



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”**

**Frecuencia de síndrome de abstinencia neonatal  
secundario a uso de opioides en una unidad de  
cuidados intensivos neonatales de tercer nivel**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:**

**NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

Dra. Dayana Vizzuett Olguin  
Residente de segundo año de Neonatología.

**TUTORES:**

Dra. María Elena Sayaka Cardoso Sakamoto  
Pediatra Neonatólogo

Dr. Alfredo Ulloa Ricardez  
Pediatra Neonatólogo



*Ciudad de México, Febrero 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.

## INDICE

<i>RESUMEN</i> .....	3
<i>ANTECEDENTES:</i> .....	5
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> .....	12
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:</i> .....	12
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	13
<i>HIPÓTESIS</i> .....	14
<i>OBJETIVOS:</i> .....	15
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> .....	16
<i>CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA</i> .....	17
<i>VARIABLES</i> .....	18
<i>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</i> .....	20
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO:</i> .....	21
<i>ASPECTOS ÉTICOS.</i> .....	22
<i>RESULTADOS</i> .....	23
<i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i> .....	31
<i>CONCLUSIONES</i> .....	32
<i>PROPUESTAS</i> .....	33
<i>BIBLIOGRAFIA</i> .....	34
<i>ANEXOS</i> .....	36

## **RESUMEN**

**Frecuencia del síndrome de abstinencia neonatal secundario a uso de opioides en una unidad de Cuidados intensivos neonatales de tercer nivel.**

### **ANTECEDENTES:**

La mejora en el manejo del dolor en los pacientes pediátricos ha incluido un incremento en el uso de opioides, sin embargo, si estos no se suspenden en pocos días, se puede desarrollar una dependencia física y manifestarse clínicamente como abstinencia tras la disminución de la dosis o la suspensión del fármaco. Los recién nacidos que requieren cirugías complejas y cuidados intensivos por tiempo prolongado son los que tienen más riesgo de presentar abstinencia debido al tiempo de administración de opioides. Los cuidados intensivos y la cirugía están asociados con una modificación a largo plazo de los mecanismos nociceptivos, que pueden cambiar el comportamiento y las respuestas a estímulos sensoriales y de dolor. El conocer la frecuencia de síndrome de abstinencia es importante para dar un tratamiento oportuno, disminuir morbilidad y estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

**OBJETIVO:** Describir la frecuencia de síndrome de abstinencia secundario a uso de opioides en neonatos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de CMN Siglo XXI evaluados con la escala de Finnegan modificada.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo en pacientes que recibieron tratamiento con opioides en infusión continua por más

de 24 horas, que ingresaron a la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo de Enero de 2020-Junio 2022.

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de síndrome de abstinencia secundario al uso de opioides en los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI fue del 22.9%. Los síntomas relevantes que se presentaron en orden de frecuencia fueron: hipertonia muscular, mioclonías, fiebre, polipnea e intolerancia a la alimentación. El tiempo de infusión de fentanilo se relaciona con la presencia de síndrome de abstinencia, con máxima frecuencia en pacientes que tuvieron tratamiento con infusión de opioides durante 5 días o más.

**Palabras clave.** Síndrome de abstinencia, opioides.

## **ANTECEDENTES:**

El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) incluye un espectro variable de síntomas clínicos de desregulación neuroconductual en los recién nacidos que estuvieron expuestos a opiáceos a dosis altas o por un tiempo prolongado y ocurre cuando estos se suspenden abruptamente o se retiran demasiado rápido.<sup>1,2</sup> Se estima que entre el 10 y el 34% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos están en riesgo de abstinencia iatrogénica cuando son expuestos por más de 5 días a opioides.<sup>3</sup>

Los opioides son un grupo amplio de medicamentos analgésicos que interactúan con los receptores de las células. Los tres tipos principales de receptores son mu, kappa y delta, que actúan a nivel del sistema nervioso central para producir analgesia supraespinal y difieren en su afinidad a ligandos específicos para inducir distintos grados de efecto analgésico. El mecanismo de acción de los opioides se lleva a cabo mediante la unión a los diferentes receptores, interviniendo la transducción de señal que ocurre a través de la unión a las proteínas G (inhibidor Gi y Go o estimulante Gs). Posterior a su unión, se produce una cascada analgésica cuando un agonista opioide se une con su receptor, el cual luego sufre un cambio conformacional y se acopla con las proteínas inhibitoras Gi que sirven para regular los canales iónicos y activan fosfolipasa A2 en la membrana y citosol además de enzimas como adenilciclase, óxido nítrico sintasa neuronal. La activación de la proteína Gi tiene regulación negativa de la adenilciclase, lo que reduce los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La activación de la proteína Go regula

un canal de potasio y a la sintasa de óxido nítrico neuronal (nNOS). Los productos de 12-lipoxigenasa estimulan los canales de potasio y la disminución en la producción de AMPc y óxido nítrico lo que condiciona una disminución en la duración del potencial de acción y una disminución en la liberación del neurotransmisor por la hiperpolarización de la membrana neuronal. La transducción de señales de los receptores opioides activados reduce la excitabilidad neuronal, reduce la duración del potencial de acción y disminuye la liberación de neurotransmisores, lo que conduce a la analgesia por opioides.<sup>3,4</sup>

Uno de los pilares en el tratamiento de los pacientes de las unidades de terapia intensiva es mantener una adecuada sedación y analgesia, mediante medicamentos de tipo opioides y benzodiacepinas. El fentanilo es el opioide más utilizado en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en la mayoría de los casos en combinación con benzodiacepinas y de forma especial para el manejo de dolor posoperatorio y en la ventilación mecánica, además en pacientes con cirugía cardíaca es usado por su potencia y mínimos efectos adversos a nivel hemodinámico<sup>5</sup>. La dosis recomendada en infusión continua es de 1 a 5 mcg/kg/hora y de 0.5-4 mcg/kg/dosis cada 2 a 4 horas en caso de administrarse con horario. Dado que el metabolismo hepático es inmaduro y la actividad de la enzima CYP3A4 es baja, la vida media de fentanilo se prolonga en los recién nacidos.<sup>6</sup>

Los recién nacidos que requieren cirugías complejas, requieren cuidados intensivos prolongados y son los que tienen más riesgo de presentar abstinencia<sup>7</sup>. Los cuidados intensivos y la cirugía están asociados a una modificación a largo

plazo de los mecanismos nociceptivos, que pueden cambiar el comportamiento y las respuestas a estímulos sensoriales y de dolor. Además, la sedación excesiva retarda la recuperación y promueve la tolerancia al fármaco.<sup>7</sup>

El tratamiento prolongado a través de infusión continua produce tolerancia al fármaco, incluso su uso a corto plazo altera la afinidad de los receptores en los centros neuronales por lo que es necesario un aumento en la velocidad de infusión que produce un aumento en las concentraciones plasmáticas para lograr el mismo efecto. Si estos no se suspenden en pocos días, se puede desarrollar una dependencia física y manifestarse clínicamente como abstinencia tras la disminución de la dosis o la suspensión del fármaco.<sup>5</sup>

El riesgo de abstinencia está influenciado por la duración y la cantidad de exposición a los opioides y las benzodiazepinas, aumentando a más del 50% después de 5 días de infusión continua.<sup>8</sup>

La dosis acumulada de fentanilo, cuantificada como la dosis total en miligramos por kilogramo o el número de días consecutivos del tratamiento, se correlaciona con la probabilidad de abstinencia.<sup>10</sup> Los síntomas de síndrome de abstinencia se pueden clasificar en tres subgrupos diferentes: irritabilidad del sistema nervioso central (agitación, muecas, hipertonía, temblores, alteración en el patrón del sueño), disfunción gastrointestinal (vómitos, diarrea, intolerancia a la alimentación) y disfunción autonómica (taquicardia, hipertensión, dificultad respiratoria, fiebre)<sup>11</sup>. Estos comienzan dentro de las 24 horas posteriores a la suspensión del tratamiento o durante el descenso de la dosis del opioide y los más frecuentes son

sueño menor de tres horas posterior a la alimentación (81%), aumento del tono muscular (55%), polipnea (48%), temblores (46%) y fiebre (40%).<sup>10</sup>

Existe un delicado equilibrio entre tratar el dolor y evitar los efectos adversos asociados a la exposición de opiáceos. Existe evidencia en animales que la exposición a morfina para control de dolor a largo plazo tiene efectos negativos como la hiperalgesia. En un estudio la administración de morfina durante seis días consecutivos en ratas recién nacidas conduce a un aumento de la apoptosis neuronal supraespinal en distintas regiones del cerebro. Los efectos negativos del tratamiento a largo plazo con opiáceos en el cerebro humano en desarrollo no se comprenden aún, solo se han descrito las manifestaciones clínicas de tolerancia y dependencia.<sup>9</sup>

McPherson et al. encontraron una asociación entre el pobre desarrollo neurológico y la exposición a morfina y al fentanilo. Este estudio se realizó en recién nacidos prematuros para evaluar la asociación entre la dosis acumulada de fentanilo y la lesión y cambios en los diámetros cerebrales en una cohorte. Se evaluaron imágenes de resonancia magnética con medición de diámetros cerebrales y pruebas de desarrollo a la edad corregida a término y a los 2 años de edad. Este estudio sugiere que una mayor exposición a los opiáceos puede conducir a una mayor incidencia de lesión cerebelosa y a un menor tamaño del cerebelo, junto con una reducción de puntuaciones del cociente de inteligencia. Se concluyó que se deben realizar futuros estudios prospectivos que examinen riesgos y beneficios del manejo analgésico en los recién nacidos, ya que este estudio retrospectivo.

Se debe considerar el uso cauteloso de opioides debido a que el síndrome de abstinencia incrementa la morbilidad y prolonga la estancia hospitalaria.<sup>11</sup>

### **Escalas de evaluación para síndrome de Abstinencia**

A pesar de que la abstinencia iatrogénica se ha presentado desde hace más de 20 años en niños y recién nacidos en las unidades de cuidados intensivos, no existe un estándar de oro para el diagnóstico.<sup>8</sup>

La Asociación Americana de Pediatría recomienda que cada institución utilice una escala de evaluación de síndrome de abstinencia. La escala de Finnegan (Neonatal Abstinence Score) es una escala diseñada para evaluar el síndrome de abstinencia neonatal y ha sido la más utilizada en los últimos 40 años.<sup>12</sup> Fue originalmente descrita por Finnegan y colaboradores en 1975 para la evaluación de recién nacidos de madres expuestas a narcóticos. Mide la presencia y severidad de 21 signos y síntomas a nivel de sistema nervioso central, gastrointestinal, metabólicos, vasomotores y respiratorios.<sup>13</sup> Esta escala fue validada para el diagnóstico de Síndrome de abstinencia y después de su publicación original fue modificada. Finnegan et al propusieron tres puntajes consecutivos de 8 o más puntos, o dos puntajes consecutivos de 12 o más puntos para iniciar tratamiento farmacológico.<sup>14</sup> La validez del punto de cohorte fue evaluada en 2010 por Zimmermann et al. en recién nacidos a término sin exposición prenatal a opiáceos, concluyeron que un puntaje mayor a 8 puntos se considera patológico.<sup>15</sup> Es el puntaje más utilizado para cuantificar la gravedad de los síntomas y determinar la necesidad de tratamiento farmacológico. Se cataloga como leve, moderado y severo de acuerdo al puntaje total.<sup>16</sup>

Existe otra forma de evaluación de la abstinencia que es la Herramienta de Evaluación de Retiro 1 (WAT-1), la cual se realiza dos veces al día de acuerdo a una lista de 11 signos y síntomas como son: temblor, movimientos descoordinados y repetitivos, tono muscular, tiempo que tarda en calmarse posterior a una estimulación, sudoración, vómitos y características de evacuaciones, temperatura mayor a 37.4°C. Una puntuación mayor a 3 puntos indica abstinencia, se debe realizar estimulación al paciente tocándolo incluso con estímulo doloroso. Linda S. Franck y colaboradores consideran que es necesario realizar más estudios para establecer los valores de corte para el diagnóstico de abstinencia y las decisiones sobre el tratamiento.<sup>8</sup>

Actualmente no hay biomarcadores validados para la abstinencia iatrogénica por lo que el diagnóstico es clínico.<sup>8</sup> El objetivo de estas escalas es detectar de manera temprana el síndrome de abstinencia y ofrecer un tratamiento precoz de manera que se eviten las complicaciones.<sup>8</sup>

Katz et al, realizaron un estudio que incluyó a 23 niños de 7 días a 22 meses de edad (media de 6 meses) con ventilación mecánica que fueron tratados durante más de 24 horas con infusión continua de fentanilo, se observó que 13 de 23 niños (57%) desarrollaron abstinencia, definida por una puntuación de Finnegan  $\geq 8$ . En este estudio prospectivo la exposición acumulada de fentanilo superior a 2.5 mg/kg o 9 días de tratamiento tuvieron un valor predictivo del 100% para presentar síndrome de abstinencia.<sup>10</sup>

Domínguez et al reportaron 19 recién nacidos tratados con fentanilo durante un periodo mínimo de 24 horas. La dosis acumulada de  $\geq 415$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  tuvo una

sensibilidad del 70% y una especificidad del 78% para el síndrome de abstinencia. Reportaron que la duración de la infusión continua de más de 8 días tuvo una sensibilidad del 90% y especificidad del 67% para el síndrome de abstinencia. Se observó que de los 19 pacientes, 10 (53%) presentaron síndrome de abstinencia. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad, peso, género o tasa de infusión máxima de fentanilo entre el grupo con abstinencia y el grupo sin abstinencia. La dosis total de fentanilo y la duración de la infusión fueron significativamente mayores.<sup>17</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI se reciben pacientes que requieren manejo quirúrgico principalmente de malformaciones cardíacas, gastrointestinales y pulmonares, en este grupo de pacientes se utiliza opioides como parte del manejo analgésico en el posoperatorio. El uso prolongado de este tipo de medicamento ocasiona el síndrome de abstinencia iatrogénico incrementando la morbimortalidad de los pacientes y su estancia hospitalaria. Es importante conocer cuál es la frecuencia de este síndrome en esta unidad de acuerdo con la escala de Finnegan modificada, así como su evolución clínica para poder prevenirlo y dar un manejo oportuno.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la frecuencia del síndrome de abstinencia secundario al uso de opioides en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Pediatría de acuerdo con la evaluación con la escala de Finnegan modificada?

## **JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que el síndrome de abstinencia en recién nacidos se conoce desde hace más de 20 años, el incremento en el uso de opiáceos para el manejo del dolor en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha traído como consecuencia un aumento en la presentación del síndrome de abstinencia. Se ha descrito mayor estancia hospitalaria y tiempo de ventilación mecánica. A largo plazo hay pocos estudios, sin embargo, algunos autores han reportado alteraciones importantes en el neurodesarrollo de estos pacientes.

Conocer la frecuencia y las características clínicas del síndrome de abstinencia en recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales de Centro Médico Siglo XXI permitirá establecer el diagnóstico oportuno, identificar las características de los pacientes para prevención con el fin de evitar complicaciones y mayor morbimortalidad asociada a la estancia hospitalaria.

## **HIPÓTESIS**

El síndrome de abstinencia secundario al uso de opioides en la unidad de cuidados de intensivos neonatales evaluado de acuerdo a la escala de Finnegan se presentará en el 50%.

Los síntomas que se presentarán con mayor frecuencia en los recién nacidos con síndrome de abstinencia secundario a uso de opioides son intolerancia a la alimentación, fiebre, aumento de tono muscular y polipnea.

El síndrome de abstinencia en la UCIN de Centro Médico Nacional Siglo XXI se presentará en pacientes con uso de opioides en infusión continua por más de 5 días.

## **OBJETIVOS:**

### **GENERAL:**

- Describir la frecuencia de síndrome de abstinencia secundario a uso de opioides en neonatos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de CMN Siglo XXI evaluados con la escala de Finnegan modificada

### **ESPECIFICOS:**

- Describir el cuadro clínico del síndrome de abstinencia secundario a uso de opioides en los recién nacidos ingresados a la UCIN de CMN Siglo XXI.
- Describir la dosis y el tiempo de administración de opioides en pacientes que presentaron síndrome de abstinencia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**-LUGAR DE ESTUDIO:** El estudio se realizó en la UCIN del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. En la UCIN de dicho centro es una Unidad Médica de III nivel de atención, donde se brinda atención especializada a los recién nacidos con cardiopatías congénitas, malformaciones a nivel gastrointestinal y pulmonares, procedentes de la zona sur de la Ciudad de México, así como de los estados de Morelos, Querétaro, Tlaxcala, Oaxaca, Puebla, Chiapas Veracruz y Tabasco.

**-GRUPO DE ESTUDIO:** pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales que fueron tratados con opioides en infusión continua por más de 24 horas.

**-PERIODO DE ESTUDIO:** De enero de 2020 a junio 2022.

**-DISEÑO DE ESTUDIO:** observacional, descriptivo, retrospectivo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Todos los recién nacidos ingresado a UCIN que se les administro opioides en infusión continua por más de 24 horas.

### **-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes que ingresaron a la UCIN con diagnóstico previo de síndrome de abstinencia
- Pacientes con alteraciones estructurales a nivel de sistema nervioso central o con hemorragia intraventricular.

### **-CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Defunción durante tratamiento o posterior al retiro de opioides.
- Pacientes con expediente clínico incompleto

## VARIABLES

<b>Variables</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de Medición</b>
Sexo	Conjunto de características físicas, biológicas, corporales con los que nace un individuo.	Se considerará de acuerdo con las características de los genitales externos y se clasificará en femenino y masculino.	Cualitativa	Nominal
Edad gestacional	Semanas transcurridas entre el primer día de la última menstruación hasta el nacimiento.	Es la edad determinada por el clínico que evalúa al recién nacido medido en semanas de acuerdo con las escalas de Ballard y/o Capurro, a partir de la historia clínica. Se registrará en semanas	Cuantitativa	Intervalo
Peso al nacer	Peso en gramos que obtuvo el sujeto al nacimiento.	Peso registrado en gramos al momento del nacimiento. Se registrará el dato consignado en gramos obtenido de la historia clínica.	Cuantitativa	Intervalo
Motivo de ingreso	Nombre del diagnóstico principal que amerita la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos	Diagnóstico principal del neonato registrado en su expediente a su ingreso a la UCIN	Cualitativa	Nominal
Tipo de procedimiento quirúrgico	Procedimiento quirúrgico realizado para tratar patologías.	Se registrará el tipo de procedimiento quirúrgico al que el paciente fue sometido para la corrección de la malformación.	Cualitativa	Nominal

Dosis de fentanilo	Dosis de opioide para sedación y analgesia durante ventilación mecánica	Cuantificación por dosis total acumulada (expresada en mcg/kg)	Cuantitativa	razón
Duración de infusión de fentanilo	Duración de la utilización de opioide en unidades de tiempo.	Tiempo de uso del fentanilo expresado en días se registrara el dato del expediente clínico.	Cuantitativa	Intervalo
Duración de la ventilación mecánica	Duración del requerimiento del soporte ventilatorio	Tiempo de uso de ventilación mecánica expresado en días	Cuantitativa	Intervalo
Síndrome de Abstinencia	Escala internacional modificada por Yoon J para el diagnóstico de síndrome de abstinencia	Diagnóstico de síndrome de abstinencia por puntaje >8 por escala modificada de Finnegan (anexo 1) que incluyan 3 mediciones.	Cualitativo	Nominal
Tiempo de estancia hospitalaria	Días que un paciente se mantiene hospitalizado en el área de UCIN	Se tomará el registro del expediente clínico, los días que se mantuvo hospitalizado.	Cuantitativo	Intervalo

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, previa autorización del comité de investigación local y de ética del hospital.
- Se elaboró una lista de los pacientes que fueron hospitalizados dentro del período de tiempo comprendido entre enero 2020 a Junio 2022 y se les administró opioides. Se obtuvieron los datos a partir de la libreta de ingresos y egresos con que cuenta la UCIN del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
- Se consultaron los expedientes de los pacientes de la lista y se recolectó la información de las evaluaciones de acuerdo con la escala de Finnegan modificada\*, al momento del retiro de la infusión de opioide o al inicio del descenso de la infusión, considerando como diagnóstico de síndrome de abstinencia los que tuvieron puntaje **igual o mayor a 8 puntos en las mediciones realizadas**.
- \*Se hace la puntualización de que en la UCIN del Hospital sede de este estudio, en los RN sometidos a intervención quirúrgica, dentro del protocolo de vigilancia perioperatoria ya está incluida la evaluación de la escala de Finnegan modificada, en todo aquel neonato en que se utilice un opioide como analgésico o sedante.
- Se utilizó un instrumento de recolección de datos que incluye todas las variables a estudiar (Anexo 1). Se realizaron las evaluaciones por un solo observador.
- Una vez completado el registro de las variables a estudiar, se capturaron en una base de datos digital para su análisis estadístico mediante SPSS.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Estadística Descriptiva: para las variables cualitativas se utilizará estadística descriptiva con el cálculo de frecuencias y porcentaje. Y para las cuantitativas se calculará la media, desviación estándar, o la mediana y los rangos intercuartiles, de acuerdo a la distribución de cada una de las variables.

**TIPO DE MUESTREO:** No probabilístico.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** se incluyeron a todos los pacientes que fueron hospitalización en la UCIN durante el periodo de estudio y que cumplieron con los criterios de selección.

**RECURSOS:**

**HUMANOS:** Participaron en el estudio el residente de neonatología y los tutores de tesis, médicos neonatólogos adscrito a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

**FISICOS:** Se utilizarán los expedientes clínicos para recabar la información.

**FINANCIEROS:** Los recursos requeridos para la realización de este estudio (hojas, lápices, computadora) fueron cubiertos por los investigadores

**RIESGO-BENEFICIO:** No existe ningún riesgo de este estudio con los pacientes, sino un beneficio ya que se conocerá cuál es la frecuencia y las características clínicas de los pacientes que presentaron el síndrome de abstinencia y poder medidas en su prevención y tratamiento oportuno.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Este estudio se rigió de acuerdo a los principios básicos para la investigación médica en seres humanos tal como se especifica en la Declaración de Helsinki en su última enmienda en la Sexagésima Cuarta Asamblea General en la ciudad de Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013. Se apegó íntegramente a los lineamientos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud vigente de la República Mexicana en Materia de Investigación para la Salud en su Título Segundo, capítulo I, artículo 17 y de acuerdo a ello se consideró **una investigación sin riesgo**, dado que se trató de un estudio documental en que se analizarán los expedientes clínicos de los pacientes a estudiar y no **requiere carta de consentimiento bajo información**.

Para salvaguardar los principios éticos básicos respetando en todo momento se protegerá la información obtenida, utilizando para la identificación de los sujetos únicamente un folio conformado con un numero arábigo continuo; todos los resultados serán utilizados cuando se requieran y, en caso de publicar los resultados, no serán revelados los datos personales, privacidad y confidencialidad de los datos utilizados.

El archivo de la información se mantendrá por cinco años, por medio de un archivo digital resguardado en la computadora personal del investigador Dra. María Elena Sayaka Cardoso Sakamoto.

## RESULTADOS

Se realizó el presente estudio con la revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre enero 2020 a Junio 2022 a los cuales se les administro opioides en infusión continua.

Durante el periodo de estudio ingresaron al área de UCIN un total de 585 pacientes de los cuales 152 recibieron tratamiento con opioides. Se descartaron de la población a estudiar 104 pacientes, en 52 pacientes no se encontró el expediente clínico en el área de archivo, 30 pacientes fueron defunciones considerado criterio de exclusión del estudio y 20 pacientes no cumplían con el criterio de inclusión de manejo con fentanilo en infusión por un periodo de más de 24 horas.

Por lo que solo 48 pacientes cumplieron con criterios de inclusión al estudio, 32 masculinos y 16 femeninos. La mediana de edad al ingreso fue de 9.81 días. La edad gestacional fue de 29 a 42 semanas, con una media de 37.1 semanas de gestación y una media de peso al nacimiento de 2625 gramos.

<b>Tabla 1.- Características generales de la población de estudio (n=48)</b>	
Variable	n (%)
Sexo	
Femenino	16 (33.3%)
Masculino	32 (66.7%)
Relación M/F	2/1
Variable	Medida de tendencia central (con valores extremos)
Semanas de gestación al nacimiento (media en semanas)	37.1 (29-42)
Peso al nacimiento (media en gramos)	2625 (1000—3600)
Edad al ingreso (mediana en días)	9.81 (1-62)

Los diagnósticos de ingreso corresponden a cardiopatías en 23 pacientes que corresponde al 47.9% de la población, defectos de pared abdominal 9 pacientes (18.8%), atresia esofágica 7 pacientes (14.6%), atresia intestinal en 3 pacientes (6.3%), hernia diafragmática 3 pacientes (6.3%) y otras patologías solo el 3% (Tabla 2). En todos estos pacientes se realizó algún procedimiento quirúrgico de acuerdo con la patología (Tabla 3).

**Tabla 2.- Motivo de ingreso de pacientes hospitalizados que fueron tratados con infusión de opioides en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.  
(n= 48)**

Motivo de ingreso	N	%
Cardiopatía congénita	23	47.9
Defectos de la pared abdominal	9	18.8
Atresia esofágica	7	14.6
Hernia diafragmática	3	6.3
Atresia intestinal	3	6.3
Otros	3	6.3

**Tabla 3. Procedimientos quirúrgicos de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.**

**(N= 48)**

<b>Procedimiento quirúrgico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Redirección de flujo	11	22.9
Fistula sistémico pulmonar	2	4.2
Avance aórtico/coartectomía	6	12.5
Cateterismo cardiaco	2	4.2
Cirugía de Jatene	2	4.2
Plastia esofágica/Cierre de fistula traqueoesofágica	7	14.6
Laparotomía exploradora	3	6.3
Plastia de pared abdominal	9	18.8
Plastia diafragmática	3	6.3
Traqueostomía	3	6.3
Total	48	100

Todos estos pacientes fueron tratados con fentanilo en infusión continua como manejo analgésico en el posquirúrgico, con una dosis inicial promedio de 3.78 mcg/kg/hora (2-6.1 mcgkg/hora). Se obtuvo la dosis acumulada con una media de 404.7 mcgkg, con una dosis acumulada mínima de 63.5 mcgkg y dosis acumulada máxima de 4180 mcgkg.

La duración de la infusión de fentanilo fue en promedio de 5.13 días oscilando en el rango de 2 hasta máximo 40 días.

Se realizó la evaluación de los pacientes de acuerdo con la escala de Finnegan modificada para establecer el diagnóstico de abstinencia, de los 48 pacientes solo 11 pacientes (22.9%) obtuvieron un puntaje entre 8-12 puntos en las mediciones consecutivas realizadas (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Diagnóstico de SAN en pacientes hospitalizados en la UCIN de CMN Siglo XXI (n=48)</b>		
<b>Diagnóstico de síndrome de abstinencia</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>
Sospecha descartada	37	77.1
Diagnostico de certeza	11	22.9
Total	48	100.0
<b>Puntaje en los pacientes en quienes se estableció diagnóstico de SAN</b>		
<b>Evaluaciones de escala de Finnegan</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo-máximo</b>
1 Evaluación	8	(8-12)
2 Evaluación	9	(8-12)

De los 11 pacientes diagnosticados con síndrome de abstinencia 8 son masculinos (72.7%) y 3 femeninos (27.3%), con una media de edad gestacional de 37 semanas y peso medio de 2720 gramos. El inicio de síntomas tuvo una media de 2.1 días. La dosis acumulada de fentanilo en estos pacientes fue de 1046 mcg/kg, con una dosis mínima de 411 mcg/kg hasta los 4180 mcg/kg, con un tiempo de infusión de 5 a 40 días, con un promedio de tiempo de infusión de 11.45 días.

El tiempo de ventilación mecánica fue en promedio de 20.5 días, con tiempo de estancia hospitalaria en el área de UCIN de 13 a 118 días , con una media de 36.7 días (tabla 5).

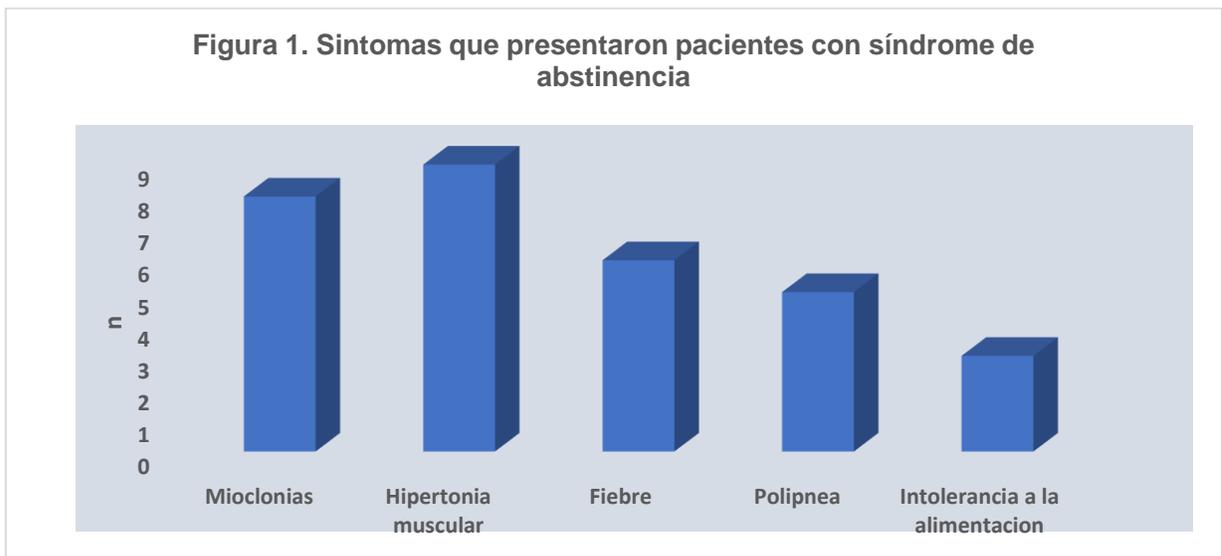
<b>Tabla 5.- Características de los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia. (n=11)</b>	
Variable	n (%)
Sexo	
Femenino	3 (27.3%)
Masculino	8 (72.7%)
Variable	Media (mínimo-máximo)
Semanas de gestación al nacimiento	37 (34-42)
Peso al nacimiento (en gramos)	2720 (2200—3600)
Edad al ingreso (en días)	12.1 (2.58)
Dosis acumulada de fentanilo (mcg/kg)	1046 (411-4180)
Días de fentanilo	11.45 (5-40)
Días de ventilación mecánica	20.5 (9-53)
Días de estancia hospitalaria	36.7 (13-118)
Inicio de síntomas al diagnóstico de SAN (días)	2.1 (1-4)

De los pacientes que ingresaron a nuestra unidad con diagnóstico de alguna cardiopatía congénita (47.95%) y requirieron de manejo quirúrgico el 63.6% presentaron síndrome de abstinencia (Tabla 6).

**Tabla 6. Diagnóstico de Síndrome de Abstinencia por diagnósticos al ingreso de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de CMN Siglo XXI.**

Patología	N	%
Cardiopatía congénita	7	63.6
Atresia esofágica	1	9
Defectos de pared abdominal	2	18.4
Atresia intestinal	1	9
Total	11	100

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en los 11 pacientes diagnosticados con SAN en nuestro estudio fueron en orden de frecuencia: hipertonia muscular, mioclónicas, fiebre, polipnea e intolerancia a la alimentación (Figura 1).



## DISCUSIÓN

El presente estudio sobre la frecuencia del síndrome de abstinencia neonatal secundario a uso de opioides es el primero que se realiza en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales, ya que en los últimos años se ha incrementado el uso de este fármaco como parte del manejo analgésico en el posquirúrgico de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos. Por lo que consideramos importante determinar la frecuencia del síndrome de abstinencia secundario al uso de opioides, para realizar un diagnóstico oportuno y tratamiento, además del manejo de las comorbilidades.

Se reporta en nuestro estudio que del total de pacientes que fueron tratados con fentanilo en infusión continua, solo el 22.9% fueron diagnosticados con síndrome de abstinencia, esta proporción es menor a la reportada en otros estudios, como el de Bicudo et al que reporto una incidencia de 50%, igual a la reportada por Fernández et al. Consideramos que esta diferencia en la frecuencia reportada con respecto a otros estudios similares que se han realizado se puede explicar por el sesgo de medición que presenta nuestro estudio al momento de la evaluación de los pacientes en quienes se utilizaron opioides en infusión ya que no se especifica en cuales de estos pacientes se uso además benzodiazepinas como parte del manejo, enmascarando el uso de este medicamento alguno de los síntomas a evaluar en la escala de Finnegan modificada.

La dosis media acumulada de fentanilo en los pacientes que presentaron síndrome de abstinencia fue de 1046 mcgkg, la cual es más del doble de la dosis acumulada reportada por Dominguez et al en los pacientes que presentaron

síndrome de abstinencia. La dosis acumulada, coincide con otros estudios realizados en población neonatal, que informan de que una dosis acumulada de fentanilo entre 0.4 y 1,6 mg/kg es factor de riesgo para presentar SA, En la presente investigación la duración media de la perfusión fue de 11.5 días, con un mínimo de 5 días, concuerda con lo publicado en algunos estudios acerca de que con infusión de mas de 5 días la incidencia de síndrome de abstinencia va desde un 86 % (Francke et al.) hasta 100% (10,17).

Los principales síntomas que presentaron nuestros pacientes fueron: mioclónicas, hipertonía muscular, fiebre, polipnea, intolerancia a la alimentación, similares a los descritos en otros estudios. Fernández et al, reportó que la mayoría presenta temblores, polipnea, fiebre, vómitos y diarrea. En el estudio de Bicudo et al. el 100% presento insomnio, temblores, polipnea y fiebre. En otro estudio Birchley concluye que los síntomas más frecuentes del SA, secundario a uso de opioides son temblores, agitación, irritabilidad, polipnea, fiebre, vómitos, diarrea e hipertensión. Entre los cuales están los reportados en el presente protocolo.

Dentro de los procedimientos realizados a los pacientes incluidos en el estudio, en 2 pacientes a los que se realizo cateterismo fueron manejados con infusión continua de fentanilo, considerando que este procedimiento no es invasivo, no se especifica en el expediente de estos dos pacientes la evaluación o escala de dolor utilizada para considerar manejar con opioide en infusión y tampoco se les había realizado aun otro procedimiento invasivo concomitante que justificara el uso de opioide. También se incluyeron tres pacientes a los cuales se les realizo traqueostomía, de los cuales un paciente tenia antecedente de haberle realizado

otros procedimientos quirúrgicos durante su estancia hospitalaria y en los otros dos no se justifica el uso de opioides en el posoperatorio o la evaluación de dolor realizada para considerar el uso de este medicamento como parte del manejo analgésico el cual no está justificado en este tipo de procedimientos.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Por ser un estudio con diseño retrospectivo, pudo haber subdiagnóstico, además de que no se estudió el efecto que tiene el uso concomitante con benzodiazepinas lo que modificaría los resultados finales, de frecuencia y presencia de síntomas. Por otra parte, aunque el equipo médico está sensibilizado a este evento adverso, pudo haber subestimación de algunos datos clínicos del paciente relacionado a SA, y atribuirlos a las patologías complejas de del tipo de neonatos internados en la UCIN sede del estudio.

## **CONCLUSIONES**

1.- La frecuencia de síndrome de abstinencia secundario al uso de opioides en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI fue del 22.9%.

2.- La identificación temprana del cuadro clínico y la evaluación de los pacientes con riesgo de presentar síndrome de abstinencia permiten un tratamiento oportuno disminuyendo así la presencia de comorbilidades que incrementen la estancia hospitalaria de estos pacientes, En el grupo estudiado los síntomas relevantes fueron: hipertonía muscular, mioclonías, fiebre, polipnea e intolerancia a la alimentación.

3.- Su presentación se relaciona con el tiempo de infusión de fentanilo, presentándose en pacientes con frecuencia máxima cuando se manejó durante 5 días o más.

## **PROPUESTAS**

1.- Realizar un uso más racional de los opioides como parte del manejo analgésico de los pacientes post operados e implementar un protocolo de descenso gradual de opioides, en el que incluya la evaluación de dolor con alguna escala o el uso del NIPE en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

2.- Incluir rutinariamente la escala de Finnegan en el cuidado del paciente postoperado y con indicación de fentanilo, para tener el diagnóstico oportuno e iniciar tratamiento de síndrome de abstinencia tras infusión de opioides en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN Siglo XXI.

3. Realizar nuevos trabajos de investigación sobre el tema de síndrome de abstinencia neonatal tomando en cuenta las limitaciones del presente trabajo, en el que incluya la evaluación de dolor.

## BIBLIOGRAFIA

1. Doherty, K. M., Scott, T. A., Morad, A., Crook, T., McNeer, E., Lovell, K. S., Gay, J. C., & Patrick, S. W. (2021). Evaluating definitions for neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*, *147*(1), e2020007393.
2. Hudak, M. L., Tan, R. C., COMMITTEE ON DRUGS, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, & American Academy of Pediatrics. (2012). Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*, *129*(2), e540-60.
3. Lewis, T., Erfe, B. L., Ezell, T., & Gauda, E. (2015). Pharmacoepidemiology of opiate use in the neonatal ICU: Increasing cumulative doses and iatrogenic opiate withdrawal. *Journal of Opioid Management*, *11*(4), 305–312. <https://doi.org/10.5055/jom.2015.0279>
4. McPherson, C., Ortinau, C. M., & Vesoulis, Z. (2021). Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, *41*(3), 383–395. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00878-7>
5. Suresh, S., & Anand, K. J. (2001). Opioid tolerance in neonates: a state-of-the-art review. *Paediatric Anaesthesia*, *11*(5), 511–521. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.00764>.
6. Sarkar, S., & Donn, S. M. (2006). Management of neonatal abstinence syndrome in neonatal intensive care units: a national survey. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, *26*(1), 15–17.
7. Abiramalatha, T., Mathew, S. K., Mathew, B. S., Shabeer, M. P., Arulappan, G., Kumar, M., Jayaseelan, V., & Kuruvilla, K. A. (2019). Continuous infusion versus intermittent bolus doses of fentanyl for analgesia and sedation in neonates: an open-label randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, *104*(4), F433–F439. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315345>
8. Wolf, A. R., & Jackman, L. (2011). Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery: ANALGESIA AND SEDATION AFTER PEDIATRIC CARDIAC SURGERY. *Paediatric Anaesthesia*, *21*(5), 567–576. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03460>.

9. Franck, L. S., Harris, S. K., Soetenga, D. J., Amling, J. K., & Curley, M. A. Q. (2008). The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatric Critical Care Medicine*, 9(6), 573–580.
10. Fernández-Carrión, F., Gaboli, M., González-Celador, R., Gómez de Quero-Masía, P., Fernández-de Miguel, S., Murga-Herrera, V., Serrano-Ayestarán, O., Sánchez-Granados, J. M., & Payo-Pérez, R. (2013). Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. *Medicina Intensiva*, 37(2), 67–74
11. Capino, A. C., Johnson, P. N., Williams, P. K., Anderson, M. P., Bedwell, S., & Miller, J. L. (2019). Pilot study comparing modified Finnegan scoring versus adjusted scoring system for infants with iatrogenic opioid abstinence syndrome after cardiothoracic surgery. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG*, 24(2), 148–155
12. Patrick, S. W., Barfield, W. D., Poindexter, B. B., & COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON SUBSTANCE USE AND PREVENTION. (2020). Neonatal opioid withdrawal syndrome. *Pediatrics*, 146(5), e2020029074.
13. Gomez Pomar, E., Finnegan, L. P., Devlin, L., Bada, H., Concina, V. A., Ibonia, K. T., & Westgate, P. M. (2017). Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open*, 7(9), e016176.
14. Grim, K., Harrison, T. E., & Wilder, R. T. (2013). Management of neonatal abstinence syndrome from opioids. *Clinics in Perinatology*, 40(3), 509–524.
15. Devlin, L. A., Breeze, J. L., Terrin, N., Gomez Pomar, E., Bada, H., Finnegan, L. P., O'Grady, K. E., Jones, H. E., Lester, B., & Davis, J. M. (2020). Association of a Simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool With the Need for Pharmacologic Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *JAMA network open*, 3(4), e202275.
16. Kurup, U., & Merchant, N. (2021). Neonatal abstinence syndrome: management and current concepts. *Paediatrics and Child Health*, 31(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.10.004>
17. Dominguez, K. D., Lomako, D. M., Katz, R. W., & Kelly, H. W. (2003). Opioid withdrawal in critically ill neonates. *The Annals of Pharmacotherapy*, 37(4), 473–477. <https://doi.org/10.1345/aph.1C324>

## ANEXOS



### “Frecuencia de síndrome de abstinencia neonatal secundario a uso de opioides en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel.”



#### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio:

Sexo:

Edad gestacional:

Peso al nacimiento:

Edad al ingreso a UCIN:

Diagnóstico de ingreso	
Tipo de procedimiento quirúrgico	
Dosis inicial de fentanilo	
Duración de infusión de fentanilo	
Dosis total acumulada (mcg/kg/hora)	
Evaluación de escala de Finnegan (puntaje) Ver evaluación anexa.	
Duración de la ventilación mecánica	
Tiempo de estancia hospitalaria	

## ANEXO 2. Escala de Evaluación de Finnegan modificada

<b>Alteraciones en el Sistema Nervioso central</b>		<b>Puntuación</b>
Llanto excesivamente agudo	2	
Llanto agudo continuo	3	
Duerme < de 1 hora después de la toma	3	
Duerme <2 horas después de la toma	2	
Duerme <3 horas después de la toma	1	
Temblores leves a la estimulación	1	
Temblores moderados a la estimulación	2	
Temblores leves espontáneos	3	
Temblores moderados espontáneos	4	
Hipertonía muscular	2	
Sacudidas mioclónicas	3	
Convulsiones generalizadas	5	
<b>Alteraciones metabólicas vasomotoras y respiratorias</b>		
Fiebre de <38.4°C	1	
Fiebre de >38.4°C	2	
Falta de ventilación nasal	1	
Aleteo nasal	2	
Frecuencia respiratoria >60/min	1	
Frecuencia respiratoria >60/min con tiraje	2	
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>		
Succión excesiva	1	
Mala alimentación	2	
Regurgitación	2	
Vomito en proyectil	3	
Deposiciones acuosas	3	
<b>Puntaje total</b>		