en la sedación y analgesia puede reducir los días de ventilación mecánica, los días en terapia intensiva y la necesidad de usar bloqueantes neuromusculares.(5)

MARCO TEORICO

Conceptos

Tolerancia: disminución del efecto de un fármaco con el tiempo o necesidad de aumentar la dosis para conseguir la misma eficacia clínica. La relación con el síndrome de supresión se debe a efectos farmacodinámicos, de modo que la misma concentración del fármaco en el plasma produce menos efecto.

Abstinencia: Conjunto de síntomas y signos físicos que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, una vez se ha establecido una dependencia física.

Dependencia física: estado de adaptación fisiológica producido por la administración repetida de un fármaco, caracterizado por la necesidad de continuar la administración del mismo para evitar la aparición del síndrome de supresión. (6)

Existe un creciente interés, por la sedación y analgesia del niño grave, ya que está demostrada que la adecuada sedo analgesia influye en el pronóstico del paciente, reduce la morbilidad y la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Al mismo tiempo el uso de sedantes y analgésicos ha producido también un incremento de la incidencia de los efectos secundarios, incluido en síndrome de abstinencia, tema que es propósito de este estudio , en el cual es de interés revisar a continuación la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes opiodes y benzodiacepinas.

Farmacocinética y Farmacodinámica de Opioides y Benzodiazepinas.

Opioides

Farmacología

Morfina, fentanyl son los opioides de uso más frecuente en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Los opioides ejercen su acción por estimulación de receptores opioides μ , κ , δ , los cuales están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, y tejidos periféricos.

RECEPTORES μ La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores μ , lo que refleja su similitud con la molécula de morfina. Sin embargo, es importante señalar que los fármacos que son relativamente selectivos en dosis estándar interactúan con subtipos adicionales de receptores cuando se administran en dosis suficientemente altas, lo que sugiere posibles cambios en su perfil farmacológico. Algunos fármacos, en particular los agonistas y los antagonistas mixtos interactúan con más de una clase de receptor en las dosis clínicas habituales. Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que pueden actuar como agonistas en un receptor y antagonistas en otro. Los receptores μ se definieron al principio por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los péptidos opioides interactúan con los receptores μ . La beta-endorfina tiene gran afinidad con los receptores μ , que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidéz a los receptores μ , pero no tanto como a los receptores κ .

Diversos grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser el ligando natural de este sitio. Aunque se han desarrollado agonistas muy selectivos para los receptores μ , los antagonistas han sido de máxima utilidad para definir los efectos farmacológicos de los receptores μ . La morfina y otros agonistas de los opioides del tipo de la morfina producen analgesia primordialmente por interacción con los receptores μ de los opioides. Otras consecuencias de la activación de los receptores μ , incluyen depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y sensación de bienestar y placer (euforia). Con el empleo de antagonistas altamente selectivos para los receptores μ , se ha demostrado la presencia en el SNC de más de un subtipo de receptores μ . La beta-funaltrexamina bloquea con carácter irreversible a los receptores μ_2 (a nivel raquídeo), en tanto que la naloxonazina antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor μ , denominado μ_1 (localizado a nivel suprarraquídeo). Con el empleo de estos antagonistas, los investigadores han establecido en modelos animales, que la morfina puede desencadenar analgesia a nivel raquídeo, acción mediada por los receptores μ_2 , o bien a nivel suprarraquídeo a través de los receptores μ_1 . Sin embargo, cuando se administra morfina por vía parenteral acta de manera relevante en los receptores suprarraquídeos μ_1 . Tanto la depresión respiratoria como el estreñimiento por inhibición del tránsito gastrointestinal, son efectos indeseables de la morfina que se consideran son mediadas a través de los receptores μ_2 (8).

RECEPTORES KAPPA. Los receptores kappa producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es el ligando endógeno más selectivo del receptor kappa. Sin embargo, se han propuesto varios subtipos del receptor kappa mediante estudios de fijación con agonistas y antagonistas en animales de experimentación. El compuesto U50,488H, es un agonista que marca de manera selectiva al subtipo de receptor kappa 1, en tanto que la nor-binaltorfimidina resulta ser el antagonista específico de éste receptor. La administración raquídea de U50-488H produce analgesia en modelos animales. A diferencia de los receptores kappa 1, que producen analgesia a nivel raquídeo, los receptores kappa 3 suprimen el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Los receptores kappa 3 corresponden a los receptores del agonista antagonista nalorfina propuestos por varios investigadores. Aunque los efectos farmacológicos de los receptores kappa 3 se corrigen con relativa facilidad mediante la administración de diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos del receptor Kappa 3. Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores kappa producen una analgesia que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas mu. Actúan principalmente a nivel de la médula espinal, y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas mu. En vez de euforia, los agonistas kappa tienen efectos psicotomiméticos disforicos.

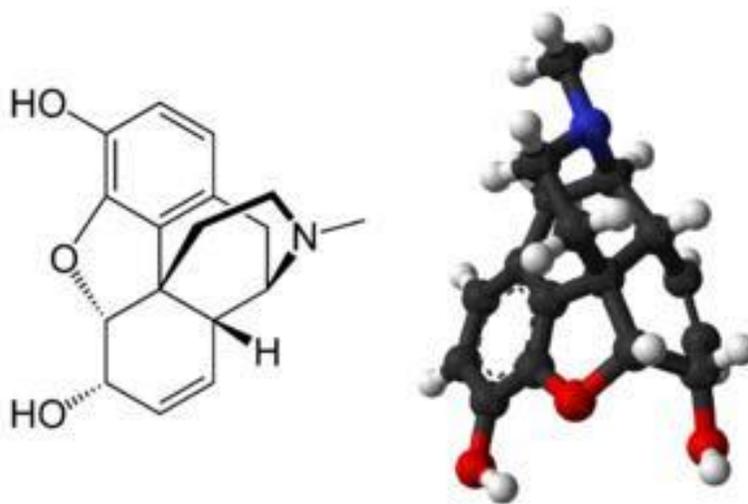
RECEPTORES DELTA. Las encefalinas resultan ser los ligandos endógenos de los receptores delta. Varios investigadores han logrado producir analgesia dental a niveles tanto raquídeo como supra espinal, si bien el sistema espinal parece estar

más involucrado en este proceso. Se han identificado y propuesto dos subtipos de receptores delta de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos. El compuesto sintético D-pen2-D-pen5-enkefalina (DPDPE) es un agonista con mayor afinidad por el subtipo de receptores delta 1 en tanto que la delforfina es un agonista que se fija preferentemente a los receptores delta 2. El naltrindol es un antagonista altamente selectivo de los receptores delta 1.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGESICOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides de importancia en anestesia y clínica del dolor pueden ser clasificados en tres grupos, con base en el origen químico de cada agente. Así contamos con tres clases de opioides distribuidos en la siguiente forma: Alcaloides Naturales del Opio, derivados semisintéticos de los Alcaloides del Opio y opioides sintéticos. En la práctica se dispone de una variedad de agentes con propiedades farmacológicas semejantes a las de la morfina, pero no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior para aliviar el dolor. Por tanto, la morfina y el fentanilo son el estándar de oro y se conservan como el patrón de comparación de los nuevos analgésicos que se emplean en anestesia y clínica del dolor. Por otro lado, también existen otras clasificaciones de los analgésicos opioides que no aluden a su origen químico, sino que se hace énfasis al tipo de interacción farmacológica y efectos que exhiben a través de los receptores opioides, o hacen referencia al grado de potencia (relación dosis-efecto) que expresan clínicamente. Los analgésicos opioides desde el punto de vista funcional y farmacológico se clasifican según su acción y efectos sobre el tipo de receptor en donde se fijan e

interactúan, de esta manera se dividen en fármacos agonistas (morfina, y algunos fármacos semisintéticos y sintéticos); agonistas parciales (buprenorfina); agonistas-antagonistas (butorfanol, nalbufina, pentazocina y dezocina); y antagonistas (naloxona y naltrexona). Los analgésicos opioides son compuestos con una estructura química tridimensional que suelen presentar dos isómeros ópticos y en general solo el isómero levógiro muestra actividad analgésica. Existe una íntima relación entre la estructura química estereoespecífica y la actividad analgésica. El opioide de referencia es la morfina que muestra una estructura pentacíclica más o menos rígida en forma de "T", un nitrógeno terciario de naturaleza básica, un carbono cuaternario, un hidroxilo alcohólico en posición seis y un hidroxilo fenólico en posición tres, un grupo cetónico, un anillo aromático y una estructura fenilpiperidínica.



Morfina

MECANISMO DE ACCIÓN Los analgésicos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), y los analgésicos exógenos naturales (morfina y codeína), así como los analgésicos opioides semisintéticos (buprenorfina) y sintéticos (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhiben la liberación de la sustancia P, también inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclasa, inhiben el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de la descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica. Por lo menos parecen participar 3 mecanismos en cuanto a la analgesia inducida por los opioides. Los receptores de opioides de las terminaciones de los nervios aferentes primarios median la inhibición de la descarga de neurotransmisores, incluso la sustancia P. La morfina antagoniza también los efectos de la sustancia P administrada por vía exógena al ejercer acciones inhibitorias postsinápticas sobre las interneuronas, y sobre las neuronas de salida del haz espinotalimico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro. Tanto los agonistas delta como los agonistas kappa parecen actuar de manera semejante. Aunque no se ha definido con claridad el circuito, todas las maniobras dan por resultado incremento de la actividad en las vías bulboespinales aminérgicas descendentes que ejercen efectos inhibidores en procesamientos de la información nociceptiva en la médula espinal. La analgesia causada por receptores delta de los opioides es mediada por vía raquídea a través del asta dorsal. Los modelos animales sugieren que los

agonistas a nivel de los receptores kappa median la analgesia a nivel raquídeo y otro subtipo de agonistas de los receptores kappa actúa a nivel supraespinal.

Efectos cardiovasculares: Los efectos cardiovasculares aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina, causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. No existe depresión del inotropismo cardíaco en humanos, excepto con dosis altas de meperidina. La estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. Sin embargo, en asociación con otros depresores cardiovasculares, pueden acentuar la bradicardia y causar hipotensión. La morfina a dosis de 1 mg/kg/IV durante 5 a 10 min no suele provocar cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino con o sin cardiopatías. En la valvulopatía aórtica el volumen sistólico y el gasto cardíaco pueden aumentar por reducción de las resistencias vasculares sistémicas. En cardiópatas aumentan las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, esta liberación es posterior a la histamina pero sigue una curva paralela. El fentanilo reduce las concentraciones de catecolaminas plasmáticas, pero este efecto es dosis dependiente; a dosis de 15 mg/kg las eleva y a dosis de 50 mg/kg las disminuye. La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no están contrarrestadas por liberación de catecolaminas o por un anticolinérgico como la atropina o por la administración de pancuronio. Los pacientes dependientes de un tono simpático elevado o de la administración

exógena de catecolaminas para mantener la función cardiovascular están más predispuestos a sufrir hipotensión tras la administración de opioides.

La morfina y algunos opioides producen descarga de histamina, que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H1, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. Los analgésicos opioides potentes como fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo deben emplearse con precaución en los pacientes que tienen una disminución del volumen sanguíneo, puesto que estos agentes tienden a agravar el choque hipovolémico.

Todos los analgésicos opioides agonistas que interactúan con el receptor μ producen una disminución de la frecuencia cardíaca, esta disminución es dependiente de la velocidad de administración más que dependiente de dosis, y no siempre es atenuada por la atropina. Potencialmente todos los analgésicos opioides pueden causar liberación de histamina con la consecuente hipotensión, Ésta puede minimizarse disminuyendo el ritmo de infusión, colocando al paciente ligeramente en Trendelenburg y optimizando los líquidos.

Acciones sobre la ventilación: Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico. La depresión respiratoria es notable. La morfina a dosis terapéutica en el ser humano deprime todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar), y puede producir también respiración irregular y periódica. El

mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO₂. Los analgésicos opioides deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica. Todos los opioides que estimulan los receptores mu y delta producen depresión respiratoria dosis dependiente, por acción directa sobre el tallo cerebral (centro respiratorio). Producen un aumento de la presión arterial y alveolar del CO₂. Disminuyen la respuesta a la hiperventilación y a la hipoxia. Asimismo disminuyen la respuesta del tallo cerebral al CO₂ por lo que hay una disminución de las pendientes de la curva de respuesta al CO₂ y de la presión de oclusión produciéndose un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta de la ventilación minuto al aumento de la presión arterial de CO₂. Eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotideo. No afectan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Disminuyen el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y aumento de las resistencias de las vías aéreas. Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuyen el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan las resistencias de las vías aéreas.

Sistema nervioso central: En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que está

se produce sin que se pierda el conocimiento. En ausencia de hiperventilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas delta. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares. Analgesia producida por opioides tipo morfina El alivio del dolor por los analgésicos opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de la sensibilidad (tacto, temperatura, etc). Aunque a menudo persiste algún dolor, los pacientes informan sentirse más cómodos. Toda descripción clara de la acción analgésica de los opioides debe incluir ciertas distinciones entre el dolor como sensación específica, que se conduce por estructuras neurofisiológicas definidas, y el dolor como sufrimiento, (sensación original, más las reacciones evocadas por esa sensación). Se acepta, en general, que todos los tipos de experiencias dolorosas, sea que se produzcan de manera experimental o que ocurran en el terreno clínico como resultado de la patología, incluyen tanto la sensación original como la reacción a ésta. Importa también distinguir entre el dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por vías neurales intactas (dolor nociceptivo), y el que es causado por lesión de estructuras neurales, y que en general se caracteriza por su hipersensibilidad neural (dolor neuropático). Aunque el dolor nociceptivo suele responder bien a los analgésicos opioides, el dolor neuropático reacciona mal a estos agentes y requiere dosis más elevadas.

Fenómenos neuroexcitatorios: Los analgésicos opioides pueden originar fenómenos neuroexcitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad y actividad tónico-clónica de una o varias extremidades pero sólo en dosis elevadas. Al parecer estos fenómenos estarían

producidos por cambios en la concentración de catecolaminas en las vías dopaminérgicas, contraen el iris y actúan sobre la inhibición cortical del núcleo de Eddinger-Westphal lo que produce contracción pupilar. Las dosis terapéuticas de la mayoría de los analgésicos opioides agonistas y en la intoxicación por sobredosis es patognomónica la presencia de pupilas puntiformes . (9)

Termorregulación: Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco. Sin embargo, una dosificación crónicamente alta puede incrementar la temperatura corporal.

Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares: Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior. Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos, asimismo disminuyen la percepción de los estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal.

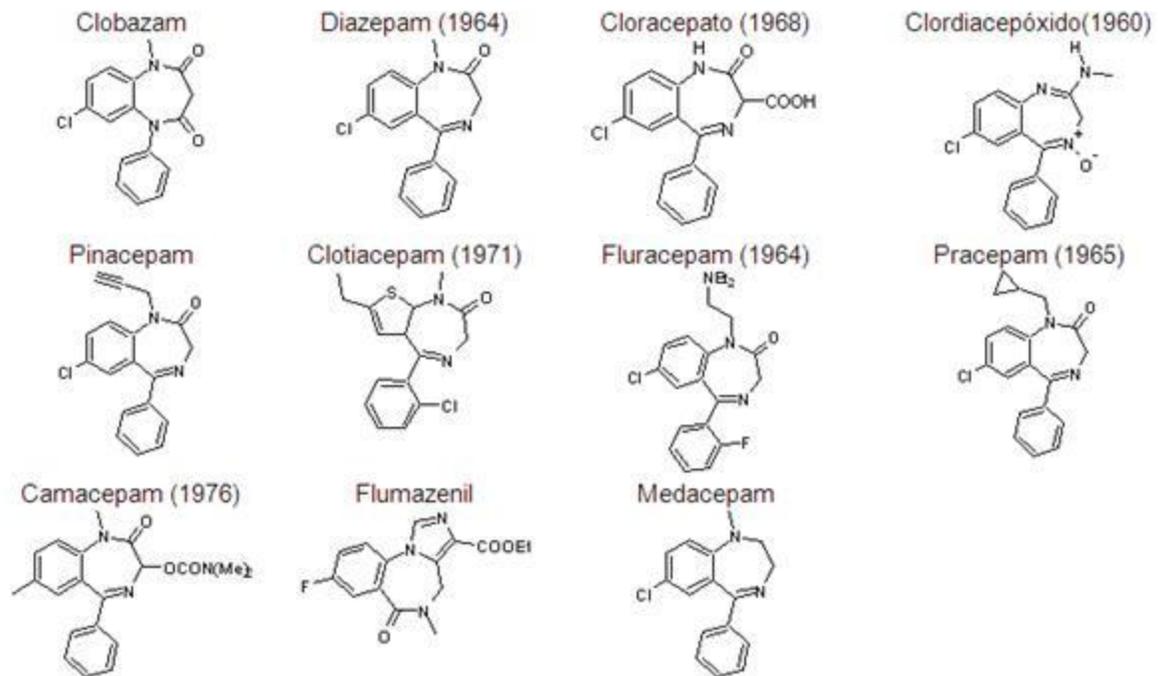
La morfina produce una acción antidiurética por liberación de ADH. Los agonistas producen diuresis de agua libre porque inhiben la secreción de ADH. Aumentan la presión del esfínter coledocoduodenal de manera dosis-dependiente por mecanismos opioides, con excepción de la meperidina que tiene un efecto dual no mediado por receptores.

Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas-antagonistas aumentan la incidencia de náuseas y vómitos ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por activación de los núcleos vestibulares, estos efectos son más intensos en el paciente ambulatorio. Esta acción se controla con antieméticos), también aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo del vaciado gástrico. No hay evidencias directas de que los opioides produzcan alteración de la función hepática, pero la morfina produce síntomas de cólico biliar con cambios en la presión del esfínter.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas están compuestas por un anillo bencénico (A) unido a un anillo diazepínico (B). La mayoría son 1,4 benzodiazepinas aunque algunas tienen los N en 1,5 (Clobazam). Todas tienen sustituida la posición 7, además pueden tener sustituyentes en 1 y 3. La introducción de anillos adicionales ha dado lugar a series derivadas. No se ha establecido una correlación definitiva entre la estructura química y la acción farmacológica de estos derivados. Se sabe que los diversos sustituyentes inducen cambios relativos en el espectro y potencia farmacológica y en las propiedades farmacocinéticas que condicionan la distribución del fármaco y la duración de su efecto (13)

Estructura química de las benzodiazepinas



Mecanismo de acción: El GABA, o ácido gamma amino butírico es un neurotransmisor del SNC cuya actuación se traduce en potenciales postsinápticos inhibidores. Las benzodiazepinas se unen a un sitio específico del receptor gabaérgico y la consecuencia de esta unión es una mayor afinidad del GABA por sus sitio de acción que se traduce en un aumento de la frecuencia de la apertura del canal del Cl^- y por lo tanto un incremento de la transmisión inhibitoria GABAérgica. Los barbitúricos, a diferencia de las benzodiazepinas a bajas dosis prolongan el tiempo de apertura del canal del cloro por acción del GABA mientras que a dosis altas abren directamente el canal. El receptor GABA a es un miembro de la familia de receptores asociados a canales iónicos, formados por una combinación de subunidades proteicas.

Las subunidades se unen formando canales iónicos con selectividad para el ion cloruro. La farmacología de un receptor GABA concreto depende de las isoformas de las subunidades proteicas que lo constituye. Se conocen hasta 7 clases distintas de subunidades con múltiples variantes ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 3$, P1-P3, δ , ϵ , θ).

Se sabe que la mayoría de los receptores GABA están formados por subunidades, β y constituyendo una proteína oligomérica compuesta por 5 unidades (2, 2 β y una γ o). Parece que la subunidad fijadora de GABA sería la γ y la de BZD la α . Se ha sugerido la existencia de subtipos de receptores benzodiazepínicos en función de la subunidad:

- Receptores de benzodiazepinas 1 ($\omega 1$) son los que contienen la subunidad $\alpha 1$.
- Receptores de benzodiazepinas 2 ($\omega 2$) son los que contienen las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 3$ o $\alpha 5$.

Investigaciones realizadas hasta el momento proponen que la actividad ansiolítica está mediada por receptores que contienen una subunidad 2, mientras que el efecto sedante y la amnesia anterógrada requiere la presencia de la subunidad 1. En resumen, los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas están mediados por la activación de subtipos de receptores tipo A del GABA, requiriéndose la activación de receptores que contengan la subunidad $\alpha 1$ para conseguir el efecto sedante, mientras que la acción ansiolítica estará mediada por receptores que contengan la subunidad $\alpha 2$, pero no por receptores que contengan la subunidad 3. Las BZD clásicas interaccionan de forma indiscriminada con todos los tipos de receptores, por lo que cabe esperar de ellas todo el abanico de efectos. De los

derivados utilizados en clínica en la actualidad sólo el zaleplón y el zolpidem (no tienen estructura benzodiazepínica) tienen una alta selectividad por receptores GABA que contienen la subunidad α_1 , razón por la cual ejercen un potente y eficaz efecto hipnótico.

Ansiolíticos: En casos de ansiedad las BZD alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos (sudor, taquicardia y molestias digestivas), pudiendo aumentar la hostilidad y la irritabilidad. Las BZD están indicadas en casos de ansiedad generalizada y neurótica, no van bien contra las fobias y en caso de ansiedad esporádica o moderada no superan al placebo. Se utilizan también en terapéutica coadyuvante para combatir la ansiedad generalizada por la existencia de otras enfermedades. (10)

Hipnóticos: El sueño no presenta una estructura homogénea sino que en él se pueden distinguir varias fases:

- Sueño lento o no REM subdividido en cuatro fases o escalones (1,2,3 y 4) de profundidad creciente y sueño rápido o no REM (con ensueños, pesadillas, ansiedad y excitación)
- El sueño nocturno normal suele organizarse en 4 o 5 ciclos de 90 a 120 minutos distribuidos de la siguiente forma: 4-5% en fase 1, 45-60% en fase 2, 6-8% en fase 3, 10-16% en fase 4 y 20-28 % de sueño REM.
- Las BZD alteran la estructura del sueño ya que disminuyen la fase 1 y anulan las fases 3 y 4.

El Síndrome de Supresión en el paciente pediátrico en estado crítico.

El uso prolongado de sedantes y analgésicos en niños produce de modo secundario fenómenos de tolerancia y abstinencia, los cuales se han relacionado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. Aunque en la literatura encontramos guías de sedación y analgesia en Cuidados Intensivos, tanto pediátricas como de adultos, no ocurre lo mismo con protocolos específicos sobre el manejo del síndrome de abstinencia en niños. La mayoría de datos de que se dispone se refieren al uso de opiáceos (OP) y benzodiazepinas (BZD), ya que son los fármacos más utilizados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos , y casi todos los estudios se han realizado con neonatos o lactantes, mientras que apenas hay trabajos con niños de mayor edad. Además, cada uno de los estudios publicados utiliza criterios de inclusión y métodos diagnósticos distintos, analizando los resultados tras aplicar un protocolo de prevención o tratamiento diferentes, por lo que realmente no se dispone apenas de datos extrapolables a la población general. (11)

SÍNDROME DE ABSTINENCIA A SEDANTES, HIPNÓTICOS Y ANSIOLÍTICOS

La característica esencial de la abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, es la presencia de un síndrome que aparece después del cese o la disminución del consumo al cabo de algunas semanas de uso regular. Este síndrome de abstinencia se caracteriza por dos o más síntomas que incluye hiperactividad autonómica (aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la tensión arterial, aumento de la temperatura y sudoración); temblor de manos, insomnio, ansiedad y náuseas, que se acompañan a veces de vómitos y agitación psicomotora. En la abstinencia grave aparecen alucinaciones visuales, táctiles, auditivas e ilusiones. Los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro que dificulta sobre todo en la unidad de cuidados intensivos el destete ventilatorio. (12)

El conocimiento de los posibles riesgos para de presentar, el síndrome de abstinencia por benzodiazepinas y opiodes, así como la identificación temprana del padecimiento, es una herramienta en el tratamiento, solo 5 artículos describen la incidencia y los factores que influyen en el desarrollo del síndrome.

Fonsmark, et al., en un estudio retrospectivo, encuentra que 35% de los niños sedados entre los 6 meses y 14 años, que desarrollan síndrome de supresión, Un estudio prospectivo de la suspensión abrupta de midazolam en los niños críticamente enfermos, reporta efectos adversos en 17% . Los métodos son diferentes entre los estudios. Katz et al. Usaron el puntaje de la abstinencia neonatal desarrollado por Finnegan et al. Que solo esta validado en neonatos,

Huges et al y Fonsmark et al. No usaron herramientas de evaluación validadas, solo una lista de síntomas y comportamiento que observaron en los pacientes, y los autores no proporcionan una validación de el formato de evaluación para los síntomas descritos.

Por su parte Ista et al, en su estudio: síndrome de supresión en pacientes críticamente enfermos tras la administración a largo plazo de sedantes y/o analgésicos, reporta una población amplia de pacientes pediátricos en estado crítico que evalúa, 24 síntomas de los descritos en la literatura de síndrome de supresión, su estudio demuestra que síntomas como: somnolencia, temperatura mayor de 37.2°C diarrea, temblores, y dilatación pupilar son los más frecuentes y coinciden con los hallazgos del estudio, a excepción de los temblores, basados en la literatura no esperaban síntomas gastrointestinales, pero seis de los pacientes mostraban síntomas gastrointestinales.

El síndrome de abstinencia es un problema de incidencia variable, según los centros, aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de los trabajos hablan de incidencia tras utilizar un protocolo de actuación o prevención, y apenas alguno, tras la suspensión brusca del fármaco sin ninguna intervención, por lo que los datos son poco generalizables. Así la incidencia del síndrome de abstinencia tras el uso de opiodes y benzodiazepinas, varía según series entre el 4% y el 57%, comunicando la mayoría de los trabajos cifras entorno al 35-50%, aunque llega hasta el 80

Clínica: La mayoría de los trabajos publicados analiza el síndrome de abstinencia como ya mencionamos tras el uso de OP y BZD, gran parte de los síntomas descritos se ven con ambos grupos de fármacos, aunque hay algunos que son más característicos de uno o de otro. Una vez se suspende o disminuye la infusión del fármaco, la clínica comienza desde horas a días, dependiendo sobre todo de la vida media del fármaco y sus metabolitos : pocas horas en el caso de vida media corta como lo son fentanilo y midazolam o incluso días si la vida media es más larga como diazepam.

Aunque los síntomas pueden variar de un paciente a otro, el síndrome de abstinencia, se caracteriza fundamentalmente por alteraciones del sistema nervioso central, irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, clonus, hipertonía, bostezos, estornudos , delirios, convulsiones, alucinaciones, alteraciones del sistema nervioso autónomo; taquicardia, hipertensión arterial, fiebre sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis, y alteraciones a nivel gastrointestinal, intolerancia digestiva, vómitos y diarrea. Ya que la mayoría de los centros utilizamos ambos grupos de fármacos los síntomas, generalmente se solapan.

Es importante destacar que también en nuestro estudio se describirá la frecuencia de signos y síntomas en nuestra población. Tras revisar los estudios se encuentra que los síntomas más comunes descritos, son temblores, agitación, irritabilidad, febrícula o fiebre, taquicardia, insomnio, hipertonía, hipertensión arterial, sudoración, vómitos y diarrea.

Diagnóstico. Al no haber ningún síntoma específico o patognomónico habrá que excluir cualquier situación clínica que pueda dar sintomatología similar, es por ello necesario relacionar el tiempo de aparición con la disminución o retirada de las perfusiones. Una vez que se decide iniciar el descenso de la sedoanalgesia, es fundamental una estrecha vigilancia para detectar la aparición de signos y síntomas, compatibles con síntomas de abstinencia, sobre todo en niños que cumplan con los factores de riesgo descritos en la literatura, que clásicamente son:

- a) Infusión continua de más de 5 días

- b) Dosis acumulada de Midazolam mayor de 60 mg/kg

Este estudio además puede establecer si estas dosis son compatibles, con las cuales se desarrolla síndrome de abstinencia en nuestros pacientes.

Teniendo en cuenta la sintomatología descrita una escala clínica nos ayudara a objetivar y cuantificar el síndrome de abstinencia, valorar la necesidad de tratamiento.

Los primeros test disponibles se diseñaron para detectar en síndrome de abstinencia en neonatos. Aunque muy utilizados y bien valorados por la mayoría de autores como método eficaz para identificar signos compatibles, valorar evolución y respuesta al tratamiento, no ha sido establecida su validez científica en niños mayores, por lo que se debe utilizar hasta los 2 o 3 meses de vida.

La escala Finnegan: Se ideó para el seguimiento de hijos de madres adictas a opiodes. Valora 21 datos con distinta puntuación según la gravedad. Como se ha mencionado, no está validada para niños mayores.

La escala Cunliffe, llamada SWS (Sedation Withdrawal Score) es una adaptación de los test neonatales, con los datos más característicos de niños mayores. Tiene la ventaja de que es fácil de utilizar, pero tampoco está validada científicamente, por lo que al disponer de escalas ya validadas, no se recomienda su utilización.

La escala Withdrawal assessment Tool-1(WAT-1). Se requiere únicamente 2 observaciones al día, comparada con las otras escalas que requieren 6-12 observaciones al día, los puntos de evaluación en la escala WAT-1 son de fácil integración.

WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool-1)
Signos o síntomas. Puntuación 0 no, 1 sí
Información 12 horas previas:
1. diarrea (0,1) 2. vómitos (0,1) 3. Ta > 37,8 °C (0,1)
Observación 2 minutos antes de estimulación:
4. tranquilo 0, irritable 1 5. temblores (0,1) 6. sudoración (0,1) 7. movimientos anormales o repetitivos (0,1) 8. bostezos o estornudos (0,1)
Estimulación (llamada por su nombre, tocar de modo suave modo suave, estímulo doloroso si no responde a las previas:)
9. sobresalto al tocar (0,1) 10. aumento tono muscular (0,1)

El adecuado diagnóstico para el síndrome de supresión a opiodes y benzodicepinas sigue siendo un reto para el médico, por la falta de adecuadas mediciones para el síndrome de supresión iatrogénico, numerosos estudios, se realizan para crear el instrumento de medición más apropiado. La escala Withdrawal Assesment Tool – 1, es una mejora significativa respecto de otras herramientas para la evaluación del síndrome de supresión, es observada solo en 2 momentos al día, comparado con las 6-12 evaluaciones requeridas en otras escalas, la evaluación es simple y fácil de realizar.

La escala WAT-1 tiene una puntuación máxima de 12, tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88%, para un punto de corte igual o superior a 3.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- **¿Cuáles son las características clínicas de pacientes pediátricos con síndrome de supresión en la terapia intensiva pediátrica?**

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: El 98 % de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos pediátricos requieren ventilación mecánica, se les administra analgésicos, y sedantes para controlar el dolor, prevenir el discomfort, los opiodes son parte del uso rutinario en la terapéutica del enfermo critico pediátrico, la exposición continua genera dependencia iatrogénica. En la actualidad pocos estudios publicados describen las características del síndrome de supresión y los resultados son tan variables que los reportes van del 10 al 90%.

Fonsmark et al., en un estudio retrospectivo encuentran que , el 35% de los pacientes sedados en ventilación mecánica entre 6 meses y 14 años desarrollan síndrome de supresión. Hughes et al., en un estudio prospectivo tras la discontinuación abrupta de midazolam en pacientes críticos de niños entre 0 -11 años, reportan síndrome de supresión en el 17% de los 53 pacientes.

Katzr reporta síndrome de supresión en 57% pacientes entre 0-22 meses, tras la suspensión de fentanyl. En Brazil Sfoggia reporta síndrome de supresión en 34% de 124 pacientes en ventilación mécnica, al momento no se han publicado resultados en nuestro país.

El uso de opiodes y benzodiazepinas en la unidad de cuidados intensivos pediátricos para el manejo del dolor y la ansiedad se reportan desde 1993 en los estudios de Matthews, y en 1994 por Carr y Todres que resalta la reducción de la morbilidad y mortalidad de los pacientes pediátricos en ventilación mecánica con el uso de opiodes y benzodiazepinas en infusión.

Trascendencia: Es reconocido que tras un par de días se genera dependencia física y tolerancia, que se describe desde 1983 por Hasday, como síndrome de supresión. El síndrome de supresión es el término utilizado para la descripción de signos y síntomas de predominio en sistema nervioso central, como hiperirritabilidad, disregulación del sistema nervioso autónomo como, taquicardia, (a principio), fiebre, midriasis, otras manifestaciones como disfunción gastrointestinal (diarrea, náusea, vómito), distress respiratorio (taquipnea), y movimientos motores anormales, (temblores, hipertonia, hiperreflexia, movimientos repetitivos). Todos estos síntomas se asocian a la complicación en el tratamiento de los pacientes en estado crítico, prolongando la recuperación, e incrementando los días de estancia intrahospitalaria como describe Fonsmark y colaboradores (1999). La prevalencia aun es desconocida por los escasos estudios realizados. El conocimiento del síndrome de supresión a benzodiazepinas y opiodes, identifica los síntomas predominantes en cada unidad y señalar a los pacientes para tratamiento oportuno y estandarizar el mismo. El impacto en el costo del tratamiento médico, no solo sería el reducir los días de estancia , sino optimizar el recurso farmacológico.

Documentar la incidencia del síndrome de supresión, sus síntomas y los factores de riesgo asociados, son un primer paso esencial para identificar oportunamente a los pacientes detectando la sintomatología más frecuente, así se puede reducir el uso de opiodes y benzodiacepinas, se acortan los días de estancia, los días en ventilación mecánica, y se disminuye el riesgo de adquirir infecciones nosocomiales.

Este protocolo se puede realizar debido a que se cuenta con personal capacitado para realizar diagnóstico clínico, del síndrome de supresión. Se cuenta con el material necesario para demostrar la aparición de síntomas e inclusive el uso de morfina en infusión como terapia alternativa.

La vulnerabilidad del estudio se encuentra en la falta de estandarización del uso de sedoanalgesia, en que no existe consenso en los síntomas del síndrome de supresión y que la descripción puede no estar completa en los expedientes.

OBJETIVOS

GENERAL:

Se describieron las características clínicas de pacientes pediátricos con síndrome de supresión en la terapia intensiva pediátrica

ESPECIFICOS

- Se describió el sexo de los pacientes con síndrome de supresión.
- Se identificó la patología de base más frecuentemente asociada al síndrome de supresión
- Se identificó la frecuencia de los signos y síntomas.
- Se determinó la media en los días de infusión de midazolam.

Operacionalización de las variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	TIPO DE VARIBLE	CALIFICACIÓN
Sexo	Fenotipo de género	Masculino Femenino	Cualitativa	Proporciones
Edad	Tiempo transcurrido de vida en años y meses	Meses y años	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar
Diagnóstico de ingreso	Enfermedad presente y principal causa de ingreso a UTIP.	Expresada en categoría según diagnóstico médico	Cualitativa	Proporciones
Deposiciones acuosas	Cualquier disminución en la consistencia de las evacuaciones	Si No	Cualitativa	Proporciones
Vomito	Cualquier vomito documentado 12 h posterior a la infusión de 5 días	Si No	Cualitativa	Proporciones
Temperatura > 37.8°C	Registrada en la hoja de enfermería	Si No	Cualitativa	Proporciones
Temblores	Movimientos repetitivos e incoordinados	Moderado Severo	Cualitativa	Proporciones
Boztesos o estornudos	acción incontrolada de abrir la boca, con separación muy amplia de las mandíbulas, para realizar una inhalación profunda	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica	Proporciones

Tono muscular	contracción parcial, pasiva y continua de los músculos	Normal Incrementado	Cualitativa dicotómica	Frecuencia y Porcentaje
Días de estancia en UTIP	Cantidad en días transcurridos entre el ingreso a UTIP y su alta del servicio	Días	Cuantitativa discreta	Media y desviación estándar
Días de infusión con midazolam y fentanyl	Cantidad en días de las infusiones	Días	Cuantitativa discreta	Media y desviación estándar

Variables:

Variables dependientes

Síndrome de supresión.

Variables independientes.

- Días de infusión de midazolam , sexo, edad, diagnóstico de ingreso, días de estancia en UCIP.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

- **Descriptivo retrospectivo**

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de tamaño de muestra se considero la fórmula para una proporción considerando lo reportado por el Dr. Katz que menciona una proporción de daño en niños críticamente enfermos del 17%. Se considero un valor Z de 1.96 de acuerdo al valor α de 0.05. El valor de δ es el valor de error permitido, para este estudio dejamos en 0.13.

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{\delta^2}$$

$$\delta^2$$

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.17) (0.83)}{(0.13)^2}$$

$$(0.13)^2$$

$$N = \frac{(3.84)(0.17)(0.83)}{0.013}$$

$$0.013$$

$$N = \frac{(3.84)(0.169)}{0.013}$$

$$0.013$$

$$N = \frac{0.54}{0.013}$$

$$0.013$$

$$N = 32$$

Universo. Pacientes atendidos del 1 de Junio al 31 de Diciembre del 2014, en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, que presenten diagnóstico de síndrome de supresión.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión.

- Derechohabiente IMSS
- Pacientes del servicio de UTIP,
- *Manejo con infusión de midazolam por 5 días o más.*
- Expediente clínico completo

Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de trastornos motores, choque séptico establecido al momento de la evaluación.
- Pacientes sin descripción de la sintomatología
- Pacientes con infusión de menos de 5 días.

Tipo de muestreo.

Muestra no probabilística

Análisis Estadístico.

- Para el análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable:
 - Para variables cualitativas se utilizo frecuencias y porcentajes.
 - Para variables cuantitativas se utilizará medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la curva de distribución de datos.
 - En caso de curva simétrica se utilizaron medias y desviaciones estándar
 - En caso de curva no simétrica se utilizaron medianas y rangos
- Los datos se vacían programa de datos de Excel 2010
- El análisis estadístico se realizo con el programa SPSS versión 21.0.

Desarrollo del Estudio.

- Se verificaron los pacientes admitidos en la Terapia Intensiva Pediátrica, que contaban con infusión de midazolam, obtenidos de la base de datos del servicio de terapia intensiva pediátrica.
- Se corrobora la base de datos del servicio de clínica del dolor, por interconsultas de síndrome de supresión.
- Se evaluaron los datos requeridos obtenidos del expediente clínico. Se recabo la información de acuerdo a lo solicitado en la hoja de recolección de datos.
- Se identificaron los pacientes con interconsulta al servicio de clínica del dolor con diagnóstico de síndrome de supresión y se recabaron los datos clínicos de acuerdo a los criterios de la escala Whithdrawal assesment Tool-1(WAT-1).

- Se llevo a cabo el análisis estadístico indicado de acuerdo al tipo de estudio.
- Se redactaron resultados acorde a los objetivos.
- Se llevo acabo análisis de los resultados y objetivos para emitir conclusiones.

Consideraciones Éticas.

El estudio se elaboro de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Publicado en el Diario Oficial de la Federación el Martes 6 de Enero de 1987), los Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas (BPC. Guía Tripartita EUA, Japón y la Comunidad Europea) y con la Declaración de Helsinki.

De acuerdo a la Ley General de Salud Mexicana nuestro protocolo se clasifico sin riesgo ya que se obtendrá información de los expedientes clínicos por lo que no amerita consentimiento bajo información.

Se aprobó por el Comité Local de Investigación 1302 para llevar a cabo dicho estudio con número de registro: R-1302.2014-

Cronograma de actividades.

	Ene	Feb	Mzo	Abr	May	Jun	Jul	Agos	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Recopilación bibliográfica	X	X	X											
Desarrollo del anteproyecto				X	X	X								
Presentación del anteproyecto a revisión						X		X			X			
Autorización del proyecto													X	
Recolección de datos								X	X	X	X	X	X	
Procesamiento y análisis de resultados													X	
Elaboración del informe final													X	
Presentación de los resultados														X
Envío del manuscrito a publicación														X

Recursos humanos:

- Tesista, Médico Residente de 2° año de Medicina del Enfermo Pediátrico en Estado Critico, responsable del diseño, elaboración del proyecto y análisis de los resultados.
- Médico Director de Tesis. Medico Intensivista Pediatra, calificado en la evaluación y tratamiento de los pacientes con Síndrome de supresión.
- Medico Asesor Metodológico. Médico Pediatra con formación en investigación con maestría y doctorado en ciencias médicas, Investigador asociado B IMSS y SIN CONACYT Nivel I, Jefe de la División de Educación en salud

Recursos Materiales:

En la realización del estudio se utilizaron: lápices, plumas, hojas de recolección de datos, fotocopias, hojas blancas para impresión, computadora, programas de cómputo, Microsoft Office 2010, programa SPSS versión 21.0, 1 impresora y tinta para impresión, empastado para la presentación.

Recursos financieros:

Los costos derivados del proyecto corrieron a cargo del tesista.

El equipo de cómputo, la impresión y papelería necesarios fueron proporcionados por el investigador.

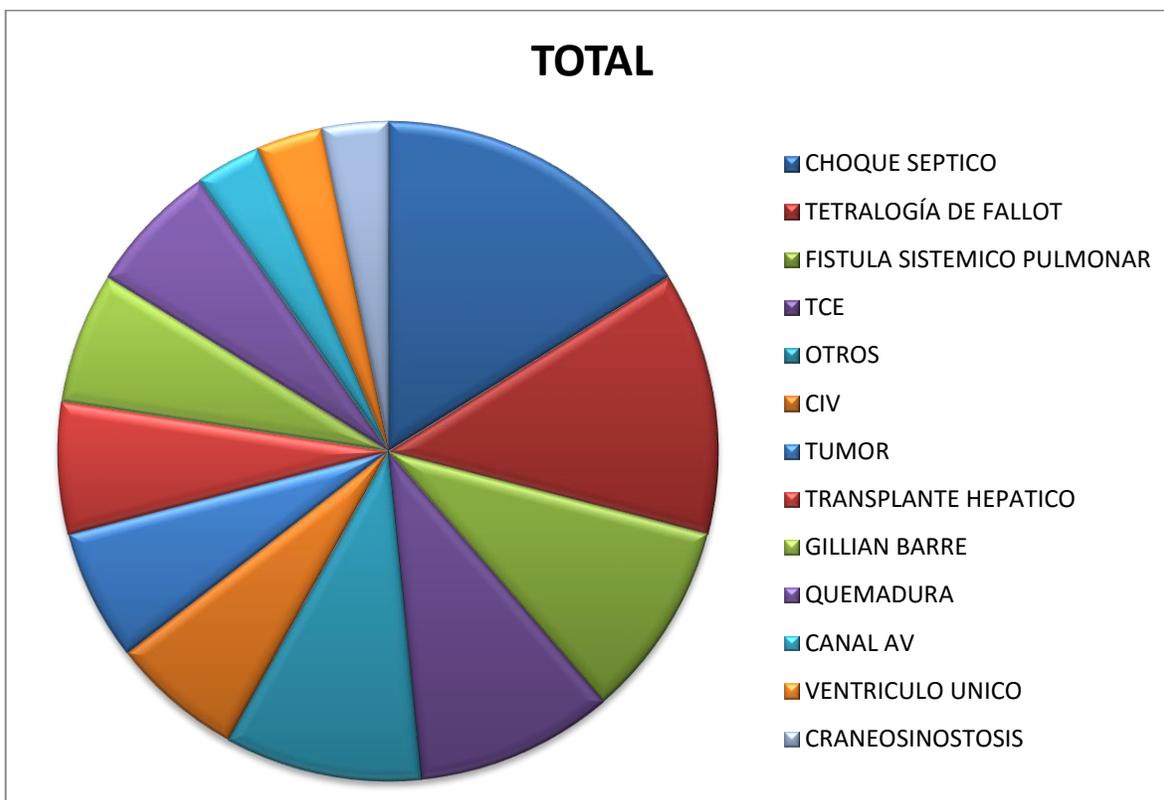
RESULTADOS

Se realizó un estudio de retrospectivo a los pacientes con diagnóstico de síndrome de supresión, con registro de interconsultas al servicio de clínica del dolor, ingresados en nuestra UCIP que recibieron sedoanalgesia en perfusión continua exclusivamente con midazolam (MDZ) y fentanilo (FENT) al menos 48 horas. Del total de casos, se determinó el porcentaje de los diagnósticos de ingreso en los pacientes con síndrome de supresión, mostrando en la siguiente tabla y gráfico, el mayor porcentaje; con un 15.6%, el choque séptico, tetralogía de Fallot 12.5%, y tercer lugar Fístula sistémico pulmonar 9.4%.

TABLA 1.PATOLOGIA DE BASE ASOCIADA AL SINDROME DE SUPRESIÓN.

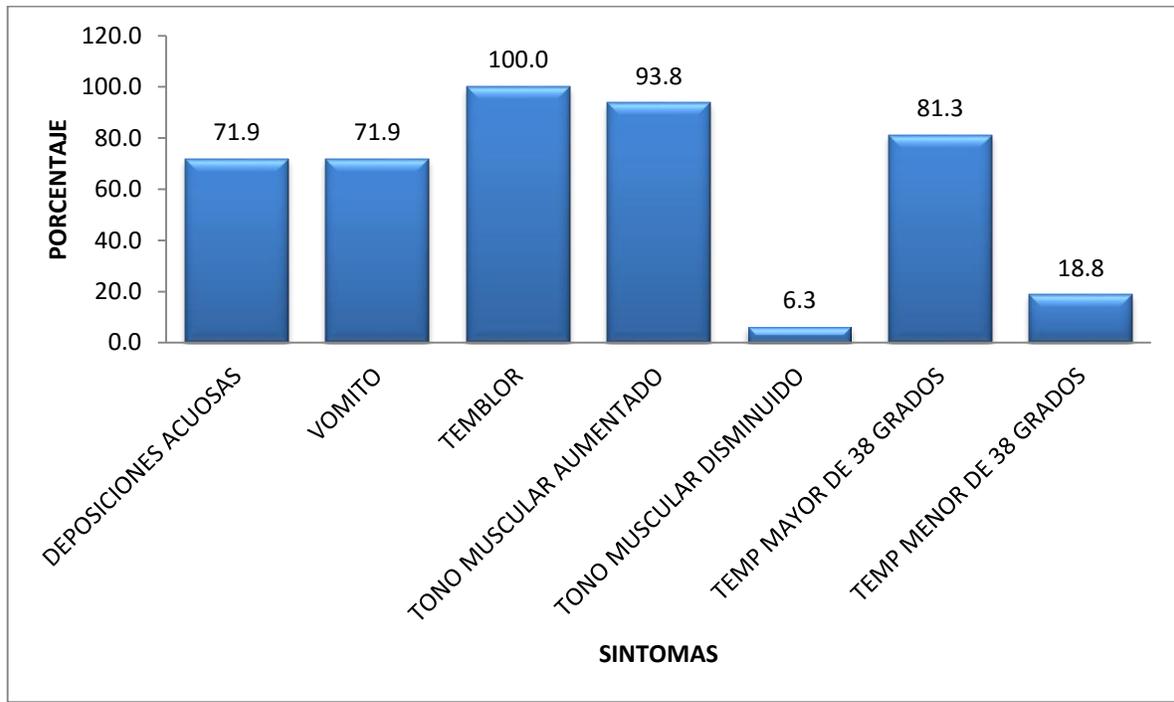
CASO	TOTAL	%
CHOQUE SEPTICO	5	15.6
TETRALOGÍA DE FALLOT	4	12.5
FISTULA SISTEMICO PULMONAR	3	9.4
TCE	3	9.4
OTROS	3	9.4
CIV	2	6.3
TUMOR	2	6.3
TRANSPLANTE HEPATICO	2	6.3
GILLIAN BARRE	2	6.3
QUEMADURA	2	6.3
CANAL AV	1	3.1
VENTRICULO UNICO	1	3.1
CRANEOSINOSTOSIS	1	3.1
CARDIOPATÍA CONGENTITA	0	0
CIA	0	0
NEUROCRITICOS	0	0
CIRUGIA	0	0
SEPSIS ABDOMINAL	0	0
PERITONITIS	0	0
PANCREATITIS	0	0

GRAFICO 1. PORCENTAJE DE ASOCIACION DEL SINDROME DE SUPRESIÓN Y LA PATOLOGIA DE BASE.



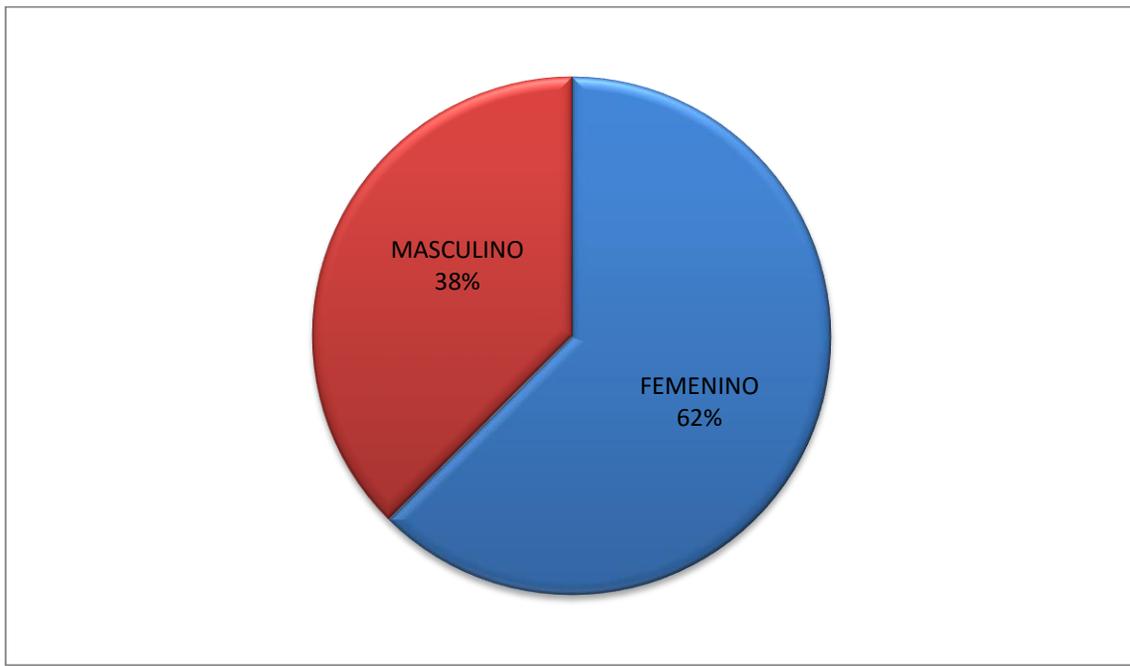
Se obtiene obtuvo el porcentaje de frecuencia de los síntomas mostrado en la siguiente grafica, en nuestro grupo de pacientes el síntoma con mayor frecuencia reportado es el temblor en el 100% de los casos, incremento del tono muscular 93.8%, Fiebre 81.3%, deposiciones acuosas y vómito 71.9%, temperatura menor de 38°C 18.8%, Tono muscular disminuido 6.3%.

GRAFICO 2. PORCENTAJE DE FRECUENCIA DE LOS SINTOMAS CON SINDROME DE SUPRESIÓN.



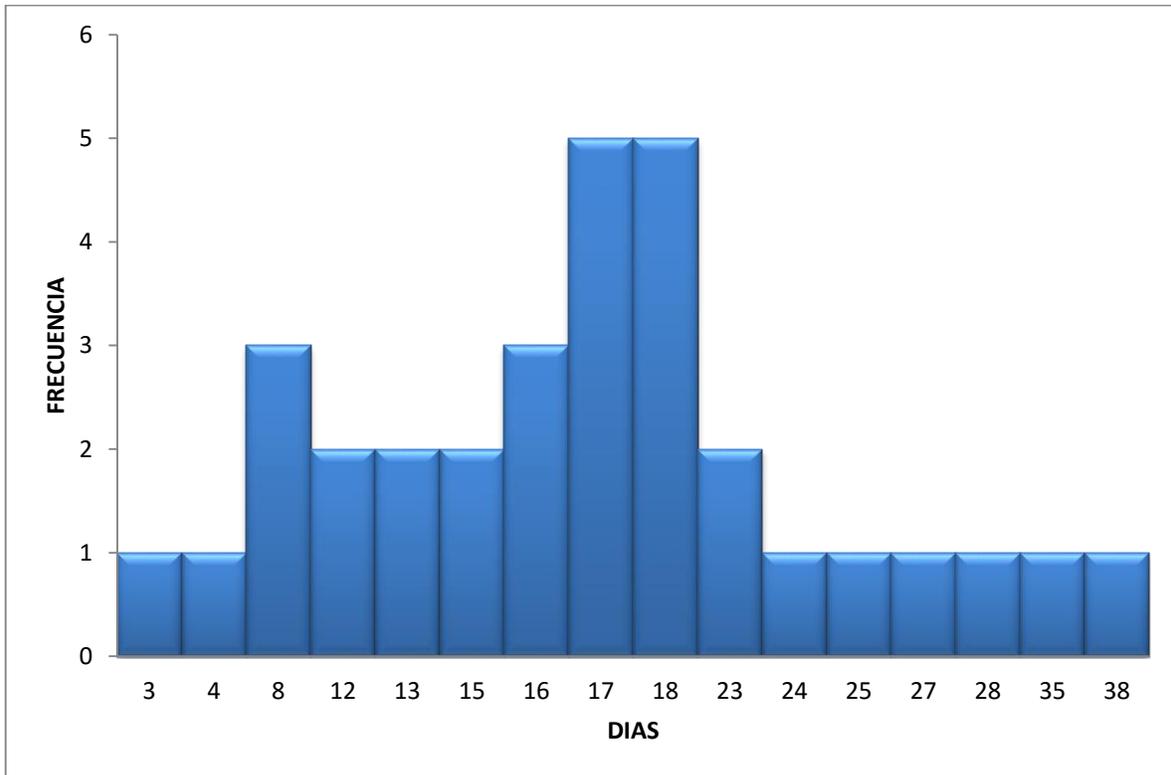
Dentro de las características demográficas se determina el porcentaje según el sexo de la población con síndrome de abstinencia en la UCIN.

GRAFICO 3. PORCENTAJE DE PRESENTACION SEGÚN EL SEXO.



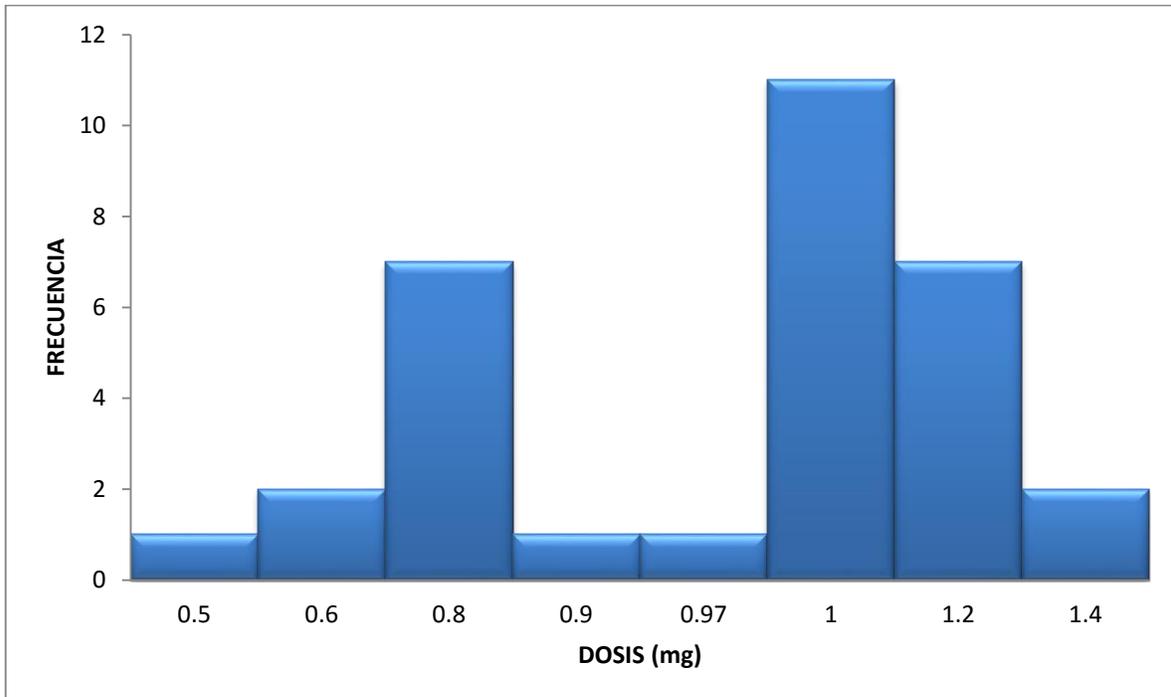
En la gráfica 4 se determina la frecuencia en la estancia de los pacientes con diagnóstico de síndrome de supresión con infusión de sedoanalgesia, y se puede observar mayor frecuencia en el día 17 y 18.

GRAFICA 4. FRECUENCIA DE ESTANCIA EN LA UTIP



En la grafica 5 se determina la dosis máxima alcanzada en la infusión continúa con midazolam.

GRAFICA 5. FRECUENCIA DE DOSIS MÁXIMA DE INFUSIÓN (mg/k/h)



En la siguiente tabla 2 se hace la relación, de los días de estancia en UTIP, con los días de infusión con midazolam y la dosis máxima por cada paciente, en la que se observa que los pacientes con mayor estancia intrahospitalaria alcanzan la dosis máxima de infusión.

TABLA 2. RELACION ENTRE LA ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA, DIAS DE INFUSIÓN Y DOSIS DE INFUSIÓN DE MIDAZOLAM (mg/k/hora) POR CASO

DOSIS DE INFUSION MAXIMA MIDAZOLAM(MG X KG DE PESO)	DIAS DE INFUSION CON MIDAZOLAM	DIAS DE ESTANCIA EN UTIP
1.2	12	17
0.5	4	4
0.8	6	8
1	1	3
1.4	22	28
0.6	11	17
1.4	33	38
0.6	13	18
0.8	10	12
1.2	13	15
0.8	15	16
1.2	15	17
0.8	12	13
0.8	13	13
0.97	16	18
1	18	23
1	16	17
1	5	12
1.2	16	35
1.2	23	24
0.9	14	18
1	15	16
1	6	8
1	14	15
1.2	16	17
1.2	19	27
1	21	25
1	14	16
1	13	18
0.8	16	18
1	19	23
0.8	6	8

GRAFICA 6. RELACION ENTRE LA ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA, LA

DOSIS MÁXIMA DE INFUSION DE MIDAZOLAM Y LOS DIAS DE INFUSIÓN.

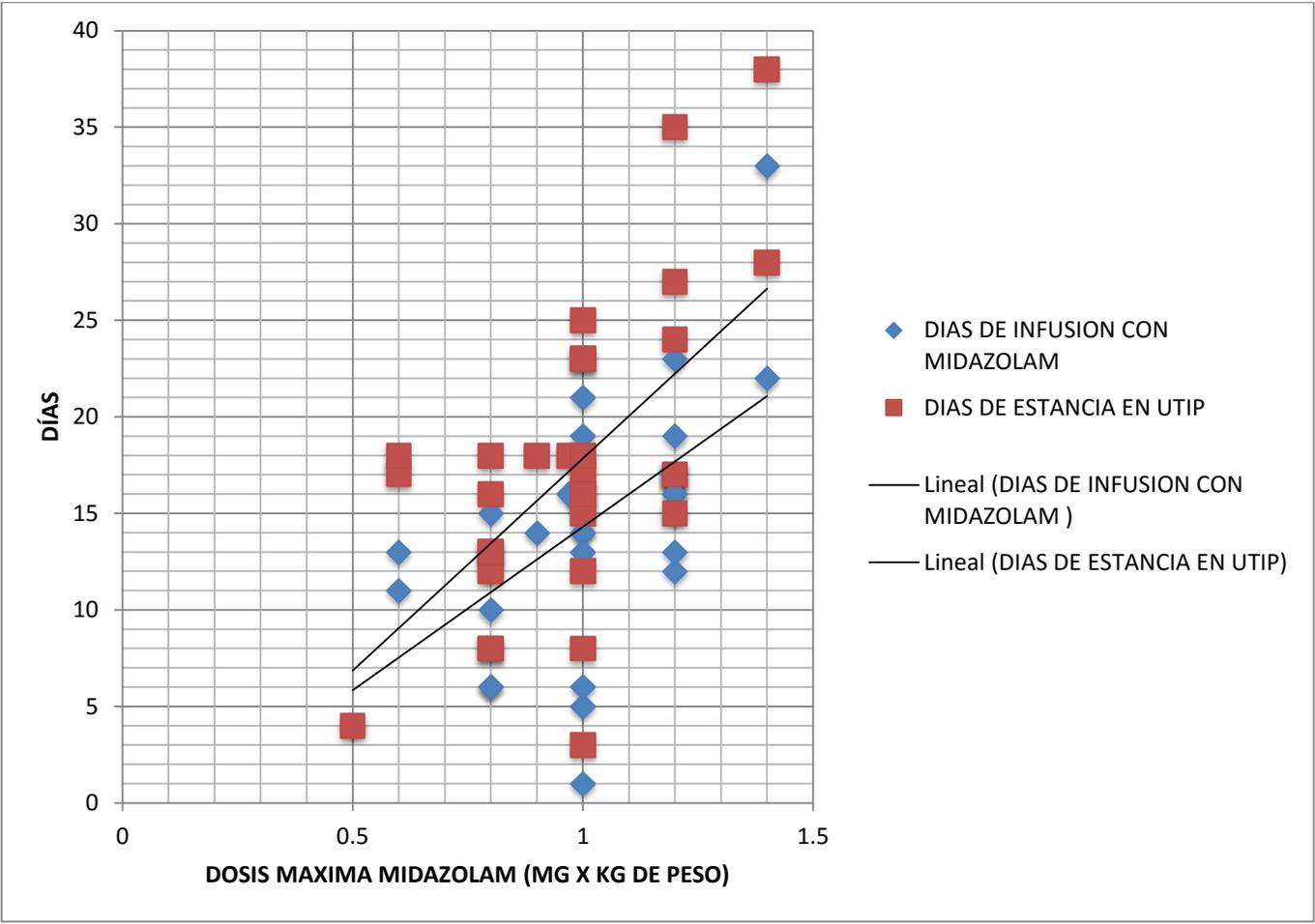


TABLA 3. MEDIDAS DE DISPERSION EN LOS DIAS DE INFUSIÓN CON MIDAZOLAM

MEDIDAS DE DISPERSION	DIAS DE INFUSION CON MIDAZOLAM
MEDIA	8.7
MEDIANA	14.0
VARIACIÓN	39.5
DESVIACION ESTANDAR	6.3

DISCUSION

El uso prolongado de sedantes y analgésicos en el paciente pediátrico en estado crítico produce de modo secundario fenómenos de tolerancia y abstinencia, los cuales se han relacionado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria; en nuestro centro hospitalario se recurre al uso de morfina al iniciar tolerancia a la infusión de midazolam y fentanyl, por lo que se cuenta con el registro de pacientes con uso de morfina, tras el inicio de la sintomatología.

Se toma en cuenta este registro para conocer a los pacientes con el diagnóstico de síndrome de supresión, Los síntomas que tuvieron nuestros pacientes fueron similares a los descritos en la literatura, se limita solo a los síntomas presentes en la escala WAT-1 pero en un estudio retrospectiva no se pudieron incluir otros síntomas no descritos en la escala.

En el estudio de Bicudo et al, el 100% presentó insomnio, temblores y taquipnea, fiebre el 83%, coincide con el análisis de la literatura que realizó Birchley donde concluye que los síntomas más frecuentes del SA por OP y BZD en niños son temblores, fiebre, vómito, en nuestro grupo de pacientes el síntoma con mayor frecuencia reportado es el temblor en el 100% de los casos, incremento del tono muscular 93.8%, Fiebre 81.3%, deposiciones acuosas y vómito 71.9%, temperatura menor de 38°C 18.8%, Tono muscular disminuido 6.3%.

Del total de casos, se determino el porcentaje de los diagnósticos de ingreso en los pacientes que precisan sedoanalgesia y presentan síndrome de supresión, con un 15.6%, el choque séptico, tetralogía de Fallot 12.5%, y tercer lugar Fistula sistémico pulmonar 9.4%. Los motivos por los que se inicia sedoanalgesia en literatura son patología respiratoria en el 50%, traumatismos en el 23%, shock séptico el 10,4% y otras causas el 16,6.

Los estudios presentan las características demográficas, de acuerdo al género en nuestro caso el porcentaje es de 38% en población masculina, y 62% en población femenina, no hubo diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron abstinencia en de las variables personales.

La duración media del tratamiento es significativamente superiores en los grupos que desarrollan síndrome de supresión descritos en la literatura Wald constató que lo que mejor explicaba el desarrollo del síndrome de abstinencia fue el tiempo de perfusión de midazolam de 5.7 días con una OR de 1,061 (IC 95).

El resultado promedio en días de infusión con midazolam en nuestro estudio muestra: 8.7 días.

En un estudio multicentrico realizado por la SECIP se determinó que el factor de riesgo más importante es; el tiempo de infusión con midazolam superior a 5 días, en el caso de la unidad de cuidados intensivos pediátricos de el CMNO los días de infusión superan de una forma significativa a todos los reportes de la literatura se y este factor se asocia de forma determinante a la prolongación en los días de estancia intrahospitalaria, la prolongación de la ventilación mecánica y el incremento en las infecciones nosocomiales, específicamente la neumonía relacionada a la atención médica.

De el apartado anterior se desprendió en este estudio que nuestros pacientes, tras el paso del periodo crítico, y como diagnóstico de exclusión presentan la sintomatología característica en la escala clínica, por lo que desde el ingreso se puede iniciar la valoración con la escala WAT 1. La escala Withdrawal assesment Tool-1(WAT-1) requiere únicamente 2 observaciones al día, comparada con las otras escalas que requieren 6-12 observaciones al día, los puntos de evaluación en la escala WAT-1 son de fácil integración y a partir del 5to día el inicio de tratamiento y para evolución de la respuesta al tratamiento.

La escala WAT-1, tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88%, para un punto de corte igual o superior a 3.

Por lo anterior se puede utilizar la escala en nuestros pacientes para identificar los síntomas que se asocian a la complicación en el tratamiento de los pacientes en estado crítico, prolongando la recuperación, e incrementando los días de estancia intrahospitalaria como describe Fonsmark. La prevalencia aun es desconocida por los escasos estudios realizados.

El conocimiento del síndrome de supresión a benzodicepinas, identifica los síntomas predominantes en cada unidad y señala a los pacientes para tratamiento oportuno y estandarizar el mismo. El impacto en el costo del tratamiento médico, no solo sería el reducir los días de estancia, sino optimizar el recurso farmacológico.

La dosis media acumulada de MDZ fue 70,57 mg/kg en el grupo de síndrome de abstinencia, cifra generalmente superior a la utilizada en los escasos trabajos que analizan el SA por BZD, en nuestros pacientes existen diferencias significativas en la perfusión máxima recibida en los estudios mencionados por lo que se puede proponer como un factor de riesgo determinante en nuestra población, La duración media de la perfusión fue de 13 días en SA, por tres a cuatro días en el grupo que no tuvo SA, cifras también similares a las publicadas.

Esto es útil a la hora de establecer el periodo de tiempo idóneo para monitorizar o prevenir el síndrome de abstinencia: si se establece un protocolo preventivo para los pacientes con más de cinco días de perfusión, serán pocos los que desarrollen un SA sin haber comenzado previamente dicho tratamiento sustitutivo, aunque suponga iniciarlo en algunos que no desarrollarán SA; y por otro lado, si se monitoriza la aparición de SA en niños con más de tres días de perfusión, aunque no se inicie tratamiento sustitutivo de entrada, se podrá identificar a los pacientes que desarrollen SA a pesar de tener menos de cinco días de perfusión, y comenzar el tratamiento sintomático cuanto antes, de modo que un tiempo de perfusión superior a 5,75 días incrementa significativamente el riesgo de desarrollo de SA.

Hasta ahora, otros autores han encontrado que tanto la dosis acumulada como la duración de la perfusión de OP suponen factores de riesgo para desarrollar un SA. Así, en estudios realizados con neonatos¹⁴⁻⁻⁻¹⁷ se han comunicado dosis acumuladas de FENT entre 0,4 y 1,6 mg/kg como factores de riesgo, mientras que en niños mayores solo hay un estudio que analiza los posibles factores de riesgo, aunque fue realizado solo con menores de 2 años, encontrando que una duración de la perfusión mayor de 5 días eran factores de riesgo para desarrollar SA. De todas las variables, mediante regresión logística se objetivó que la que mejor predice la aparición del SA es el tiempo de perfusión de MDZ, sensibilidad y especificidad. Cabe mencionar que en este estudio no se incluye el uso de relajante muscular.

El descenso progresivo de la perfusión en nuestros pacientes no se encuentra estandarizado, por lo que no es posible evaluar el factor de descenso en los pacientes, el descenso de cada fármaco es independiente, por lo que no se pudieron comparar estadísticamente. Está descrito en la literatura que el descenso en general fue de modo rápido en la mayoría, en 24-36 horas en los que no desarrollaron SA y en cuatro a cinco días en los que sí presentaron el síndrome, pauta seguida también por la mayoría de protocolos publicados. Aunque es una práctica ampliamente utilizada como método preventivo del SA todavía no existe un protocolo de descenso de sedoanalgesia en niños aceptado universalmente, erradicar la aparición del SA.

Por lo que la prevención, continúa siendo la alternativa prometedora de este padecimiento cuyo impacto es ampliamente subestimado, y por lo que al plantear que los pacientes si presentan las características clínicas comúnmente descritas en los estudios es una posibilidad realizar un estudio que permita abordar de manera temprana el padecimiento.

Todo lo anterior plantea la controversia en función de la calidad de los productos utilizados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de el CMNO y de acuerdo a las Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos del IMSS se menciona que : los productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de revisión a fondo con arreglo a procedimientos escritos. Debe establecerse un sistema para retirar, en caso necesario, de manera rápida y eficaz los productos defectuosos o sospechosos de serlo. En los hospitales el servicio de farmacia es el responsable de diseñar y establecer los circuitos eficaces para la notificación, identificación y retirada de dichos productos.

Problemas de calidad.

1. Los problemas de calidad deben investigarse. Se deben instaurar las medidas oportunas para garantizar que se adoptan los remedios necesarios con el fin de evitar que vuelva a producirse. Se debe documentar por escrito la naturaleza de la deficiencia, las medidas adoptadas y los análisis realizados.
2. Se debe comprobar si se han seguido adecuadamente las instrucciones de preparación o el defecto puede estar relacionado con el medicamento de partida, registrando y comprobando el lote tanto del medicamento como diluyente.
3. En el caso de preparaciones de productos normalizados elaborados en serie o en lotes, desde los servicios de farmacia, si aparece un problema de calidad además de comprobar el seguimiento de las instrucciones y la calidad de los materiales de partida, se debe comprobar que se han cumplido y validado por un farmacéutico los controles de calidad previo a su dispensación, la adecuada conservación, almacenamiento y transporte. Se deben identificar todos los preparados de la misma serie o lote que pudiesen estar afectados para proceder a su retirada y cesar su dispensación y todo ello se debe adjuntar al registro de la preparación.

CONCLUSIONES

- I. Podemos afirmar que la administración prolongada de opiodes y benzodiacepinas, se asocia con el desarrollo síndrome de abstinencia.
- II. Que la frecuencia en la aparición de síntomas y signos en nuestros pacientes es congruente con los resultados reportados en la literatura.
- III. La aparición del síndrome se relaciona con tiempos de perfusión prolongados.
- IV. Debemos iniciar la evaluación del síndrome de supresión al menos en todos los pacientes que presentes infusión con midazolam de 5 días.
- V. En los pacientes que cumplan criterios se debe monitorizar la aparición del cuadro con una escala clínica WAT 1 e instaurar medidas preventivas para evitar el desarrollo o al menos disminuir la gravedad del SA.
- VI. Valorar posterior a los resultados del estudio iniciar la evaluación de calidad de los medicamentos utilizados

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rhoney DH, Murry KR. National survey on the use of sedatives and neuromuscular blocking agents in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 129-133.
- 2.- Barrientos-Vega R, Mar Sanchez-Soria M, Morales Garcia C et al. Prolonged Sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and const. *Crit Care Med* 1997; 23: 33-40
3. Freire AX, Afessa B, Cawley P. et al. Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2002; 30: 24: 68-72
4. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 19: 344-351
5. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New Engl J Med* 2000; 342: 1471-7
6. Fernández Carrión F, García Iglesias A, Peña López Y, García Soler J, Flores González JC, García Urabaneay D, et al. Estudio multicéntrico sobre síndrome de abstinencia en UCIP. *Rev Esp Pediatr* 2011; 67 (Supl. 2):195

7. Mehta s, Burry L, Fischer Set al. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. Crit Care Med 2006; 34(2): 374-80
8. Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. Pain physician 2008;11(2Suppl):S133-53
9. Hall LG, Oyen LJ, Murray MJ. Analgesic agents. Pharmacology and application in critical care Clinic 2001; 17(4)899-923.
10. Spina SP, EnsomMH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. Pharmacotherapy 2007; 27 (3): 389-98.
11. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. Clin Pharmacol Ther 2007; 81(3): 429-44.
- 12 .Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. AAPS J 2008; 10:537-51
13. Jenkins I: The provision of analgesia and sedation in the PICU: Current Practice and recent advances. Pediatr Anaesth 2002; 12 837-839
14. Polaner DM : Sedation-analgesia in the pediatric intensive care unit. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 695-714.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: _____

Numero de seguridad social: _____

Sexo: Masculino

Femenino

Edad: _____

Diagnóstico de ingreso: _____

Deposiciones acuosas: Si

No

Deposiciones acuosas: Si

No

Vomito: Si

No

Temperatura > 37.8°C: Si

No

Temblor: Si

No

Bostesos, estornudos: Si

No

Tono muscular: Normal

Incrementada

Otros síntomas: _____

Días de estancia en UTIP: _____

Días de infusión con midazolam y fentanyl: _____

Uso de Morfina: Si

No

