



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiacepina mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA MEDICINA CRITICA PEDIATRICA

PRESENTA:

Dr. Raúl Cedillo Zaragoza

TUTOR

Dra. Isabel Znaya Ramírez Flores

Médico adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos del Centro Médico Nacional Siglo XXI

HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
CIUDAD DE MEXICO, 11 DE ENERO DEL 2023



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.

ÍNDICE

	Página
Resumen	3
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	11
Pregunta de investigación	12
Hipótesis	12
Objetivos	12
Justificación	13
Material y métodos	13
Variables	16
Descripción General de Estudio	19
Plan de análisis estadístico	19
Financiamiento y factibilidad	20
Aspectos éticos	21
Resultados	23
Discusión	30
Conclusiones	34
Bibliografía	35
Anexos	37

RESUMEN

Frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

INTRODUCCIÓN: La sedación y analgesia son piedra angular del manejo óptimo de pacientes pediátricos críticamente enfermos. Estos medicamentos son necesarios para que el paciente logre un nivel adecuado de comodidad y adaptación a las diferentes terapias y minimizar el riesgo de extubación no planificada y pérdida de accesos vasculares. Sin embargo, el uso prolongado de estos fármacos o a dosis elevadas conlleva el riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia (SA) a opioides y benzodiazepinas, y de manera secundaria, un tiempo de ventilación mecánica y de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) prolongados, incrementando los costos derivados de la atención médica. El uso de la escala SOPHIA, herramienta clínica validada en población pediátrica, permitirá evaluar la frecuencia de este síndrome en la UCIP de nuestro hospital, lo que permitirá realizar a futuro más estudios para ampliar el conocimiento de este síndrome.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, longitudinal, en el cual se incluyó a pacientes críticamente enfermos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Pediatría CMN XXI del 8 de julio 2022 al 15 de noviembre del 2022. Se incluyeron niños con edades comprendidas entre 1 mes de edad hasta los 18 años de edad, que se encontraban bajo asistencia mecánica ventilatoria y con administración en infusión continua de fármacos opioides y/o benzodiazepinas (BZD) por más de 72hrs, a quienes se les aplicó la escala SOPHIA dentro de las primeras 24hrs del retiro o disminución de la dosis de opioides y/o BZD.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó un análisis descriptivo utilizando frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o mínimos y máximos) dependiendo de la distribución de las variables.

CONCLUSIONES: La frecuencia del síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI fue del 40 %. Las características clínicas incluidas en la escala SOPHIA más frecuentemente observadas en los pacientes con síndrome de abstinencia fueron taquicardia, fiebre, agitación, irritabilidad, inquietud o nerviosismo y la presencia de movimientos anormales de antebrazos o piernas, desde sacudidas hasta coreo atetosis. Los síntomas menos frecuentes fueron la presencia de alucinaciones, llanto inconsolable, vómitos e hipertonia muscular, puños y pies apretados. De manera general, los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA tuvieron mayores dosis de benzodiazepinas (midazolam) y mayor tiempo de duración de su administración.

ANTECEDENTES

La sedación y analgesia adecuadas son la piedra angular del manejo óptimo de pacientes pediátricos críticamente enfermos. Estos medicamentos a menudo son necesarios para que el paciente logre un nivel adecuado de comodidad y adaptación a las diferentes terapias y minimizar el riesgo de extubación no planificada y pérdida de accesos vasculares. (1)

La directriz sobre la sedación y analgesia ha recomendado la combinación de midazolam y fentanilo en infusión continua como primera opción para pacientes de la UCIP, sin embargo, el uso de estos medicamentos durante más de 72hrs puede conducir al desarrollo de fenómenos de tolerancia y abstinencia o dependencia física, los cuales se han relacionado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y hospitalaria, incrementando los costos derivados de la atención médica.(2)

La incidencia informada del síndrome de abstinencia en pacientes de UCIP es variable según los centros, reportada entre el 35-57% y aumentando hasta un 87% si la perfusión de los fármacos de sedo-analgesia es mayor a 5 días, en pacientes que reciben benzodiazepinas (BZD) oscila entre el 17% y el 35% (3), 57% en pacientes con uso de fentanilo (4) y 49% a 77% en pacientes que recibieron ambos fármacos. Es importante destacar que la mayor parte del conocimiento sobre abstinencia en pacientes de UCIP se deriva de investigaciones cuyos instrumentos de evaluación solo fueron validados para población neonatal. (5)

Aunque en la literatura actualmente encontramos guías de sedación y analgesia para pacientes críticamente enfermos, tanto pediátricos como adultos, no existen protocolos específicos sobre el diagnóstico del síndrome de abstinencia (SA) en niños, por lo tanto, el síndrome de abstinencia suele estar infradiagnosticado y tratado insuficientemente, ya que los signos y síntomas a menudo cambian y pueden confundirse con otras patologías. (6)

El SA se define como el conjunto de signos y síntomas que se manifiestan al discontinuar o descender las dosis opioides y/o BZD. Las manifestaciones del SA dependen de muchos factores, tales como, el tipo de fármaco, la edad y el estado cognitivo. En cuanto al tipo de fármaco, el riesgo de SA es mayor con la administración

del fármaco en infusión continua y con opioides sintéticos como el fentanilo, comparado con la morfina. (7)

Recientemente un estudio se reportó una incidencia del 10-18%, en estos, se utilizaron de manera conjunta fármacos opioides y BZD, la causa más frecuente de ingreso en UCIP fue cirugía cardíaca (56%), y la indicación más común de sedación fue el manejo postoperatorio de la cirugía cardíaca (56%), seguido de la inestabilidad hemodinámica (21%) y la adaptación a la ventilación mecánica (VM) (13%). (8)

A continuación, se exponen expondrán conceptos esenciales para entender la fisiopatología de la enfermedad.

Tolerancia: Disminución del efecto de un fármaco con el tiempo de uso, o necesidad de aumentar la dosis para conseguir la misma eficacia clínica. La misma concentración de fármaco en plasma produce menos efecto. (9)

Abstinencia: Conjunto de síntomas y signos físicos que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, una vez que se ha establecido una dependencia física. (9)

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 el SA. (9)

De acuerdo al Documento de Consenso 2001 de la Academia Americana de Medicina del Dolor y de la Sociedad Americana de Medicina de Adicciones, la dependencia se define como "un estado de adaptación que se manifiesta por un SA específica según la clase de fármaco, que puede ser producido por el cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel de la droga en sangre, y/o la administración de un antagonista. (10)

Sedación y analgesia en la UCIP

La monitorización del grado de sedo analgesia es fundamental para el tratamiento del niño que ingresa a la UCIP, de hecho, una de las herramientas que mide la calidad de atención una UCIP es el manejo de la sedo analgesia con una monitorización adecuada, ya que esta es necesaria para disminuir, o al menos no incrementar, la morbimortalidad del paciente, y para hacer más comfortable su estancia. (11)

Actualmente las escalas son los instrumentos más frecuentemente usados para la monitorización de la profundidad de la sedo analgesia, sin embargo, solo 14% de las unidades emplean habitualmente estas escalas de monitorización. (11)

✓ **Sedación:**

La sedación se define como el estado de disminución de la conciencia del entorno, manteniendo o no, los reflejos protectores, la percepción del dolor, la capacidad de mantener la vía aérea permeable y la ventilación espontánea. (12)

La administración de sedantes por vía intravenosa forma parte de la rutina diaria de los cuidados de la UCIP, adquiriendo especial relevancia en aquellos pacientes asistidos con ventilación mecánica (VM). (12)

Los sedantes se administran en estos pacientes principalmente con tres objetivos, conseguir el confort del paciente, facilitar su adaptación y sincronía con el ventilador mecánico, y evitar eventos adversos provocados por estado de agitación, como la retirada accidental de dispositivos o las autolesiones. (13)

La sedación en la práctica clínica se ha empleado a lo largo de los años para evitar complicaciones, reducir la ansiedad y provocar amnesia en pacientes con VM, ya que el estrés postraumático en estos pacientes parece desarrollarse con mayor facilidad que en pacientes cuya estancia en UCI haya estado libre de VM. (14)

Hace dos décadas se pretendía que los pacientes estuvieran totalmente desconectados del entorno y relajados con independencia de la patología. En la actualidad, este concepto está en proceso de cambio, se ha comenzado a buscar un estado en el paciente que le permita colaborar con su propia ventilación y sea fácilmente su despertar. Esto, sumado a la evolución de la tecnología de soporte de órganos, avances en el diseño de ventiladores, diálisis y circuitos extracorpóreos, hace que la sedación profunda como indicación generalizada para la totalidad de pacientes con VM comience a perder sentido. (15)

✓ **Analgesia:**

La analgesia es el conjunto de procesos que tiene como objetivo la reducción o alivio del dolor. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial. (16)

El dolor es una experiencia subjetiva que es diferente para cada persona, con distintas dimensiones: sensorial, emocional, cognitiva, psicológica y de comportamiento o conductual. Son muchos los factores que pueden influir en la percepción del dolor, entre ellos, la edad, la situación cognitiva, las experiencias previas, la situación afectivo-emocional del paciente y la variabilidad de situaciones que pueden originar el dolor. Estas pueden tener diferentes orígenes, la propia patología o herida quirúrgica del paciente, así como las técnicas y cuidados necesarios para su manejo. (17)

✓ **Monitorización de la sedación en la UCIP**

En pediatría, las escalas más utilizadas son la escala RAMSAY modificada y la escala COMFORT. La escala COMFORT es la única herramienta diseñada para el uso en niños ventilados mecánicamente, consta de 8 parámetros, cuatro fisiológicos y cuatro comportamentales y su evaluación requiere de varios minutos por un observador. Esta escala se divide en tres rangos de sedación: de 8 a 16 corresponden a una sedación profunda, de 17 a 26 se considera como sedación óptima, un valor de 27 a 40 indica una sedación inadecuada (18).

✓ **Opioides (OP)**

Los opioides tienen afinidad por los receptores opioides. La activación de los mismos da lugar a la inhibición de la adenilciclase con disminución del AMPc, apertura de los canales de potasio, hiperpolarización de la membrana celular y cierre de los canales de calcio. Esto se traduce en inhibición de la neurona, disminución de la liberación de neurotransmisores y analgesia. El cese abrupto del fármaco con la menor ocupación de los receptores, produce un aumento en la actividad excitatoria neuronal, con activación del sistema simpático y por consiguiente causa SA. (19)

La infusión continua de OP puede producir dependencia de opiáceos dentro de los 5 días posteriores al inicio. Los síntomas más frecuentes de SA secundario al uso de Opioides están representados por alteraciones del SNC. (19)

✓ **Benzodiacepinas**

Las Benzodiacepinas actúan sobre los receptores GABA A que tienen presente esta subunidad y ejercen su acción aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal. (20)

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC). Actúa sobre receptores específicos denominados GABA A, B y C. (20).

Se estima que el 10-34% de todos los pacientes UCIP están en riesgo de síndrome de abstinencia. La prevalencia reportada de síndrome de abstinencia en los pacientes que recibieron la UCIP benzodicepinas y/o opioides durante 5 o más días van desde 35% a 57%. (20)

Según Fonsmark y cols la prevalencia de SA secundario al uso de benzodicepinas en un estudio realizado en 40 niños fue de 35%, con una dosis acumulativa de mayor de 60mg/kg. (20)

Katz et al, reporta un 57% en un estudio realizado en 23 lactantes que recibieron dosis de fentanilo, en los pacientes en los que se usaron ambos medicamentos la prevalencia se encuentra entre 49 a 77%. (21)

El SA se presenta con mayor probabilidad cuando existe una dosis acumulada de fentanilo de 480mcg/kg, una duración de la perfusión de fentanilo o de midazolam de 5,75 días y una dosis acumulada de midazolam de 40mg/kg. Fonsmark y colaboradores encontraron en su estudio que una dosis de midazolam acumulada de 60mg/kg o superior está significativamente asociada con el SA. De acuerdo a las guías de sedación del 2013 para el fentanilo, una dosis de más de 1,5mg/kg o una duración de la infusión de más de 5 días se asocia a una incidencia de SA del 50%, mientras que una dosis total superior a 2,5mg/kg durante más de 9 días se asocia a una incidencia del 100% en niños. (22)

Características clínicas del SA

La mayoría de los síntomas se han descrito tras el uso tanto de OP como de BZD, aunque hay algunos que son más específicos de uno u otro. El Síndrome de Abstinencia por Opioides se caracteriza fundamentalmente por alteraciones del sistema nervioso central: irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, clonus, hipertonía, bostezos, estornudos, y en neonatos, llanto agudo y reflejo de Moro exagerado; alteraciones del sistema nervioso simpático: taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, fiebre, sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis; y alteraciones a nivel gastrointestinal: intolerancia digestiva, vómitos, diarrea. (23)

El Síndrome de Abstinencia por BZD, en cambio, no suele causar alteraciones gastrointestinales, siendo más frecuentes los movimientos anormales y las

convulsiones. Se caracteriza sobre todo por asociar ansiedad, temblores, insomnio, delirium, alucinaciones o llanto inconsolable, entre otros. El SA por OP y BZD presenta cualquiera de los síntomas anteriores, siendo los más frecuentes, según la literatura: temblores, agitación, irritabilidad, febrícula o fiebre, taquicardia, insomnio, hipertonía, hipertensión arterial, sudoración, vómitos y diarrea. Recientemente se ha descrito un SA tras el cese de los alfa-2-agonistas como Clonidina o DXM, caracterizado por hiperactividad simpática (taquicardia e hipertensión arterial). (23)

Escalas de Valoración del SA

El síndrome de abstinencia suele estar infradiagnosticado y tratado insuficientemente, ya que los signos y síntomas a menudo cambian y pueden confundirse con otras patologías más frecuentes en el paciente crítico pediátrico, de hecho, no existe un estándar de oro para el diagnóstico o la evaluación del SA a opioides y/o BZD. (24)

Sin embargo, en los últimos años se han creado nuevos instrumentos de diagnóstico y seguimiento del SA, lo cuales han sido diseñados y validados específicamente para la población pediátrica, los cuales se describen a continuación. (25)

✓ **Escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1):**

Evaluada con 83 pacientes que recibieron fármacos opioides y BZD durante más de 5 días, en donde se seleccionaron 19 síntomas que se analizaron según su prevalencia y su intensidad en relación a los fármacos recibidos. Al final quedaron 11 síntomas y 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. Presenta la desventaja de que precisa varios minutos para llevarla a cabo, requiere estimulación incluso dolorosa del paciente y detecta mejor los síntomas de abstinencia por opioides que por BZD. (25)

✓ **Escala Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOWS):**

Es el test diagnóstico más reciente que se ha propuesto, también validada para niños por el grupo de Rotterdam, seleccionaron 24 síntomas, con los que se construyó una escala inicial que se aplicó en un estudio prospectivo a 79 niños que recibían opioides y BZD durante más de 5 días. Tras analizar la ocurrencia de unos síntomas junto a otros y consultar con un panel de expertos la relevancia de los mismos, finalmente establecieron una escala diagnóstica con 15 síntomas. Muestra una sensibilidad del 85% y una especificidad del 91% para un punto de corte igual o superior a 4. Como ventajas, requiere menos tiempo y solo es observacional, y ha presentado un adecuado rendimiento para el diagnóstico de SA tanto en lactantes y niños mayores. (26)

Para la confección de esta escala se realizó una revisión sistemática como primer paso, luego se realizó un estudio observacional donde se analizaron mediciones en 76 niños, 932 observaciones se obtuvieron dentro de las 24 horas después de la reducción y/o suspensión del midazolam o los OP. La mayoría de los síntomas frecuentes fueron taquipnea, agitación, trastorno motor, diarrea, fiebre, ansiedad, e hipertensión (14,6 a 29,6%). El escalamiento multidimensional (MDS) se realizó para detectar la estructura empírica subyacente de ocurrencias de los síntomas. Un panel de expertos juzgó relevancia clínica de cada uno de los síntomas de retirada en una escala de cuatro puntos que hacen el diagnóstico de SA. Basándose en los resultados de MDS y opiniones de los expertos, 15 síntomas fueron incluidos en el instrumento final. (26)

El tiempo estimado para la realización de la misma es de máximo 2 minutos comparados con Escala Withdrawal Assisement Tool-1 con un tiempo aproximado de 7 minutos. (27).

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La administración de fármacos para la analgesia y la sedación de niños críticamente enfermos es un procedimiento común en las Unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), cuyo objetivo es lograr un nivel adecuado de comodidad y adaptación a los diferentes procedimientos invasivos, tales como la ventilación mecánica, y es parte fundamental de los cuidados neurocríticos y del tratamiento de pacientes con inestabilidad hemodinámica, además, un nivel óptimo de sedación y analgesia minimiza el riesgo de extubación no planificada y pérdida de accesos vasculares, sin embargo, el uso de dosis elevadas de medicamentos utilizados con estos objetivos se asocia con el desarrollo de síndrome de abstinencia (SA) a opioides y benzodiazepinas (BZD), el cual se define como un conjunto de signos y síntomas que se manifiestan al discontinuar o disminuir las dosis de opioides y/o BZD y cuyos síntomas más comunes incluyen temblores, agitación, llanto inconsolable e insomnio.

La tasa de prevalencia del SA reportada en los pacientes que recibieron benzodiazepinas y/u opioides durante cinco o más días va del 35% al 75% en la literatura, y los factores de riesgo más importantes asociados a su desarrollo incluyen la duración del tratamiento y la dosis acumulada de estos fármacos.

Este síndrome se ha reconocido desde 1990, y, aunque es una patología frecuente en las UCIP, muchas veces no se reconoce, y al ser infradiagnosticado se retarda el inicio de tratamiento oportuno, aumentando el tiempo de ventilación mecánica asistida, de estancia en la UCIP y de estancia hospitalaria, así como los costos derivados de la atención médica, por lo que, en los últimos años se han realizado esfuerzos para desarrollar escalas de diagnóstico de características clínicas, de fácil aplicación a pie de cama del paciente, tal es el caso de la Escala SOPHIA "Observation withdrawal Symptoms-scale", escala validada en población pediátrica que permite el diagnóstico del SA a través de un puntaje de los signos y síntomas más frecuentemente observados en este síndrome.

En España 14% de las UCIP emplean este tipo de escalas para la monitorización del SA, en países de América Latina no hay reportes sobre la incidencia de este síndrome en las UCIP, por lo que, el uso rutinario y difusión de este tipo de herramientas clínicas de diagnóstico en las UCIP permitirá tener claridad sobre la incidencia real del SA.

Actualmente no existen estudios que aborden el SA en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, por lo que resulta interesante evaluar la frecuencia de este síndrome, características clínicas y comportamiento en los pacientes críticamente enfermos de esta unidad, lo que permitirá realizar a futuro estudios de calidad que permitan ampliar el conocimiento sobre este síndrome y realizar recomendaciones para prevenirlo y tratarlo oportunamente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

La frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI será similar a la reportada en la literatura

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar la frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Describir las características clínicas más frecuentes del síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

- ✓ Describir el tipo de fármaco, tiempo de uso y dosis utilizada de benzodiazepinas y opioides en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXII que presentaron síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas.

JUSTIFICACIÓN

Uno de los principales objetivos del empleo de fármacos sedantes y analgésicos en el niño críticamente enfermo es evitar el sufrimiento físico y psicológico, permitiendo su adaptación a procedimientos invasivos, tales como la ventilación mecánica, así como la recuperación de su estado de salud, sin embargo, el uso prolongado y/o a dosis alta de este tipo de fármacos puede influir negativamente en la evolución del paciente al desarrollar el Síndrome de abstinencia (SA) a opioides y benzodiazepinas, que se ha visto, incrementa el tiempo de ventilación mecánica asistida, de estancia en la UCIP y de estancia hospitalaria, así como los costos derivados de la atención médica, y, aunque es una patología frecuente en las UCIP, con frecuencia es infradiagnosticada y por lo tanto no se otorga un tratamiento oportuno en la mayoría de las veces.

Actualmente no existen estudios que aborden el SA en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, por lo que resulta interesante evaluar la frecuencia de este síndrome en nuestra unidad a través del empleo de una escala validada en población pediátrica críticamente enferma, lo que permitirá realizar posteriormente más estudios de investigación de calidad que permitan ampliar el conocimiento sobre este síndrome y realizar recomendaciones para prevenirlo y tratarlo, además, con los resultados de este estudio se podrá emitir la recomendación de integrar la aplicación de la escala SOPHIA en los cuidados de rutina del niño críticamente enfermo para detectar oportunamente la presencia de este síndrome.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, longitudinal, en el cual se incluyeron a los pacientes críticamente enfermos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido del 8 de julio 2022 al 15 de noviembre 2022. Fueron incluidos los niños con edades comprendidas entre 1 mes de edad hasta los 18 años,

que se encontraron bajo asistencia mecánica ventilatoria y con administración en infusión continua de fármacos opioides y/o benzodiacepinas (BZD) por más de 72hrs.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Pacientes críticamente enfermos que ingresaron a la UCIP del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI del 8 de julio al 15 de noviembre 2022
- ✓ De 1 mes de vida a 18 años
- ✓ Ambos sexos
- ✓ Bajo asistencia mecánica ventilatoria y con administración en infusión continua de fármacos opioides y/o benzodiacepinas (BZD) por más de 72hrs

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- ✓ Muerte del paciente previo al retiro o disminución de fármacos opioides y/o benzodiacepinas (BZD)
- ✓ Pacientes en los que se utilizaron fármacos barbitúricos (tiopental) o Propofol
- ✓ Pacientes con lesión neurológica severa o con afectación del sistema nervioso central (parálisis cerebral infantil, secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica, afectación infecciosa o inmunológica del sistema nervioso central, tumores de sistema nervioso central, evento vascular isquémico o hemorrágico de sistema nervioso central)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ✓ Pacientes que presentaron inestabilidad hemodinámica y/o ventilatoria durante el procedimiento de evaluación y que requirieron la reinstalación de la dosis inicial de opioides y benzodiacepinas
- ✓ Pacientes que, durante el procedimiento de evaluación, ingresen a quirófano para procedimiento quirúrgico y anestésico

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tipo de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos de pacientes que ingresaron a la UCIP del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI que cumplieron con los criterios de inclusión, comprendido a partir del 8 de julio 2022 hasta 15 de Noviembre 2022.

VARIABLES

DEPENDIENTE

- ✓ Síndrome de abstinencia a opioides y benzodiacepinas

DESCRIPTIVAS

- ✓ Días de estancia en la UCIP
- ✓ Días de estancia hospitalaria
- ✓ Días de ventilación mecánica asistida
- ✓ Tiempo de sedación
- ✓ Tiempo de destete
- ✓ Tiempo pre-destete
- ✓ Dosis acumulada de fármacos opioides y BZD
- ✓ Velocidad pico de la infusión de fármacos opioides y BZD
- ✓ Dosis diaria promedio de fármacos opioides y BZD
- ✓ Número de dosis adicionales de fármacos opioides y BZD
- ✓ Escala PRISM III de mortalidad al ingreso a la UCIP
- ✓ Diagnóstico de ingreso
- ✓ Uso de fármacos sedantes coadyuvantes (dexmedetomidina)

DEMOGRÁFICAS

- ✓ Sexo

✓ Edad

✓ Peso

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Categoría
Síndrome de abstinencia opioides y benzodiazepinas	Conjunto de signos y síntomas que se manifiestan al discontinuar o descender las dosis opioides y/o BZD en pacientes que los han recibido por más de 72hrs, el síndrome es diagnosticado mediante la escala SOPHIA que consta de 15 datos, cada uno se puntúa con 1 punto (anexo 1). La escala se aplica cada 8hrs, recogiendo el peor dato de las últimas 4hrs, una puntuación igual o superior a 4 indica síndrome de abstinencia.	Cualitativa dicotómica	Sí o No
Días de estancia en la UCIP	Tiempo transcurrido desde la fecha del ingreso del paciente al servicio de UCIP hasta su alta del servicio por mejoría o defunción.	Cuantitativa discreta	Días
Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde la fecha del ingreso del paciente al servicio de UCIP hasta su alta del hospital por mejoría o defunción	Cuantitativa discreta	Días
Días de ventilación mecánica asistida	Tiempo en el que el paciente se mantuvo bajo asistencia mecánica ventilatoria a partir de su ingreso a la UCIP y hasta su extubación programada	Cuantitativa discreta	Días
Tiempo de sedación	Tiempo transcurrido desde el inicio de la administración de BZD y/o opioide en infusión continua hasta el cese total de su administración	Cuantitativa discreta	Días
Tiempo de destete	Tiempo transcurrido desde la primera disminución de la dosis de BZD y/o opioide hasta el cese total de su administración	Cuantitativa discreta	Días
Tiempo pre-destete	Tiempo transcurrido desde el inicio de la administración de BZD y/o opioide en infusión	Cuantitativa discreta	Días

	continua hasta la primera disminución de la dosis de BZD y/o opioide		
Dosis acumulada de BZD	Valor que resulta de la suma de las dosis diarias de BZD (midazolam) administradas durante todo el tiempo en el que paciente recibió infusión continua de dicho fármaco, expresada en mg, dividida entre el peso del paciente en kg (se incluye también las dosis extras en bolo administradas durante dicho lapso de tiempo)	Cuantitativa continua	mg/kg
Dosis acumulada de opioide	Valor que resulta de la suma de las dosis diarias de opioide (buprenorfina y fentanilo) administradas durante todo el tiempo en el que paciente recibió infusión continua de dicho fármaco, expresada en mg, dividida entre el peso del paciente en kg (se incluye también las dosis extras en bolo administradas durante dicho lapso de tiempo)	Cuantitativa continua	mg/kg
Velocidad pico de la infusión de BZD	Corresponde a la dosis más alta de BZD (midazolam) administrada en un periodo de 24hrs (empezando a las 7:00am) durante todo el tiempo en el que paciente recibió infusión continua de dicho fármaco, expresada en mcg/kg/hr.	Cuantitativa continua	mcg/kg/hr
Velocidad pico de la infusión de opioide	Corresponde a la dosis más alta de opioide (buprenorfina y fentanilo) administrada en un periodo de 24hrs (empezando a las 7:00am) durante todo el tiempo en el que paciente recibió infusión continua de dicho fármaco, expresada en mcg/kg/hr	Cuantitativa continua	mcg/kg/hr
Dosis diaria promedio de BZD	Corresponde al valor de la dosis acumulada de BZD dividido entre el número de horas que el paciente recibió infusión continua de dicho fármaco	Cuantitativa continua	mg/kg/hr
Dosis diaria promedio de opioide	Corresponde al valor de la dosis acumulada de opioide multiplicado por 1000 y dividido entre el número de horas que el paciente recibió infusión continua de dicho fármaco	Cuantitativa continua	mcg/kg/hr

Número de dosis adicionales de BZD	Corresponde al número de dosis en bolo de BZD (midazolam) administradas de manera extraordinaria a la infusión continua de dicho fármaco	Cuantitativa discreta	0-50
Número de dosis adicionales de opioides	Corresponde al número de dosis en bolo de opioides (buprenorfina y fentanilo) administradas de manera extraordinaria a la infusión continua de dicho fármaco	Cuantitativa discreta	0-50
Diagnóstico de ingreso	Tipo de enfermedad que condiciono el ingreso del paciente a la UCIP	Cualitativa nominal	Falla respiratoria Sepsis y choque séptico Trauma Postquirúrgico Otros
Escala PRISM III de mortalidad al ingreso a la UCIP	Valor de la escala PRISM III al ingreso del paciente a la UCIP. El PRISM III es un sistema de puntuación que incluye 14 variables, un resultado de 1 a 20 puntos corresponde hasta un 35% de probabilidad de muerte (bajo riesgo de fallecer), de 21 a 29 puntos corresponde desde 40 hasta 80% de probabilidad de muerte (moderado riesgo de fallecer) y mayor o igual a 30 puntos corresponde a más de 80% de probabilidad de muerte (alto riesgo de fallecer).	Cuantitativa discreta	1-40
Uso de fármacos sedantes coadyuvantes (dexmedetomidina)	Empleo de dexmedetomidina en el paciente previo al retiro o durante el procedimiento destete de BZD y opioides. La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con efecto sedante libre de efectos depresores respiratorios, utilizado en la UCIP como sedación consciente	Cualitativa dicotómica	Sí o No
Sexo	Femenino y masculino de acuerdo al fenotipo	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente a la fecha de ingreso a la UCIP	Cuantitativa discreta	Meses

Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona expresada en kg	Cuantitativa continua	Kilogramos

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- ✓ Se solicitó la aprobación del proyecto al comité de ética e investigación
- ✓ Se seleccionaron los pacientes que ingresaron a la UCIP y que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo comprendido a partir del 8 de julio 2022 hasta 15 de Noviembre 2022, a quienes se les inició la aplicación de la escala SOPHIA dentro de las primeras 24hrs del retiro o disminución de la dosis de opioides y/o BZD
- ✓ A partir de ese día, la escala SOPHIA se aplicó en forma diaria, cada 8hrs y se finalizó su aplicación hasta 72hrs después del retiro por completo de la infusión continua de opioides y BZD. Se utilizó el valor más alto de la escala SOPHIA al día para fines del análisis estadístico
- ✓ En el caso de pacientes en los que se administró fármacos para bloqueo neuromuscular (vecuronio), la aplicación de la escala SOPHIA se realizó 3hrs después de la última dosis administrada, considerando que la vida media de eliminación de dicho fármaco es de 65-75 minutos
- ✓ La aplicación de la escala SOPHIA se realizó por el investigador (residente de terapia intensiva pediátrica) y el tutor.
- ✓ Se recabó la información para llenar la hoja de recolección de datos elaborada con la información necesaria para el análisis
- ✓ Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 25
- ✓ Se redactó el informe final

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo utilizando frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central

(media o mediana) y dispersión (desviación estándar o mínimos y máximos) dependiendo de la distribución de las variables.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25

FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El estudio se considera factible debido a que se cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo la presente investigación:

✓ Infraestructura:

El Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI es un hospital de referencia que atiende a población derechohabiente del Centro y Sur del país, por lo que, en la UCIP anualmente se reciben aproximadamente de 500 a 600 niños en estado crítico, lo que permite abarcar una muestra representativa de la población infantil del país.

Los pacientes de la UCIP que requieren asistencia mecánica ventilatoria en su mayoría reciben sedación y analgesia mediante la administración de una BZD en infusión continua (midazolam) y un fármaco opioide en infusión continua (fentanilo o buprenorfina), cuyas dosis se ajustan de acuerdo con el nivel de sedación deseado por el médico pediatra intensivista a cargo del paciente en base a la patología de ingreso. La disminución o retiro de dichos fármacos se realiza al mejorar las condiciones clínicas que condicionaron el ingreso del paciente, junto con el procedimiento de extubación programada. Actualmente no se cuenta con un protocolo de destete uniforme en la UCIP.

✓ Recursos humanos:

La selección de pacientes, recolección de datos, así como el análisis estadístico e interpretación se llevó a cabo por el investigador (residente de terapia intensiva pediátrica) y el tutor.

✓ Recursos materiales:

En la hoja de cuidados de enfermería de la UCIP se describe por hora la dosis y velocidad infusión de los fármacos BZD y opioides en infusión continua, por lo que se puede observar la hora del cambio de dosis o retiro de la infusión de dichos fármacos, así como las dosis adicionales administradas en cada turno.

Así mismo, en la hoja de cuidados de enfermería de la UCIP se registra de manera horaria los signos vitales de los pacientes, incluyendo frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura, así como las evacuaciones y vómitos presentes en el turno.

Existió la disponibilidad de personal y material de consumo para actividades de recolección de la información, como lápices, computadoras, así como programas para la captura de la información y su análisis.

✓ Recursos financieros:

El estudio no requirió de financiamiento especial ya que los recursos financieros mínimos requeridos serán cubiertos por los investigadores

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se apegó a las recomendaciones internacionales de la declaración de Helsinki 2013 de la Asociación Médica Mundial “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud vigente en materia de Investigación para la Salud, en el título segundo sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y conforme a lo que se comenta en el artículo 17, el estudio clasificó como una investigación con riesgo mínimo, considerando que se trató de un estudio prospectivo que emplea datos obtenidos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios y que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, toda vez que, la escala SOPHIA es una herramienta de evaluación clínica que incluye variables registradas de forma rutinaria durante la monitorización del paciente en estado crítico, así como variables que se obtienen durante la observación del paciente, sin realizar ningún tipo de contacto, maniobra o intervención para recabarlas.

Por lo que, la presente investigación requirió de la aplicación de consentimiento informado (anexo 2) al familiar o tutor de los pacientes incluidos en el estudio, sin embargo, se descarta la posibilidad de aplicar asentimiento informado, considerando que los pacientes incluidos en el estudio se encuentran bajo sedación y bajo asistencia mecánica ventilatoria.

Los pacientes que obtuvieron un puntaje de escala SOPHIA igual o mayor a 4 fueron identificados con síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas y se notificó de manera inmediata a los médicos pediatras intensivistas a cargo del paciente para realizar los ajustes necesarios en su tratamiento.

Además, los resultados obtenidos de este estudio también representarán un beneficio indirecto, ya que se obtendrá conocimiento científico con respecto a la frecuencia del síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas en la UCIP del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, lo cual permitirá a futuro, realizar estudios de calidad que permitan ampliar el conocimiento sobre este síndrome y realizar recomendaciones para prevenirlo y tratarlo, así como integrar la aplicación de la escala SOPHIA en los cuidados de rutina del niño críticamente enfermo para detectar oportunamente la presencia de este síndrome.

Los resultados de este estudio se presentarán en congresos nacionales e internacionales y se publicarán artículos científicos en revistas nacionales e internacionales que permitan su divulgación, así como la transferencia y asimilación de los mismos.

Toda la información se manejó de manera confidencial y se mantuvo la privacidad del paciente en todo momento. No se capturaron los nombres de los pacientes, en su lugar se asignó un número de folio.

La información obtenida del estudio será resguardada bajo llave, por tres años, en el archivo general del servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y el responsable de dicha información será la Dra. Maribel Ibarra Scarlat Jefa del departamento clínico de la Terapia Intensiva Pediátrica.

Así mismo la información electrónica obtenida del estudio será resguardada bajo clave, por tres años, en la computadora de la jefatura de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y el responsable de dicha información será la Dra. Maribel Ibarra Scarlat jefa del departamento clínico de la Terapia Intensiva Pediátrica.

RESULTADOS:

El protocolo titulado “Frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de la Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional siglo XXI” fue registrado y aprobado por el comité local de Investigación con el número de registro Institucional R-2022-3603-023 el día 8 de julio 2022 y autorizado por Dirección de Investigación según las normas vigentes de este Instituto

A partir de esta fecha se realizó recolección de datos de los ingresos registrados en el área de terapia Intensiva pediátrica, se obtuvieron un total de 246 ingresos, de los cuales se excluyeron a 44 pacientes por presencia de patología de sistema nervioso central (parálisis cerebral infantil, secuelas de encefalopatía hipóxico isquémica, afectación infecciosa o inmunológica del sistema nervioso central, tumores de sistema nervioso central, evento vascular isquémico o hemorrágico de sistema nervioso central), 5 pacientes con uso de tiopental / Propofol, 6 pacientes que reingresaron a quirófano durante su estancia en terapia Intensiva y un total de 12 defunciones, dando un total de 179 pacientes, de los cuales solo 30 pacientes requirieron ventilación mecánica por 72 horas, y por consiguiente infusión de sedación y analgesia por más de 72 horas.

En la tabla 1 se describe las variables demográficas de la población general, donde destaca que el 53.3% de los pacientes correspondieron al sexo femenino, la mediana de edad de los pacientes fue de 29 meses, con una mediana de peso de 10.3kg.

El principal motivo de ingreso de la mitad de los pacientes fue un evento postquirúrgico (53.3%), seguida de la falla respiratoria (20%) y sepsis y choque séptico (16.7%). De acuerdo la escala PRIMIS III aplicada al ingreso de los pacientes a terapia intensiva hubo un número similar de pacientes en cada clasificación de riesgo, bajo riesgo 36.7%, moderado riesgo 33.3%, alto riesgo 30%.

El síndrome de abstinencia se presentó en 12 pacientes de los 30 incluidos, con una frecuencia del 40%.

En la tabla 1 también se puede observar el comportamiento de las variables demográficas por grupo, en donde se observa que no hubo diferencias significativas para el sexo, la edad y el diagnóstico de ingreso entre el grupo con síndrome de abstinencia y el grupo sin síndrome de abstinencia.

Sin embargo, si se observó mayor tiempo de estancia en UTIP (mediana de 13 días vs 4.5días), mayor tiempo de estancia hospitalaria (mediana de 20 días vs 7 días) y mayor tiempo de ventilación mecánica (mediana de 5 días vs 3 días) en el grupo con síndrome de abstinencia, todo ellos con una diferencia estadísticamente significativa.

Así mismo, la escala PRIMIS III al ingreso también mostró una diferencia significativa entre grupos, observando una mayor frecuencia de pacientes con alto riesgo (66.7%) en el grupo con síndrome de abstinencia, y con riesgo bajo (50%) en el grupo sin síndrome de abstinencia.

El 70% de la población general recibió dexmedetomidina, y su empleo fue más frecuente en el grupo con síndrome de abstinencia 91.7%.

Tabla 1. Variables demográficas de la población general y por grupos

Variables	Total (n=30)	Con síndrome de abstinencia (n=12)	Sin síndrome de abstinencia (n=18)	Valor de P
Sexo (n, %)				
Masculino	14 (46.7%)	6 (50%)	8 (44.4%)	0.76
Femenino	16 (53.3%)	6 (50%)	10 (55.6%)	
Edad(meses) (mediana /min-máx)	29 (3 - 204)	29 (3 - 204)	54 (5 - 192)	0.15
Peso (kg) (mediana / min-máx)	10.3 (3.1 - 67)	8.9 (3.10 - 45)	11.5 (4.9 - 67)	0.03
Días de estancia UTIP (días) (mediana/ min-máx)	5.5 (4 - 35)	13 (5 - 28)	4.5 (4 - 35)	0.02
Días de estancia en el Hospital (días) (mediana / min-máx)	9 (6 - 45)	20 (8 - 32)	7 (6 - 45)	0.03
Días de ventilación mecánica (días) (mediana / min-máx)	4 (3 - 9)	5 (3 - 9)	3 (3 - 7)	0.00
Diagnóstico de Ingreso (n, %)				0.59
Falla Respiratoria	6 (20%)	2 (16.7%)	4 (22.2%)	
Sepsis y choque séptico	5 (16.7%)	2 (16.7%)	3 (16.7%)	
Trauma	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (5.6%)	
Post quirúrgico	16 (53.3%)	8 (66.7%)	8 (44.4%)	
Otros	2 (6.7%)	0 (0%)	2 (11.1%)	
Escala PRIMS III al ingreso (n, %)				0.00
Bajo riesgo (1-20 puntos)	11 (36.7%)	2 (16.7%)	9 (50%)	
Moderado Riesgo (21-29 puntos)	10 (33.3%)	2 (16.7%)	8 (44.4%)	
Alto Riesgo (+30 puntos)	9 (30%)	8 (66.7%)	1 (5.6%)	
Uso de dexmedetomidina (n, %)	21 (70%)	11 (91.7%)	10 (55.6%)	0.03

En la tabla 2 se describen las características de administración de benzodiacepinas (midazolam) en la población general y por grupos, en la que destaca que los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia tuvieron un mayor tiempo de administración de midazolam (mediana de 5.5 días vs 3 días), una mayor dosis acumulada (mediana de 46.8mg/kg vs 18.2mg/kg), una mayor velocidad pico de infusión (mediana de 338.5mcg/kg/hr vs 263.5mcg/kg/hr), una mayor dosis diaria promedio (mediana de 420mcg/kg/hr vs 178mcg/kg/hr) y un mayor número de dosis adicionales (mediana de 4 vs 1), todos con una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la administración de opioides, no se observaron diferencias tan importantes entre grupos, el tiempo de administración, la dosis acumulada, la velocidad pico de infusión y la dosis diaria promedio fueron similares en el grupo de pacientes con síndrome de abstinencia y sin este síndrome, solo el número de dosis adicionales si tuvo una diferencia significativa entre grupos, con una mediana de 1.5 dosis en los pacientes con síndrome de abstinencia vs 0 dosis.

Tabla2. Características de los fármacos opioides y benzodiacepinas en la población general y por grupos

Variables	Total (n=30)	Con síndrome de Abstinencia	Sin síndrome de Abstinencia	p
Benzodiazepinas (Midazolam)				
Tiempo de duración (días) (mediana / min-máx)	4 (3 - 10)	5.5 (3 - 10)	3 (3 - 7)	.00
Tiempo de destete (días) (mediana / min-máx)	1 (1 - 4)	2 (1 - 4)	1 (1 - 3)	.05
Dosis acumulada (mg/kg) (mediana / min-máx)	25.2 (8.4 - 103)	46.8 (12.3 - 103)	18.2 (8.4 - 34)	.00
Velocidad pico de infusión (mcg/kg/hr) (mediana / min-máx)	270 (171- 947)	338.5 (171 - 947)	263.5 (171 - 480)	.06
Dosis diaria promedio (mcg/kg/hr) (mediana / min-máx)	189.5 (109 - 616)	420 (111 - 616)	178 (109 - 361)	.01
Número de dosis adicionales (mediana / min-max)	1 (0 - 7)	4 (0 - 7)	1 (0 - 3)	.00
Opioides (Buprenorfina)				
Tiempo de duración (días) (mediana / min-máx)	5 (3 - 15)	7 (3 - 15)	4 (3 - 12)	.09
Tiempo de destete (días) (mediana / min-máx)	3 (1 - 9)	5 (2 - 9)	2.5 (1 - 7)	.04
Dosis acumulada (mg/kg) (mediana / min-máx)	0.33 (0.12 - 1.3)	0.45 (0.15 - 1.1)	0.32 (0.12 - 1.3)	.25
Velocidad pico de infusión (mcg/kg/hr) (mediana / min-máx)	0.32 (0.14 - 0.48)	0.33 (0.14 - 0.48)	0.32 (0.15 - 0.48)	.92
Dosis diaria promedio (mcg/kg/hr) (mediana / min-máx)	3.1 (1.25 - 8)	3.0 (1.2 - 8)	3.1 (1.2 - 4.6)	.59
Número de dosis adicionales (mediana / min-max)	0 (0 - 3)	1.5 (0 - 3)	0 (0 - 2)	.02

En la tabla 3 se describen las características clínicas incluidas en la escala SOPHIA observadas en los pacientes con síndrome de abstinencia, en la que destaca que los signos clínicos más frecuentemente observados fueron la presencia de taquicardia (83.33%), fiebre (50%), agitación, irritabilidad, inquietud o nerviosismo (41.66%) y la presencia de movimientos anormales de antebrazos o piernas, desde sacudidas hasta coreo atetosis (41.66%). Los signos menos frecuentes fueron la presencia de alucinaciones (0%), llanto inconsolable (8.3%), vómitos (8.3%) e hipertonía muscular, puños y pies apretados (8.33%).

Tabla 3. Signos clínicos observados en los pacientes con SA incluidos en la escala SOPHIA	
Signo clínico (n, %)	Total (n= 12)
Taquicardia (>15% basal)	10 (83.3%)
Taquipnea (>15% basal)	2 (16.6%)
Fiebre >38.4°C	6 (50.0%)
Sudoración	3 (25.0%)
Agitación, irritabilidad, inquietud o nerviosismo	5 (41.6%)
Ansiedad, ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico	2 (16.6%)
Temblores, espontáneos a estímulos ambientales	3 (25.0%)
Movimientos anormales de antebrazos o piernas espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis	5 (41.6%)
Hipertonía muscular, puños y pies apretados	1 (8.3%)
Llanto inconsolable	1 (8.3%)
Mueca o gestos de malestar, cejas contraídas	3 (25.0%)
Insomnio (sueño < 1 hora)	4 (33.3%)
Alucinaciones	0
Vómitos	1 (8.3%)
Diarrea	2 (16.6%)

En la figura 1 se observa el análisis por curva ROC del comportamiento de la dosis acumulada de midazolam y su velocidad pico de infusión con el desarrollo de síndrome de abstinencia, en la que se aprecia para la dosis acumulada de midazolam un AUC de 0.91 (IC 95% 0.77-1.00), p 0.00, y para la velocidad pico de infusión un AUC de 0.61 (IC 95% 0.38-0.84), p 0.31.

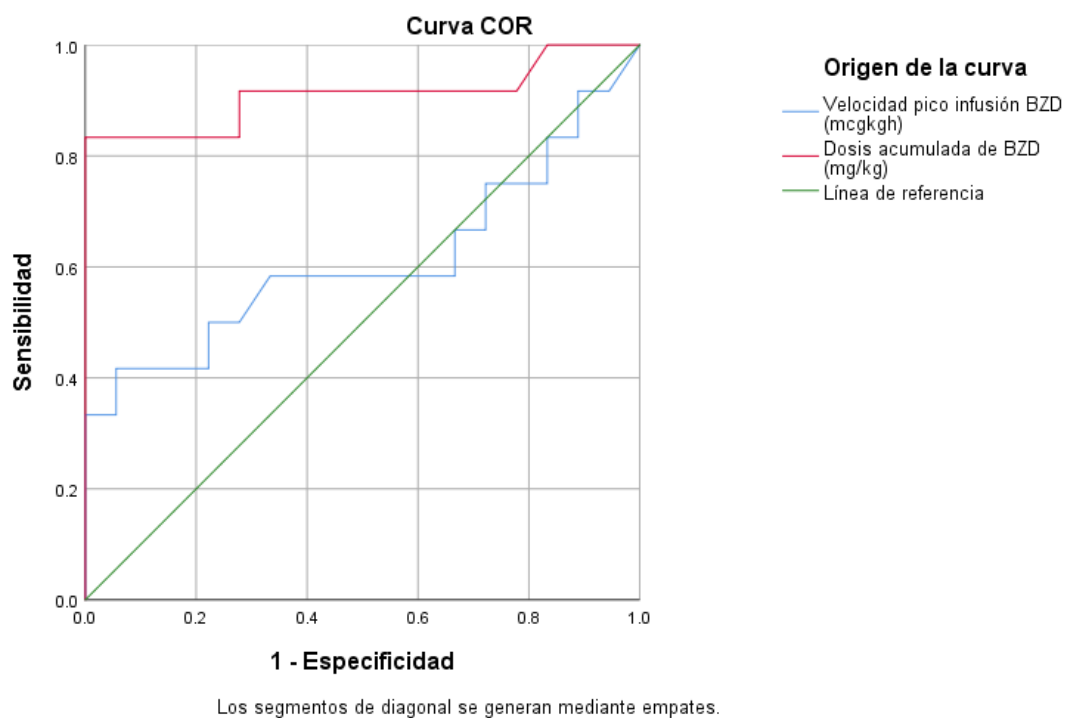


Figura 1. Curva ROC del comportamiento de la dosis acumulada de midazolam y su velocidad pico de infusión con el desarrollo de Síndrome de abstinencia

Mediante el análisis de la curva ROC se encontró que el mejor punto de corte de la dosis acumulada de midazolam para predecir el desarrollo de síndrome de abstinencia fue >35mg/kg, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 78% y, para la velocidad pico de infusión de midazolam el mejor punto de corte fue >300mcg/kg/hr, con una sensibilidad del 58% y especificidad del 67%.

En la tabla 4 se transformó la variable “dosis acumulada de midazolam” a una variable categórica dicotómica, en base al mejor punto de corte para predecir el desarrollo de síndrome de abstinencia y se evaluó su impacto sobre otras variables de desenlace, observando que los pacientes que recibieron una dosis acumulada de midazolam >35mg/kg presentaron con mayor frecuencia ventilación mecánica prolongada (mayor al percentil 50: 5 días), estancia en UTIP prolongada (mayor al percentil 50: 6 días) y estancia hospitalaria prolongada (mayor al percentil 50: 10 días) con una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4. Analisis del mejor punto de corte de la dosis acumulada de midazolam sobre otras variables de desenlace			
Variables	Dosis acumulada de midazolam <34mg/kg (n=20)	Dosis acumulada de midazolam >35mg/kg (n=10)	Valor de P
Ventilación mecánica prolongada >5 días (n=12) (n, %)	4 (33.3%)	8 (66.7%)	0.00
Estancia en la UTIP prolongada >6 días (n=15) (n, %)	6 (40%)	9 (60%)	0.00
Estancia hospitalaria prolongada >10 días (n=13) (n, %)	4 (30.8%)	9 (69.2%)	0.00

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio se encontró que la frecuencia de síndrome de abstinencia a opioides y benzodiacepinas medida mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI fue del 40 %, similar a lo reportado en la literatura, en la que se ha encontrado una frecuencia que oscila entre 35 al 57%. (3)

En lo que respecta a la población general, nuestro estudio incluyo una población muy heterogénea de pacientes críticamente enfermos debido a que la Unidad de Terapia intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI es un centro de referencia a nivel nacional que recibe pacientes con diversas patologías, que van desde enfermedades infecciosas hasta cirugías correctivas de anomalías congénitas, por lo que, el rango de edad y peso de los pacientes incluidos fue muy amplio.

Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes postquirúrgicos, de los cuales la mayoría corresponden a pacientes postoperados de cirugía

cardiovascular, seguido de los pacientes con diagnóstico de falla respiratoria (20%) y sepsis y choque séptico (16.7%), lo cual se debe a que la gran población del hospital de Pediatría CMN Siglo XXI cursa con padecimientos crónicos hemato- oncológicos y las complicaciones derivadas a su tratamiento.

En cuanto a las características de los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia, nuestro estudio encontró una frecuencia del 66.7% en pacientes posquirúrgicos, similar a lo reportado en la literatura, en la que se informa una frecuencia del 56% (8).

Así mismo, los pacientes con síndrome de abstinencia tuvieron con mayor frecuencia una escala de mortalidad PRIMIS III a su ingreso de alto riesgo (más el 80% de probabilidad de muerte) con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, (66% vs 5.6%), lo cual es esperado considerando que los pacientes más graves e inestables reciben por más tiempo fármacos sedantes y, por consiguiente, mayor dosis de narcóticos, en lo que se resuelve la condición de gravedad que lo llevo a ingresar a la terapia intensiva.

Respecto al uso de dexmedetomidina nuestro estudio reveló que un gran porcentaje de pacientes incluidos recibió infusión continua de dicho fármaco, siendo más frecuente su empleo e pacientes con síndrome de abstinencia (92%), lo cual puede obedecer a que dicho fármaco se emplea como parte del tratamiento del síndrome de abstinencia, sin embargo, estudios recientes sugieren que dicho fármaco puede ser parte de su etiología, lo cual representa una área de oportunidad para nuevos estudios que indaguen esta propuesta. (22)

El presente estudio también confirmó que los pacientes con síndrome de abstinencia tuvieron un mayor tiempo de ventilación mecánica, de estancia en la UTIP y de estancia hospitalaria, todos ellos con una diferencia estadísticamente significativa, resultados similares se han observado en múltiples estudios. (21,22)

Los principales síntomas del síndrome de abstinencia a opioides y benzodiazepinas presentados en nuestro estudio fueron taquicardia, fiebre, agitación, irritabilidad, inquietud o nerviosismo y la presencia de movimientos anormales de antebrazos o piernas, desde sacudidas hasta coreo atetosis, lo cual también es similar a lo reportado en la literatura mundial, en la que se refiere la presencia de temblores, agitación, irritabilidad y fiebre como los datos clínicos mas comunes (23).

En cuanto al comportamiento de los fármacos opioides y benzodiazepinas, en nuestro estudio se encontró que los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia de

manera general recibieron mayores dosis de midazolam y por un tiempo más prolongado, todos con una diferencia estadísticamente significativa, similar a los reportado en la literatura. (22)

Llama la atención el mayor número de dosis adicionales administradas de midazolam en los pacientes con síndrome de abstinencia de nuestro estudio, mediana de 4 dosis (rango de 0-7) en comparación con otros estudios realizados en pacientes pediátricos, que reportan una mediana de 2 dosis (22), por lo que se debe mantener precaución en el número de dosis adicionales indicadas, las cuales deben de ser calculadas por el peso del paciente para evitar el aumento de la dosis acumulada total.

Por otra parte, el tiempo de destete de midazolam en nuestro estudio tuvo una mediana de duración de 2 días en los pacientes con síndrome de abstinencia, lo cual es inferior a lo reportado en la literatura que reporta un promedio de 5.5 días (22), diversos estudios han informado que un menor tiempo de destete de midazolam es un factor de riesgo importante para el desarrollo de síndrome de abstinencia, sugiriendo la instalación de protocolo de destete para prevenir su desarrollo. (21)

Con respecto a los fármacos opioides, el tiempo de administración, la dosis acumulada, la velocidad pico de infusión y la dosis diaria promedio fueron similares en el grupo de pacientes con síndrome de abstinencia y sin este síndrome, por lo que, de manera general no se observaron diferencias importantes entre grupos.

La literatura informa que una dosis acumulada de opioides, referido al fentanyl mayor a 1.5mg/kg se asocia de manera significativa al síndrome de abstinencia (22), sin embargo, en nuestro estudio solo se utilizó buprenorfina, encontrando una mediana de dosis acumulada de 0.45mg/kg, muy por debajo de la dosis mencionada con respecto a fentanyl, no se cuentan con estudios relacionados con la dosis respecto a buprenorfina como tal en la literatura, sin embargo, no se evidencio la presencia de síndrome de abstinencia a opioides en nuestra recolección de datos en la terapia Intensiva

Finalmente, a través del análisis por curva ROC se encontró que el mejor punto de corte de la dosis acumulada de midazolam para predecir el desarrollo de síndrome de abstinencia fue >35mg/kg, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 78% y, para la velocidad pico de infusión de midazolam el mejor punto de corte fue >300mcg/kg/hr, con una sensibilidad del 58% y especificidad del 67%, lo cual es muy similar a lo descrito en artículos previos, en los que se reporta que los pacientes que reciben una dosis acumulada de midazolam mayor a 40mg/kg o una velocidad pico de

infusión mayor a 335mcg/kg/hr tienen mayor riesgo de presentar síndrome de abstinencia. (22)

Ante estos resultados surge la recomendación de evitar sobrepasar una velocidad pico de infusión de midazolam mayor a 300mcg/kg/hr y una dosis acumulada de midazolam mayor a 35mg/kg en niños críticamente enfermos con el fin de prevenir el síndrome de abstinencia a benzodiacepinas en las unidades de terapia intensiva pediátrica, ya que, así como en los estudios previamente citados, una dosis acumulada de midazolam >35mg/kg también se asoció de manera significativa a un tiempo prolongado de ventilación mecánica, de estancia en la UTIP y de estancia hospitalaria. (22,23)

El síndrome de abstinencia es una entidad frecuente en las unidades de terapia intensiva pediátrica, fenómeno también observado en nuestro hospital, por lo que es importante realizar el diagnóstico oportuno de esta entidad mediante la aplicación de escalas clínicas sencillas, como la escala SOPHIA, con el objetivo de instaurar un tratamiento adecuado y evitar repercusión en otras variables de desenlace de suma relevancia en el paciente críticamente enfermo, tales como, los días de ventilación mecánica, de estancia en la UTIP y de estancia hospitalaria.

Así mismo, la monitorización estrecha de las dosis de benzodiacepinas en pacientes críticamente enfermos que reciben sedación es de suma relevancia, ya que en nuestro estudio se observó un comportamiento similar al reportado por el resto de la literatura, en el que se establece que a mayores dosis y a mayor tiempo de administración de midazolam mayor riesgo de desarrollo de síndrome de abstinencia, por lo que se debe hacer énfasis en evitar la administración de midazolam en infusión continua a una velocidad mayor a 300mcg/kg/hr, así como evitar una dosis acumulada >35mg/kg, considerando también las dosis adicionales suministradas al paciente.

Ante estas recomendaciones resulta importante buscar nuevas estrategias de sedación, con el objetivo de evitar incrementar la dosis de midazolam en búsqueda de un nivel de sedación óptima para el paciente críticamente enfermo. Ejemplo de esto, son las recomendaciones emitidas por Society of Critical Care Medicina Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill pediatric Patients with Consideration of the ICU 2022, en donde se recomienda el uso de dexmedetomidina como primer agente de sedación en post-quirúrgicos cardiovascular con plan de extubación temprana, así como el uso de Propofol a una dosis menor de 4 mg/kg/hr para los pacientes que se planea una sedación menor a 48hrs y el uso de ketamina como fármaco coadyuvante para optimizar la

sedación, todos estos fármacos permitirían disminuir el uso de benzodicepinas en los pacientes que ingresan a la terapia Intensiva Pediátrica

CONCLUSIONES

- ✓ La frecuencia del síndrome de abstinencia a opioides y benzodicepinas mediante la escala SOPHIA en pacientes pediátricos críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI fue del 40 %.
- ✓ Las características clínicas incluidas en la escala SOPHIA más frecuentemente observadas en los pacientes con síndrome de abstinencia fueron taquicardia, fiebre, agitación, irritabilidad, inquietud o nerviosismo y la presencia de movimientos anormales de antebrazos o piernas, desde sacudidas hasta coreo atetosis. Los síntomas menos frecuentes fueron la presencia de alucinaciones, llanto inconsolable , vómitos e hipertonía muscular, puños y pies apretados.
- ✓ De manera general, los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia a opioides y benzodicepinas mediante la escala SOPHIA tuvieron mayores dosis de benzodicepinas (midazolam) y mayor tiempo de duración de su administración.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La principal limitación del estudio es el tamaño de la muestra, por lo que se deberá continuar a futuro el reclutamiento de pacientes para dar mayor solidez a los resultados obtenidos y para mejorar la calidad del análisis por grupos, con el objetivo de observar con mayor precisión el comportamiento de la dosis de benzodicepinas y opioides en pacientes con síndrome de abstinencia y para determinar el impacto del síndrome de abstinencia sobre otras variables de desenlace.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, et al: Optimal sedation in pediatric intensive care patients: A systematic review. *Intensive Care Med* 2013; 39:1524–1534
2. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med* 2006;32:1125– 1136
3. Hughes J, Gill A, Leach HJ, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994;83: 1194–1199.
4. 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;22:763–767.
5. Amigoni A, Vettore E, Brugnolaro V, et al. High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in pediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 2014;103:e538–e543
6. A. Valdivieso-Serna, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Analgesia, sedación y relajación en el niño con ventilación mecánica. *Med Intensiva*, 32 (2008), pp. 115-124
7. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(6):2122-32
8. Fernández F, Gaboli M, González R, Gómez de Quero P, Fernández S, Murga V et al. Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. *Med Intensiva*. 2013; 37: 67-74
9. Best KM, Boullata JI, Curley MAQ. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: A systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:175–83.
10. Carvajal F., Ocampo F., Reyes G., Jaramillo J., Duque J., Cárdenas J., et al. TEMAS SELECTOS EN ANESTESIA Para la práctica de la medicina general. 1ª ed. Colombia: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.; 2018
11. Orive P, López Fernández , Morteruel Arizkuren E. Protocolo de Síndrome de Abstinencia. *Soc y Fund Española Cuid intensivos pediátricos*. 2013

12. Valdivielso-Serna A. Analgesia, sedación y relajación en el niño con ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2008;32 Supl 1:115-24 115
13. Sakata R. Analgesia y sedación en unidad de cuidados intensivos. *Revista Brasileira de Anestesiología*. 2010; 60(6):653-658.
14. Shinotsuka C, Salluh J. Perceptions and practices regarding delirium, sedation and analgesia in critically ill patients: a narrative review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2013; 25(2):155-161
15. Chen W, Miao C. The Effect of Anesthetic Technique on Survival in Human Cancers: A Meta-Analysis of Retrospective and Prospective Studies. *PLoS One* 2013; 8(2). <https://goo.gl/eTsfPZ> (último acceso 10 mayo 2018).
16. Fuentes Covian R. Incidencia y factores relacionados del delirium en una Unidad de Cuidados Intensivos Generales. *Nure Investigación*. 2017; 14(89):1-15
17. Clarett M. Escalas de evaluación de dolor y protocolo de analgesia en terapia intensiva. Buenos Aires: Clínica y Maternidad Suizo Argentina; 2012. <https://goo.gl/e7TzwC> (último acceso 10 mayo 2018).
18. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL: Assessing distress in pediatric intensive care environments: The COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17: 95-109
19. Orive P, López Fernández , Morteruel Arizkuren E. Protocolo de Síndrome de Abstinencia. *Soc y Fund Española Cuid intensivos pediátricos*. 2013
20. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Critical care medicine*. 1999. p. 196–9.
21. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1395–401.
22. Da Silva, P. S. L., Reis, M. E., Fonseca, T. S. M., & Fonseca, M. C. M. (2016). Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in PICU Patients. *Journal of Addiction Medicine*, 10(2), 110–116. doi:10.1097/adm.000000000000197
23. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics* 2010; 125(5):e1208- e1255.
24. Mencía, S., Botran, M., López-Herce, J y Del Castillo, (2011). Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. Monitorización de analgesia, sedación y BNM en UCIP. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(6):396—404 Documento descargado de

<http://www.analesdepediatria.org>

file:///C:/Users/Usuario/Downloads/S1695403310005813_S300_es.pdf

25. Burastero M, Telechea H, González S, et al. Incidencia del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. *Arch Pediatr Urug* 2017;88:6–11.
26. Carnavale, F. A., & Razack, S. (2002). An item analysis of the COMFORT scale in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Medicine*, 3(2), 177–180 4p.
27. Ista E, De Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, Van Dijk M. Psychometric evaluation of the Sophia Observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(8):761–9.

ANEXO 1

ESCALA SOPHIA

ESCALA DE SOPHIA (SOS: Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale)
<ol style="list-style-type: none">1. Taquicardia (>15% FC basal)2. Taquipnea (> 15% FR basal)3. Fiebre > 38'4°C4. Sudoración5. Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo6. Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico7. Temblores, espontáneos o a estímulos ambientales8. Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis9. Hipertonía muscular, puños y pies apretados10. Llanto inconsolable11. Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas12. Insomnio (sueño < 1 hora)13. Alucinaciones14. Vómitos15. Diarrea

La escala SOPHIA consta de 15 datos clínicos, cada uno se puntúa con 1 punto. La escala se aplicará cada 8hrs, recogiendo el peor dato de las últimas 4hrs, una puntuación igual o superior a 4 indica síndrome de abstinencia.

