



ORIGINAL

Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo

F. Fernández-Carrión^{a,*}, M. Gaboli^a, R. González-Celador^b,
P. Gómez de Quero-Masía^a, S. Fernández-de Miguel^a, V. Murga-Herrera^a,
O. Serrano-Ayestarán^a, J.M. Sánchez-Granados^a y R. Payo-Pérez^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Unidad de Epidemiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 20 de julio de 2011; aceptado el 14 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Síndrome de abstinencia iatrogénico;
Opiáceos;
Benzodiacepinas;
Fentanilo;
Midazolam;
Cuidados Intensivos;
Pediátricos

Resumen

Objetivo: Conocer la incidencia de síndrome de abstinencia tras perfusión prolongada de fentanilo y midazolam en niños, y los factores de riesgo asociados.

Diseño: Estudio de cohorte histórica o retrospectiva.

Ámbito: UCI pediátrica de seis camas de un hospital universitario.

Pacientes: Se incluyen 48 pacientes pediátricos que recibieron sedoanalgesia en perfusión continua con midazolam y fentanilo exclusivamente, durante al menos 48 horas.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés principales: Se recogen datos clínicos y demográficos, dosis y duración de sedoanalgesia recibida, aparición de síndrome de abstinencia, gravedad y tratamiento del mismo.

Resultados: El 50% desarrolló síndrome de abstinencia. Hubo diferencias significativas entre los que lo desarrollaron y los que no en cuanto a duración del tratamiento previo y dosis acumulada de ambos fármacos. Una dosis acumulada de fentanilo de 0,48 mg/kg o de midazolam de 40 mg/kg, y una duración de la perfusión de ambos de 5,75 días fueron factores de riesgo para el desarrollo de abstinencia. La mayoría presentó un cuadro leve o moderado, que comenzó a las 12-36 horas de suspender la perfusión. El fármaco más utilizado en el tratamiento fue la metadona.

Conclusiones: La incidencia de síndrome de abstinencia en niños tras perfusión prolongada de midazolam y fentanilo es elevada. El desarrollo del síndrome se relaciona con tiempos de perfusión prolongados y con dosis acumuladas elevadas de ambos fármacos.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pacojum@gmail.com (F. Fernández-Carrión).

KEYWORDS

Iatrogenic withdrawal syndrome;
Opioids;
Benzodiazepines;
Fentanyl;
Midazolam;
Intensive Care Units;
Pediatric

Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. incidence and risk factors**Abstract**

Objective: To determine the incidence of withdrawal syndrome after prolonged infusion of fentanyl and midazolam in children, and the associated risk factors.

Design: Historic or retrospective cohort study.

Setting: Pediatric Intensive Care Unit in an academic center.

Patients: Forty-eight pediatric patients who received sedation and analgesia only with fentanyl and midazolam through continuous infusion for at least 48 hours.

Interventions: None.

Main variables of interest: Collected data included demographic and clinical parameters, dose and duration of sedation received, and incidence, severity and treatment of withdrawal syndrome.

Results: Fifty percent of the patients developed withdrawal syndrome. There were significant differences between the patients who developed withdrawal syndrome and those who did not, in terms of the duration of infusion and the cumulative doses of both drugs. A cumulative fentanyl dose of 0.48 mg/kg, a cumulative midazolam dose of 40 mg/kg, and a duration of infusion of both drugs of 5.75 days were risk factors for the development of withdrawal syndrome. Most children developed mild or moderate disease, beginning about 12-36 hours after weaning from infusion. Methadone was used in most cases for treating withdrawal.

Conclusions: There is a high incidence of withdrawal syndrome in children following the continuous infusion of midazolam and fentanyl. The duration of infusion of both drugs and higher cumulative doses are associated with the development of withdrawal syndrome.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El uso prolongado de sedantes y analgésicos en niños produce de modo secundario fenómenos de tolerancia y abstinencia, los cuales se han relacionado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria¹. Aunque en la literatura encontramos guías de sedación y analgesia en Cuidados Intensivos, tanto pediátricas² como de adultos³, no ocurre lo mismo con protocolos específicos sobre el manejo del síndrome de abstinencia (SA) en niños. La mayoría de datos de que se dispone se refieren al uso de opiáceos (OP) y benzodiazepinas (BZD), ya que son los fármacos más utilizados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)^{4,5}, y casi todos los estudios se han realizado con neonatos o lactantes, mientras que apenas hay trabajos con niños de mayor edad. Además, cada uno de los estudios publicados utiliza criterios de inclusión y métodos diagnósticos distintos, analizando los resultados tras aplicar un protocolo de prevención o tratamiento diferentes, por lo que realmente no se dispone apenas de datos extrapolables a la población general. Tras la impresión subjetiva de que en nuestra UCIP teníamos una elevada incidencia de SA, nos propusimos como objetivo principal conocer la incidencia real del problema en nuestra unidad, y como objetivo secundario, establecer los factores de riesgo para el desarrollo de SA en nuestros pacientes.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohorte única retrospectiva o histórica en la que se incluyeron todos los pacientes ingresados en nuestra UCIP entre enero 2004 y julio 2007, que precisaron ventilación mecánica y recibieron sedoanalgesia en perfusión continua exclusivamente

con midazolam (MDZ) y fentanilo (FENT) al menos 48 horas. Cada paciente fue seguido durante toda su estancia en la unidad. Al iniciar el destete respiratorio, en estos pacientes se suspendió bruscamente o se inició un descenso paulatino de la perfusión de FENT y MDZ. Se monitorizó la aparición de SA mediante criterios clínicos, definiéndose y diagnosticando el SA como un cuadro clínico con alteraciones del sistema nervioso central y/o sistema nervioso autónomo y/o alteraciones gastrointestinales⁶ (fundamentalmente temblores, agitación, insomnio, taquipnea, fiebre, hipertensión arterial, vómitos o diarrea), y que estuviese relacionado en el tiempo con la retirada de sedoanalgesia. Además, se utilizó la escala de Finnegan⁷ como instrumento diagnóstico de apoyo (tabla 1) en todos los pacientes, al ser la única disponible en Pediatría durante el periodo de estudio, considerando que una puntuación igual o superior a 8 y menor de 12 era compatible con la presencia de SA leve, entre 12 y 16 moderado y más de 16 severo. La puntuación obtenida con dicha escala es un dato recogido siempre en los pacientes en los que se iniciaba el destete respiratorio y se suspendía o disminuía la perfusión de sedoanalgesia prolongada. Para homogeneizar los resultados, se excluyó a todos los pacientes que recibieron algún otro sedante o analgésico en perfusión continua además de MDZ y FENT, así como los que recibieron tratamiento farmacológico sustitutivo como método preventivo del SA. También se excluyó a los que fallecieron o fueron trasladados a otra UCIP mientras recibían sedoanalgesia y, dado que el diagnóstico de SA es de exclusión, a los que presentaban patología que pudiese confundirse con SA: inestabilidad hemodinámica o insuficiencia respiratoria graves o daño neurológico severo.

Se recogieron variables clínicas y demográficas como edad, sexo, peso, motivo de ingreso y escala de gravedad

Tabla 1 Escala de Finnegan

Signos o síntomas	Puntuación
1. Llanto	
agudo	2
continuo	3
2. Duración del sueño tras la toma	
<1 hora	3
<2 horas	2
<3 horas	1
3. Reflejo de Moro	
aumentado	2
muy aumentado	3
4. Temblores	
leves con estímulo	1
moderados con estímulo	2
leves espontáneos	3
moderados espontáneos	4
5. Hipertonía	2
6. Excoriaciones cutáneas	1
7. Mioclonías	3
8. Convulsiones	5
9. Sudoración	1
10. Fiebre	
<38,4 °C	1
>38,4 °C	2
11. Bostezos	1
12. Cutis marmorata	1
13. Congestión nasal	1
14. Estornudos	1
15. Aleteo nasal	2
16. Frecuencia respiratoria	
>60	1
>60 y tiraje	2
17. Succión excesiva	1
18. Inapetencia	2
19. Regurgitaciones	2
20. Vómitos	3
21. Diarrea	
pastosa	2
acuosa	3

Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM), la cual expresa la probabilidad de mortalidad en porcentaje; dosis acumulada de FENT y MDZ, perfusión máxima y duración media de la perfusión continua de ambos hasta el momento en que se suspendió o inició el descenso gradual de dicha perfusión; administración conjunta o no de relajante muscular; método de retirada del tratamiento con MDZ y FENT y duración de dicho descenso; presencia de SA y gravedad del mismo según la escala de Finnegan⁷; tratamiento iniciado y duración del mismo. Al tratarse de una cohorte histórica y a que no hubo ninguna intervención, no se solicitó consentimiento informado a los padres.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 19.0 (IBM). Se utilizaron los test t-Student, Mann-Whitney

y χ^2 para estudiar la significación de las diferencias de las distintas variables entre ambos grupos. Se consideró que había diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$. Mediante regresión logística se analizó qué variables explicaban mejor la aparición de SA. Para la creación del modelo explicativo se incluyó como variable dependiente el síndrome de abstinencia (SÍ/NO) y como variables independientes aquellas que en el análisis univariante obtuvieron una $p < 0,15$ y que no fuesen un factor de confusión; se realizó la regresión logística con el método Wald por pasos hacia adelante. Se realizaron curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) a este modelo explicativo, para valorar la capacidad predictiva de las variables en el desarrollo del SA.

Resultados

Durante los 42 meses que duró el estudio ingresaron en nuestra unidad 620 pacientes que fueron seguidos durante toda su estancia, de los cuales 73 precisaron sedoanalgesia en perfusión continua durante más de 48 horas. Se excluyeron tres pacientes trasladados a otra UCIP y cuatro que fallecieron mientras recibían sedoanalgesia, otros siete que habían recibido otros sedantes o analgésicos en perfusión continua (propofol, pentotal) además de MDZ y FENT, seis en los que se inició tratamiento sustitutivo con metadona y/o benzodiazepinas, y por último, cinco pacientes que presentaban daño neurológico severo tras el destete respiratorio. Con todo ello, 48 pacientes cumplían todos los criterios de inclusión. Las características de los 48 pacientes se resumen en la [tabla 2](#). Los motivos por los que precisaron sedoanalgesia fueron patología respiratoria en el 50%, traumatismos en el 23%, shock séptico el 10,4% y otras causas el 16,6%. El 50% desarrolló SA, pero si se seleccionan los pacientes con perfusión durante más de cinco días, la incidencia aumenta al 80%. No hubo diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron abstinencia (grupo SA) y los que no (grupo no SA) en ninguna de las variables personales (edad, sexo,

Tabla 2 Datos clínicos y demográficos de los pacientes

Total pacientes	48
Edad (mediana y rango)	3 años y 2 meses (15 días, 13 años)
Varones	60%
Peso (kg)	22,8 ± 16,8
Patología	
Bronquiolitis	18,7%
SDRA	18,7%
Insuficiencia respiratoria	12,5%
Politraumatismo	12,5%
TCE grave	10,4%
Shock séptico	10,4%
Otros	16,8%
Estancia UCIP (mediana y rango, en días)	12 días (5, 90)
SA total	50%
SA si perfusión >5 días	80%

SA: síndrome de abstinencia; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TCE: traumatismo craneoencefálico.

Tabla 3 Comparación entre los pacientes con SA y los que no desarrollaron SA

Variabes	Grupo SA	Grupo no SA	
Número de pacientes	24	24	
Probabilidad de mortalidad (PRISM)	38,8% ± 31,4%	29,3% ± 28,2%	ns
Duración perf. FENT (horas)	320 ± 207,1	91 ± 30,4	p < 0,001
Duración perf. MDZ (horas)	315,4 ± 207	87,3 ± 30	p < 0,001
Dosis acumulada FENT (mg/kg)	0,98 ± 0,5	0,29 ± 0,1	p < 0,001
Dosis acumulada MDZ (mg/kg)	70,5 ± 57,6	20,1 ± 9	p < 0,001
Perf. máxima FENT (µg/kg/hora)	3,4 ± 1,4	3,1 ± 1,4	ns
Perf. máxima MDZ (mg/kg/hora)	0,29 ± 0,1	0,29 ± 0,1	ns
Relajante muscular	62,5%	25%	p < 0,001

FENT: fentanilo; MDZ: midazolam; perf: perfusión; ns: no significativo; PRISM: Pediatric Risk of Mortality; SA: síndrome de abstinencia. Estadísticamente significativo p < 0,05.

peso). Los datos relativos al tratamiento recibido y desarrollo de SA se resumen en la [tabla 3](#). La duración media del tratamiento y la dosis acumulada, tanto de FENT como de MDZ, así como el uso de relajante muscular, fueron significativamente superiores en el grupo que desarrolló SA respecto al que no lo presentó, aunque tras estratificar los datos se comprobó que el relajante muscular era un factor de confusión, ya que los pacientes que lo recibieron también habían recibido mayores dosis acumuladas de FENT y MDZ. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la perfusión máxima recibida de ambos fármacos. De todas las variables con diferencias significativas entre ambos grupos, mediante regresión logística con el método de pasos hacia delante de Wald se constató que la que mejor explicaba el desarrollo del SA fue el tiempo de perfusión de MDZ, con una OR de 1,061 (IC 95% 1,021-1,103). Mediante el análisis de curvas ROC ([tabla 4](#)) de dicho modelo explicativo, se identificaron los valores con mejor sensibilidad y especificidad y que con mayor probabilidad encontraríamos en caso de diagnóstico de SA: una dosis acumulada de FENT de 0,48 mg/kg, una duración de la perfusión de FENT o de MDZ de 5,75 días, y una dosis acumulada de MDZ de 40 mg/kg. La suspensión de la perfusión se hizo de modo brusco en 2 pacientes con SA y en 7 sin SA (no diferencias significativas), mientras que se hizo de modo gradual en 22 pacientes con SA y en 17 sin SA. Este descenso gradual en el grupo no SA se hizo siempre al mismo tiempo con los dos fármacos (duración media de descenso 26,2 ± 11,7 horas), mientras que en el grupo con SA, el descenso de cada fármaco se hizo de modo independiente en la mayoría de casos (descenso de MDZ: mediana 4 días, rango 2-12; descenso de FENT: mediana 5 días, rango 2-14). No hubo ningún paciente con discordancia entre el diagnóstico por criterios clínicos

y el diagnóstico mediante la escala de Finnegan, de modo que todos los pacientes seleccionados mediante criterios clínicos tenían un Finnegan igual o superior a 8. La mayoría desarrolló un SA leve (37,5%) o moderado (50%) y solo en un 12,5% fue grave, comenzando prácticamente todos en la clínica entre 12 y 24 horas tras suspender la sedoanalgesia. Se utilizó como tratamiento metadona en el 87,5% (mediana 8 días, rango 2-21), a dosis inicial de 0,1 mg/kg cada 6 horas, aunque en algunos pacientes hubo que aumentar la dosis hasta 0,2-0,3 mg/kg. Otros fármacos empleados fueron: diazepam en el 58,3% (mediana 7 días, rango 2-14), cloracepato dipotásico en el 25% y clonidina en el 16,6%.

Discusión

Nuestro trabajo confirma la incidencia elevada de SA en niños tras el uso prolongado de MDZ y FENT en perfusión continua. El análisis se limitó a los pacientes en los que se utilizó exclusivamente MDZ y FENT en perfusión continua y que no hubiesen recibido tratamiento preventivo o sustitutivo para el SA, de modo que la única intervención fuese el descenso gradual de las perfusiones. Creemos que este es el método más adecuado para conocer la incidencia real de SA sin apenas intervención, ya que no sería ético suspender bruscamente la perfusión en todos los casos, sabiendo que el uso de OP y BZD en perfusión prolongada, a partir de ciertas dosis acumuladas o tiempo de perfusión, produce SA de modo secundario¹. Con todo ello, la incidencia que encontramos en nuestros pacientes es elevada, aunque similar a los pocos datos publicados hasta ahora. Bicudo et al.⁸ recogió datos de 36 niños menores de dos años con MDZ y FENT más de 24 horas, con una incidencia de SA del 50%, igual

Tabla 4 Análisis de curvas ROC

Variabes	Cifra Riesgo	Sens	Espec	ABC	IC95%	p
Tiempo MDZ (horas)	5,75 días	83,3%	91,7%	0,96	0,92-1	p < 0,001
Tiempo FENT (horas)	5,75 días	83,3%	87,5%	0,96	0,91-1	p < 0,001
Dosis total FENT (mg/kg)	0,48	83,3%	87,5%	0,92	0,84-0,99	p < 0,001
Dosis total MDZ (mg/kg)	40	79,2%	95,8%	0,92	0,84-1	p < 0,001

ABC: área bajo la curva; Espec: especificidad; FENT: fentanilo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; MDZ: midazolam. Estadísticamente significativo p < 0,05; Sens: sensibilidad

que en nuestro estudio. Y al igual que en nuestro caso, si seleccionamos los pacientes que tuvieron perfusión más de 5 días la incidencia se acerca al 100%, similar al 86% que encontró Franck et al.⁹ en otro trabajo con 15 niños menores de 28 meses con perfusión de OP y BZD más de 5 días. En el otro estudio publicado que aporta datos al respecto¹⁰, se comunica una incidencia global del 34%, y hasta del 49% en el subgrupo que recibió mayores dosis de fármacos. Un dato a tener en cuenta es que en los trabajos anteriores, la edad de los pacientes no superó los 2 años en la mayoría, mientras que en nuestra serie 24 niños eran menores de 22 meses y los otros 24 tenían entre 3 y 13 años, lo que supone que la nuestra sería una de las pocas series que aportan datos de incidencia de SA por MDZ y FENT en UCIP en niños que no solo son neonatos o lactantes.

Los síntomas que tuvieron nuestros pacientes fueron similares a los descritos en la literatura, y aunque por tratarse de una cohorte retrospectiva no se pudieron cuantificar, la mayoría presentó temblores, hipertensión arterial, taquipnea, fiebre, sudoración, vómitos, diarrea y midriasis. En el estudio de Bicudo et al.⁸ el 100% presentó insomnio, temblores y taquipnea, fiebre el 83%, y síntomas más característicos de niños pequeños, como succión excesiva, aleteo nasal o reflejo de Moro exagerado un porcentaje menor. Todo ello coincide con el análisis de la literatura que realizó Birchley⁶, donde concluye que los síntomas más frecuentes del SA por OP y BZD en niños son temblores, agitación, irritabilidad, insomnio, taquipnea, hipertensión, fiebre, vómitos y diarrea.

La dosis media acumulada de FENT en el grupo SA fue 0,98 mg/kg, similar a la de otros trabajos⁸, mientras que la de MDZ fue 70,57 mg/kg en el grupo SA, cifra generalmente superior a la utilizada en los escasos trabajos que analizan el SA por BZD de modo aislado¹¹⁻¹³. No hubo diferencias entre la perfusión máxima recibida de uno u otro fármaco entre ambos grupos, de modo que no supuso un factor de riesgo, coincidiendo con la mayoría de autores. La duración media de la perfusión fue de 13 días en SA, por tres a cuatro días en el grupo que no tuvo SA, cifras también similares a las publicadas. Solo un paciente que desarrolló SA recibió perfusión durante menos de 5 días, mientras que de los 24 pacientes que no desarrollaron SA, hasta 7 recibieron perfusión durante más de cinco días. Esto es útil a la hora de establecer el periodo de tiempo idóneo para monitorizar o prevenir el SA: si se establece un protocolo preventivo para los pacientes con más de cinco días de perfusión, serán pocos los que desarrollen un SA sin haber comenzado previamente dicho tratamiento sustitutivo, aunque suponga iniciarlo en algunos que no desarrollarán SA; y por otro lado, si se monitoriza la aparición de SA en niños con más de tres días de perfusión, aunque no se inicie tratamiento sustitutivo de entrada, se podrá identificar a los pacientes que desarrollen SA a pesar de tener menos de cinco días de perfusión, y comenzar el tratamiento sintomático cuanto antes. De hecho, esto enlaza con los datos obtenidos mediante el análisis de curvas ROC, de modo que un tiempo de perfusión superior a 5,75 días de ambos fármacos aumenta significativamente el riesgo de desarrollo de SA. Hasta ahora, otros autores han encontrado que tanto la dosis acumulada como la duración de la perfusión de OP suponen factores de riesgo para desarrollar un SA. Así, en estudios realizados con neonatos¹⁴⁻¹⁷ se han comunicado dosis acu-

muladas de FENT entre 0,4 y 1,6 mg/kg como factores de riesgo, mientras que en niños mayores solo hay un estudio¹⁸ que analiza los posibles factores de riesgo, aunque fue realizado solo con menores de 2 años, encontrando que una dosis total de FENT de 1,5 mg/kg o una duración de la perfusión mayor de 5 días eran factores de riesgo para desarrollar SA. En cuanto a las BZD, solo hay un estudio previo con pocos pacientes¹⁹, encontrando como factor de riesgo una dosis acumulada de MDZ de 60 mg/kg, mientras que en nuestro análisis la dosis de MDZ que se relaciona con mayor riesgo es 40 mg/kg. De todas las variables, mediante regresión logística se objetivó que la que mejor predice la aparición del SA es el tiempo de perfusión de MDZ, variable que en el análisis de curvas ROC tiene la mayor área bajo la curva y mejor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, este resultado no es valorable debido a la colinealidad de las variables independientes analizadas en el modelo explicativo, de modo que las variables predictoras de SA cuando se consideran por separado, pierden valor predictivo en el modelo multivariante. Aunque hubo diferencias entre el grupo SA y el grupo no SA en cuanto a la presencia concomitante de perfusión de relajante, también hubo diferencias significativas en cuanto a dosis acumulada de FENT y MDZ entre los que habían recibido relajante o no. Esto también ocurrió en un trabajo con adultos²⁰ y en otro con niños⁴ en los que, por el mismo motivo, los autores no pudieron concluir que realmente supusiese un factor de riesgo para el desarrollo de SA.

El descenso progresivo de la perfusión se llevó a cabo en mayor número de pacientes que desarrollaron SA que en los que no. Además, mientras que en el grupo no SA siempre se descendieron MDZ y FENT al mismo ritmo, en el grupo SA el descenso de cada fármaco fue con un ritmo independiente, por lo que no se pudieron comparar estadísticamente. El descenso en general fue de modo rápido en la mayoría, en 24-36 horas en los que no desarrollaron SA y en cuatro a cinco días en los que sí presentaron el síndrome, pauta seguida también por la mayoría de protocolos publicados^{14,17,18,21}. Aunque es una práctica ampliamente utilizada como método preventivo del SA²², todavía no existe un protocolo de descenso de sedoanalgesia en niños aceptado universalmente, y de hecho, no se han encontrado grandes diferencias entre los resultados de los trabajos con descenso rápido y los que utilizan pautas más lentas de hasta 5 a 10 días⁹, ni tampoco ningún protocolo de descenso gradual ha conseguido erradicar la aparición del SA.

Se apoyó el diagnóstico clínico y se monitorizó el SA con la escala de Finnegan⁷ por ser el único método disponible durante el periodo de estudio, siendo la mayoría de casos de carácter leve o moderado. A pesar de que se ideó para neonatos hijos de madres adictas a OP y que no está validado en niños, la mayoría de autores lo ha utilizado como instrumento de diagnóstico y seguimiento de la evolución. En los últimos años se han publicado otros test específicos para niños mayores^{9,23,24}, algunos todavía pendientes de validación²⁵, que han sido adaptados a las características clínicas del SA en niños no neonatos, por lo que se deberían utilizar para la monitorización y diagnóstico del SA en niños (tabla 5), y reservar la escala de Finnegan⁷ para neonatos y lactantes pequeños.

El tratamiento en los pacientes de la muestra no fue preventivo, sino sintomático una vez se desarrolló el cua-

Tabla 5 WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool-1)

Signos o síntomas. Puntuación 0 no, 1 sí

Información 12 horas previas:

1. diarrea (0,1)
2. vómitos (0,1)
3. T^a > 37,8 °C (0,1)

Observación 2 minutos antes de estimulación:

4. tranquilo 0, irritable 1
5. temblores (0,1)
6. sudoración (0,1)
7. movimientos anormales o repetitivos (0,1)
8. bostezos o estornudos (0,1)

Estimulación 1 minuto (llamada por su nombre, tocar de modo suave, estímulo doloroso si no responde a las previas):

9. sobresalto al tocar (0,1)
10. aumento tono muscular (0,1)

Recuperación tras estímulo:

11. tiempo hasta que se calma
< 2 min (0)
2-5 min (1)
> 5 min (2)

Una puntuación igual o superior a 3 indica SA.

WAT-1: Withdrawal Assessment Tool-1 (Pediatr Crit Care Med 2008; 9:573-80)

dro. Se utilizó metadona en la mayoría, con una mediana de 8 días, encontrando en la literatura protocolos entre 5 y 10 días²⁶⁻²⁸ y varias semanas¹. La mayoría también recibió una

BZD por vía oral como tratamiento sintomático del cuadro. Aunque en los últimos años la mayoría de protocolos sobre SA la incluyen como tratamiento, apenas se utilizó clonidina, empleándose sobre todo en niños que asociaron hipertensión arterial. Recientemente se han publicado algunos trabajos que analizan el papel de la clonidina en el tratamiento del SA y que aportan buenos resultados²⁹⁻³¹.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. El escaso tamaño de la muestra puede limitar la validez de los resultados. Los resultados solo se pueden extrapolar a aquellos pacientes que hayan recibido exclusivamente MDZ y FENT en perfusión continua. En parte debido a ello, por la colinealidad que presentan las variables independientes analizadas, se invalidan los resultados obtenidos tras realizar la regresión logística, de modo que no se puede analizar el efecto de cada fármaco por separado en el desarrollo del SA. Los estudios de cohorte retrospectiva permiten controlar muchas de las limitaciones de los estudios de casos y controles (retrospectivos puros), ya que la obtención de la información es prospectiva, aunque el análisis posterior tenga una direccionalidad efecto-causa. Con todo, una de las limitaciones del trabajo es que fueron varios los observadores que diagnosticaron y valoraron la gravedad del SA, si bien es cierto que se utilizó la escala de Finnegan⁷, que entre distintos evaluadores muestra una similitud hasta del 82%³². Otra limitación es precisamente el haber utilizado la escala de Finnegan como apoyo diagnóstico, al no estar validada en niños mayores de dos o tres meses de edad, aunque el diagnóstico fundamentalmente fue clínico. La puntuación obtenida con dicha escala es un dato que siempre se recogió en la historia clínica de los pacientes en los que se suspendió o retiró paulatinamente la sedoanalgesia

Tabla 6 Protocolo de prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia por opiáceos y benzodiazepinas en el niño en estado crítico

En caso de perfusión de OP y BZD >5 días, o si dosis acumulada de fentanilo >0,5 mg/kg o midazolam >40 mg/kg:

1. Administrar metadona vía oral: 0,2 mg/kg cada 6 horas, y al mismo tiempo,
2. Administrar BZD vía oral alternando la dosis con metadona:
 - diazepam 0,1 mg/kg cada 6 horas, o
 - clorazepato dipotásico (tranxilium pediátrico®, sobres 2,5 mg): 0,2 mg/kg/día, cada 12 horas.
3. Tras la segunda dosis de metadona, iniciar descenso de perfusión de sedoanalgesia: un 20% de la dosis de la que se parte cada 12 horas hasta suspender en 3 días, si duración de perfusión previa entre 5 y 8 días; o un 10% cada 12 horas hasta suspender en 5 días, si duración de perfusión previa 9 o más días.
4. Monitorización de SA mediante alguna de las escalas disponibles y validadas para niños: WAT-1 o mediante la escala de Finnegan en < 3 meses.
5. Si aparición de clínica de SA, aumentar dosis del tratamiento sustitutivo gradualmente, valorando respuesta: metadona hasta 0,3-0,4 mg/kg cada 6 horas; diazepam hasta 0,2-0,3 mg/kg cada 6 horas; y/o clorazepato dipotásico hasta 0,3-0,4 mg/kg/día cada 12 horas. Además, valorar punto 6:
6. Si SA moderado-severo, sobre todo en caso de hipertensión arterial o taquicardia: clonidina 1 µg/kg cada 8 horas vía oral, que se podrá aumentar paulatinamente hasta 4-5 µg/kg cada 8 horas según evolución.
7. Si a pesar de ir aumentando las dosis anteriores del tratamiento sustitutivo, no respuesta o agravamiento del cuadro, descenso de perfusiones más lento, un 10% cada 12 horas si perfusión entre 5 y 8 días; un 5% cada 12 horas si 9 o más días.
8. Si clínica grave que interfiere en la evolución del paciente, valorar perfusión de ketamina 0,2-1 mg/kg/hora.
9. Si agitación importante o alucinaciones, haloperidol vía oral, 0,01-0,05 mg/kg/día, cada 12 horas.
10. Si no ha aparecido SA durante el proceso de destete, a las 24-48 horas de suspender las perfusiones, iniciar el descenso de metadona y BZD, un 20-30% al día hasta suspender. Si ha aparecido SA, comenzar descenso de metadona y BZD, un 10% al día, cuando el SA esté controlado y el paciente esté 24-48 horas asintomático.
11. Si de nuevo aparece clínica compatible durante el descenso de metadona y BZD, aumentar de nuevo las dosis al nivel en que estaba asintomático, y continuar con descenso más lento.

BZD: benzodiazepinas; OP: opiáceos; WAT-1: Withdrawal Assessment Tool-1 (Pediatr Crit Care Med 2008; 9:573-80).

prolongada, lo que eliminaría el posible sesgo de selección de pacientes en el grupo SA o no SA. La variabilidad en el descenso de perfusiones puede haber influido en el número de pacientes que desarrollaron o no SA, o al menos en la gravedad del mismo, si bien es cierto que fue la única intervención que se hizo. También el hecho de que el diagnóstico de SA sea de exclusión puede hacer que la incidencia real sea mayor o menor. En este sentido, siempre se consideró la clínica en relación al destete de la medicación.

Tras analizar los resultados anteriores y revisar la literatura, se instauró en nuestra Unidad un protocolo de prevención y tratamiento del SA tras perfusión de OP y BZD (tabla 6), modificado posteriormente y adoptado como protocolo de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), que esperamos evaluar con futuros estudios para valorar su utilidad.

Como conclusiones, podemos afirmar que la administración prolongada de OP y BZD se asocia con el desarrollo de abstinencia. La aparición del síndrome se relaciona con dosis acumuladas elevadas de ambos fármacos y con tiempos de perfusión prolongados. En los pacientes que cumplan estos criterios se debe monitorizar la aparición del cuadro con una escala clínica adecuada e instaurar medidas preventivas para evitar el desarrollo o al menos disminuir la gravedad del SA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal de nuestra Unidad.

Bibliografía

- Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:2122-32.
- Valdivieso-Serna A, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Analgesia, sedación y relajación en el niño con ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2008;32 Suppl 1:115-24.
- Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Sedación prolongada en Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2008;32 Suppl 1:19-30.
- Jenkins IA, Playfor SD, Bevan C, Davies G, Wolf A. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:675-83.
- Mencia S, Botrán M, López-Herce J, del Castillo J, Grupo de Estudio de Sedoanalgesia de la SECIP. Sedative, analgesic and muscle relaxant management in Spanish paediatric intensive care units. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:396-404.
- Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care.* 2009;14:26-37.
- Finnegan LP, Connaughton Jr JF, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis.* 1975;2:141-58.
- Bicudo JN, De Souza N, Mangia CM, De Carvalho WB. Withdrawal syndrome associated with cessation of fentanyl and midazolam in pediatrics. *Rev Assoc Med Bras.* 1999;45:15-8.
- Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004;20:344-51.
- Sfoggia A, Fontela PS, Moraes A, Da Silva F, Sober RB, Noer RB, et al. Sedation and analgesia in children submitted to mechanical ventilation could be overestimated? *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:343-8.
- Sury MR, Billingham I, Russell GN, Hopkins CS, Thornington R, Vivori E. Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. *Crit Care Med.* 1989;17:301-2.
- Bergman I, Steeves M, Burckart G, Thompson A. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr.* 1991;119:644-9.
- Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr.* 1994;10:1194-9.
- Lugo RA, McLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. *Pharmacotherapy.* 2001;21:1566-73.
- Arnold JH, Truog RD, Orav EJ, Scavone JM, Hershenson MB. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology.* 1990;73:1136-40.
- Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care.* 1998;7:364-9.
- Dominguez KD, Lomako DM, Katz RW, Kelly HW. Opioid withdrawal in critically ill neonates. *Ann Pharmacother.* 2003;37:473-7.
- 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 May;22:763-7.
- Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med.* 1999;27:196-9.
- Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm R, Marks J. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998;26:676-84.
- Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, Kielma D, Cimino M, Heard CM. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth.* 2003;13:805-10.
- Twite MD, Rashid A, Zuk J, Friesen RH. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: Survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:521-32.
- Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:293-8.
- Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:573-80.
- Ista E, Van Dijk M, De Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation Withdrawal Symptom-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med.* 2009;35:1075-81.
- Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1:119-23.
- Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant

- pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2:329–33.
28. Berens RJ, Meyer MT, Mikhailov TA, Colpaert KD, Czarnecki ML, Ghanayem NS, et al. A prospective evaluation of opioid weaning in opioid-dependent pediatric critical care patients. *Anesth Analg*. 2006;102:1045–50.
 29. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomised, controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123:849–56.
 30. Esmaeili A, Keinhorst AK, Schuster T, Beske F, Schlosser R, Bastanier C. Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate. *Acta Paediatr*. 2010;99:209–14.
 31. Liatsi D, Tsapas B, Pampori S, Tsagourias M, Pneumatikos I, Matamis D. Respiratory, metabolic and hemodynamic effects of clonidine in ventilated patients presenting with withdrawal syndrome. *Intensive Care Med*. 2009;35:275–81.
 32. French JP, Nocera M. Drug withdrawal symptoms in children after continuous infusions of fentanyl. *J Pediatr Nurs*. 1994;9:107–13.