

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“CARACTERIZACIÓN E INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA  
ASOCIADA AL USO DE INFUSIÓN CONTINUA DE OPIÁCEOS Y  
BENZODIACEPINAS EN LOS PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS  
INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVAS DEL HOSPITAL  
NACIONAL DE NIÑOS, DR. CARLOS SÁENZ HERRERA DESDE EL 15 DE  
OCTUBRE 2024 A 28 FEBRERO 2025”.**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Crítica Pediátrica para optar al grado y título de Sub Especialidad en Medicina Crítica Pediátrica.

Dra. Alejandra Salas Peña

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2025**

## DEDICATORIA

A Dios.

A Beto, por su amor incondicional y sincero, paciencia, compañía. Por estar siempre a mi lado y creer siempre en mí. Gracias por iluminar la vida de Maquita y mi vida.

A mis papás, por su amor sin límites, su compañía incondicional. Por siempre caminar a mi lado y darme las bases y oportunidades que dieron el inicio de este camino profesional tan maravilloso.

A mi hermana, por su eterno amor, por siempre demostrarme que las mujeres somos capaces de llegar muy alto. Por enseñarme que luchar por sus sueños y metas vale la pena. Por Leo que llenó de amor nuestras vidas.

A mi padrino, por su apoyo incondicional, amor, por siempre creer en mí y permitirme cumplir mi mayor anhelo.

A Tita, gracias a vos nuestra familia está disfrutando este triunfo. Sé que ahora más que nunca, te sientes orgullosa de mis logros.

A Eri, porque desde el primer día que llegue a la UCI me brindaste la mano, me has guiado y enseñado con gran respeto, cariño y confianza. Mi mayor admiración a vos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por cuidarme siempre, por sus bendiciones y por permitirme cumplir mis sueños.

A Beto, tu amor incondicional y tu compañía han sido vitales durante toda mi formación. Gracias por permanecer a mi lado y darme paz y cariño. Por siempre creer en mí.

A mis papás, hermana y padrino, porque gracias a ustedes el camino siempre ha sido más ligero, Gracias por siempre darme la mano y confiar en mí.

A Tita, mis tíos y primos quienes siempre han creído en mí y me han enseñado que, si se trabaja con amor, se pueden cumplir grandes metas y sueños.

A mi tutor académico, la Dra. Ureña, por su guía durante estos años de posgrado. Por siempre enseñarme a ser una excelente profesional y humana. Dra. Acuña por siempre estar conmigo, velar por mi formación y enseñarme el amor por mis pacientes.

Dra. Porras, por confiar en mi trabajo y apoyarme para seguir creciendo como profesional.

A mi compañera de fellow, Vale, porque con compañía, el camino se vive mejor.

A mis compañeros de trabajo José, Dra. Boza, Dra. Soto, Dr. Pérez R, quienes se convirtieron en mis guías, consejeros y modelos a seguir. Su entrega por el trabajo es lo que más admiro de cada uno de ustedes.

Al personal de enfermería y asistentes de pacientes, porque siempre me dieron ánimo, cariño y compañía. Sin ustedes mi vida en la UCI no sería igual. Mi mayor admiración.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Crítica Pediátrica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Sub Especialidad en Medicina Crítica Pediátrica.”

---

Médico intensivista Pediatra, Dra. Ericka Ureña Chavarría

Profesor Guía

---

Médico intensivista Pediatra, Dra. Raquel Boza Orozco

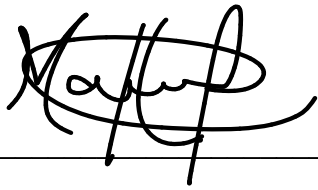
Profesor Guía

---

Médico intensivista Pediatra, Dra. Rocío Porras Velázquez.

Lectora de la tesis

:



---

Médico intensivista Pediatra, Dra. Maricela Acuña Mosquera.

Coordinadora Programa de Posgrado en Medicina crítica pediátrica.

---

Alejandra Salas Peña

## **TABLA DE CONTENIDO**

|  |            |
|--|------------|
| <b>DEDICATORIA .....</b>               | <b>II</b>  |
| <b>AGRADECIMIENTOS .....</b>           | <b>III</b> |
| <b>TABLA DE CONTENIDO .....</b>        | <b>VI</b>  |
| <b>RESUMEN .....</b>                   | <b>VII</b> |
| <b>LISTA DE TABLAS.....</b>            | <b>IX</b>  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>     | <b>XI</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>              | <b>1</b>   |
| <b>JUSTIFICACIÓN.....</b>              | <b>14</b>  |
| <b>OBJETIVOS .....</b>                 | <b>15</b>  |
| <b>PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>       | <b>17</b>  |
| <b>ANÁLISIS DE DATOS .....</b>         | <b>24</b>  |
| <b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>           | <b>25</b>  |
| <b>FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....</b>  | <b>27</b>  |
| <b>RESULTADOS .....</b>                | <b>28</b>  |
| <b>DISCUSIÓN .....</b>                 | <b>45</b>  |
| <b>LIMITACIONES Y SESGOS.....</b>      | <b>64</b>  |
| <b>RECOMENDACIONES.....</b>            | <b>66</b>  |
| <b>ANEXOS 1. ANEXO DE TABLAS .....</b> | <b>68</b>  |
| <b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>               | <b>96</b>  |

## **RESUMEN**

### Introducción

El síndrome de abstinencia (SA) es una complicación presentada posterior a la suspensión del uso de una droga de forma continua, un destete acelerado o exposición prolongada a algún fármaco sedante o analgésico. La razón de uso de estos fármacos en infusión continua radica en la necesidad de una adecuada sedoanalgesia en el paciente crítico pediátrico. Es por esto por lo que el SA sigue teniendo una prevalencia de hasta 87% según la literatura consultada, presentándose principalmente en los pacientes expuestos a opiáceos (OPI) y benzodiazepinas (BZD).

### Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo descriptivo. Se revisaron los expedientes clínicos de 172 pacientes, siendo la muestra final de 57 pacientes, los cuales ameritaron el uso de infusión continua de OPI y BZD durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera durante un periodo de tiempo que abarca desde el 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025. Se recopilaron datos demográficos, diagnósticos de ingreso, tratamiento recibido en infusión continua de OPI y BZD al inicio de la intubación y durante su estancia en UCI, dosis máxima diarias de cada fármaco, días de ventilación mecánica, días de infusión continua de OPI/BZD, diagnóstico de SA, protocolo de destete de OPI/BZD, seguimiento durante la estancia en UCI con escalas de WAT -1.

### Resultados

La incidencia de síndrome de abstinencia iatrogénico (SAI) en la población estudiada fue del 39% (n=22), dicha población se catalogó como pacientes con “síndrome de abstinencia” por presentar escala de WAT – 1 mayor a 3 a pesar de recibir tratamiento de destete de OPI y BZD. De los factores de riesgo analizados, la duración de la infusión continua de fentanilo y midazolam fueron los factores de riesgo más importante y consistentemente asociado al desarrollo de SAI. Los pacientes que

desarrollaron SAI recibieron 2–3 días más de infusión continua de ambos fármacos en comparación con quienes no lo desarrollaron. El fentanilo mostró una relación más clara con el desarrollo de SAI en comparación con la morfina. Los niños con SAI requirieron hasta 2 días más de ventilación mecánica y hasta 4 días más de estancia total en UCI.

Un 36% (n=21) de pacientes se clasificaron como pacientes de “riesgo de SAI”, los cuales recibieron esquemas de destete, pero no tuvieron escalas de WAT -1 alteradas durante la estancia en UCI. Por último, un 24% de los pacientes (n=14) no desarrolló clínica de abstinencia ni requirió destete farmacológico.

### Conclusión

Tanto a nivel internacional como nacional, se está buscando tener mayor control y seguimiento del SAI por medio de protocolos estructurados para un mejor control de la sedoanalgesia y asegurar un adecuado destete de OPI y BZD en los pacientes de riesgo, esto con el fin de evitar aumentar el número de comorbilidades clínicas en una población ya de base vulnerable.

## LISTA DE TABLAS.

|  |    |
|--|----|
| Flujograma 1: selección de pacientes según criterios de inclusión y exclusión.....   | 29 |
| <b>Tabla 1.</b> Fármacos analgésicos y sedantes más comúnmente utilizados en UCI pediátrica y la recomendación de dosis terapéuticas. ....   | 68 |
| <b>Tabla 2.</b> Escala de comportamiento, Escala COMFORT.....  | 74 |
| <b>Tabla 3.</b> Escala de comportamiento RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)..  | 74 |
| <b>Tabla 4.</b> Escala de Evaluación de Abstinencia (Withdrawal Assessment Tool, WAT-1). ....  | 75 |
| <b>Tabla 5.</b> Escala de SOS (Sophia Observation withdrawal Symptoms - scale).....  | 76 |
| <b>Tabla 6.</b> Características epidemiológicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiazepinas por vía intravenosa (n=57). ....  | 77 |
| <b>Tabla 7.</b> Dosis de droga utilizada para analgesia en infusión continua en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiazepinas por vía intravenosa (n=57).....  | 78 |
| <b>Tabla 8.</b> Dosis de droga utilizada para sedación en infusión continua en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiazepinas por vía intravenosa (n=57).....   | 78 |
| <b>Tabla 9.</b> Generalidades durante la estancia en UCI de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiazepinas por vía intravenosa (n=57). ....   | 79 |
| <b>Tabla 10.</b> Esquema de destete al egreso de UCI en los pacientes con riesgo de síndrome de abstinencia o diagnóstico de síndrome de abstinencia iatrogénico que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiazepinas por vía intravenosa (n=43). .... | 79 |
| <b>Tabla 11.</b> Caracterización de la población que recibió morfina intravenosa como opiáceo de elección durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025 (n=19). ...   | 80 |

**Tabla 12.** Caracterización de la población que recibió fentanilo intravenosa como opiáceo de elección durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025 (n=19)... 81

**Tabla 13.** Caracterización de la población que recibió midazolam intravenoso como opiáceo de elección durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025 (n=57)... 82

**Tabla 14.** Caracterización de la población en los tres grupos clínicos según el desarrollo, riesgo o no desarrollo de síndrome de abstinencia iatrogénico que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=57). ..... 83

**Tabla 15.** Monitorización de Sedoanalgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN. .... 84

## LISTA DE ABREVIATURAS

| Abreviatura | Significado  |
|-------------|--|
| AHF         | Antecedentes heredofamiliares                                    |
| AINEs       | Antiinflamatorio no esteroideo                                   |
| BN          | Bronconeumonía   |
| BZD         | Benzodicepinas   |
| CEC         | Comité Ético Científico  |
| CONIS       | Consejo Nacional de Investigación en Salud                       |
| ECMO        | Membrana de oxigenación extracorpórea (por sus siglas en inglés) |
| GABA        | Ácido gamma-amino-butírico                                       |
| HNN         | Hospital Nacional de Niños.                                      |
| IQR         | Rango intercuartílico  |
| IV          | Intravenoso  |
| InfC        | Infusión continua  |
| LRA         | Lesión renal aguda   |
| MO          | Médula ósea  |
| NMDA        | N-metil-D-aspartato  |
| OPI         | Opiáceos   |
| OR          | Razón de posibilidad (Odds Ratio)                                |
| O2          | Oxígeno  |
| PIC         | Presión intracraneal   |
| SEM         | Servicio de Emergencias Médicas                                  |
| SOP         | Sala de operaciones  |
| SA          | Síndrome de abstinencia  |
| SAI         | Síndrome de abstinencia iatrogénico                              |
| RAO         | Retención aguda de orina   |
| TCE         | Trauma cráneo encefálico   |
| TET         | Intubación endotraqueal  |
| VO          | Vía oral   |
| VMC         | Ventilación mecánica convencional                                |
| UCI         | Unidad de Cuidados Intensivos                                    |
| UCIP        | Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica                         |
| VNI         | Ventilación no invasiva  |
| WAT - 1     | Withdrawal Assessment Tool-1 (por sus siglas en inglés)          |

## INTRODUCCIÓN

En las unidades de cuidados intensivos el uso de opiáceos (OPI) y benzodiacepinas (BZD) está bien establecido en la práctica clínica diaria ya que, en dichas unidades, se evidencia una gran incidencia de estrés fisiológico y emocional secundario a eventos como lo son los procedimientos invasivos (intubación, colocación de catéteres centrales), sedación prolongada, manejo de pacientes postquirúrgicos, pacientes post trauma cráneo encefálico, entre otros (1,2).

La población pediátrica, se caracteriza por ser una población vulnerable al distrés ambiental, poca colaboración y mayor ansiedad, siendo éstas algunas de las razones por las cuales se deben emplear estrategias de uso de analgésicos y sedantes, para así, lograr el adecuado manejo y tratamiento de los pacientes críticamente enfermos.

La meta de la analgesia es aliviar el dolor, controlar la agitación/estrés (3, 4,6,7,8). Mal control del dolor en pacientes neonatales puede repercutir en el desarrollo neuronal y alteraciones del neurodesarrollo en general (7) y en población no neonatal el dolor puede incluso generar inmunosupresión, retraso de la cicatrización, retraso de la reparación de tejidos e incluso provocar estrés post traumático. (3,6,7,8). Pacientes libres de dolor ameritan menor cantidad de drogas sedantes, mantienen un mejor estado hemodinámico y tienen un mejor pronóstico (3,7).

El manejo de una adecuada sedación se vuelve crucial en una UCI pediátrica, siendo esto un pilar fundamental en casos de pacientes críticos que ameriten un adecuado acople a diversas terapéuticas como lo son la ventilación mecánica (VM), terapias extracorpóreas, estrategias de disminución del consumo de oxígeno, entre otras (3,6,7,8).

El balance entre una adecuada sedación/analgesia y una sobre sedación puede ser un reto en una UCI. Estados de sobre sedación generan aumento de días de ventilación mecánica, fallo a la extubación, delirium, aumento de los días de estancia en UCI y/u hospitalaria y generan un aumento de la tolerancia farmacológica y síndrome de abstinencia iatrogénico (SAI) (3, 6, 7).

Es por esto que, una adecuada monitorización y seguimiento de la sedoanalgesia se vuelve crucial en este tipo de población en particular. Más allá de lo mencionado, se debe tener conciencia de las posibles consecuencias que pueden desarrollar los pacientes que se ven expuestos al uso continuo de opiáceos y benzodiacepinas, ya que, el riesgo de desarrollar complicaciones como lo es el síndrome de abstinencia puede llegar a repercutir en un aumento de complicaciones y mayor morbilidad en general.

### **Generalidades de los fármacos utilizados para el control de la sedación y analgesia.**

Los opiáceos son derivados del opio, son agonistas de tres tipos de receptores: mu ( $\mu$ ) activado por la morfina (analgesia, miosis, depresión respiratoria, bradicardia), kappa ( $\kappa$ ) (miosis, sedación general, depresión de reflejos flexores, disforia y alucinosis) y delta ( $\delta$ ) (midriasis, activación respiratoria, taquicardia y delirio) (4,8). El receptor mu es el principal receptor en generar analgesia y depresión respiratoria. (Tabla 1)

Por otro lado, las benzodiacepinas (BZD) son otro grupo farmacológico de gran utilidad en las UCI pediátricas (UCIP). En general las BZD aumentan la función del receptor ácido gamma-aminobutírico (GABA) (principal neurotransmisor inhibidor del

sistema nervioso central). El receptor GABA A1 genera sedación y amnesia anterógrada y el A2 ansiolisis. Los efectos generales son: sedación, ansiolisis, reducción de tono del músculo esquelético, efecto anticonvulsivante y efectos neuroendocrinos; sin embargo, no generan analgesia (4,8). (Tabla 1)

De igual forma, en las UCIP se cuenta con otros fármacos para el control de analgesia y sedación como lo son Ketamina, Propofol, Dexmedetomidina, entre otros. Si hacemos mención de los más utilizados, la ketamina es un agonista de la N-metil-D-aspartato (NMDA), que funciona como coadyuvante de los opioides, permitiendo descender las dosis usuales de estos y a su vez permite un mejor control del dolor (7,8). Dexmedetomidina es un alfa-2 agonista que estimula los receptores adrenérgicos a nivel central y médula espinal, su beneficio radica en la reducción del consumo de opioides, a la vez, presenta efecto sedante y ansiolítico sin comprometer los centros respiratorios (7,8,10). El Propofol es un agonista del receptor GABA, es un fármaco hipnótico, útil para la sedación durante procedimiento de corta duración, sin embargo, no tiene propiedades analgésicas per se (7). (Tabla 1)

En términos generales, los fármacos más utilizados para el manejo de la analgesia a nivel de las UCIP son fentanilo, morfina, paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y metamizol. En la tabla 1, se amplía la lista de fármacos más comúnmente utilizados y se enlistan las indicaciones generales, dosis en bolo e infusión continua, tiempo de acción y duración y los posibles efectos secundarios (4,7,8,10). De igual manera, en la misma tabla se describen los fármacos sedantes más frecuentemente empleados en este contexto específico.

### **Monitorización durante la infusión.**

Como se ha mencionado, tanto a nivel nacional como internacional es frecuente el uso de opiáceos y benzodiazepinas como fármacos para el adecuado estado de sedación y analgesia la población pediátrica, especialmente en el tipo de pacientes que ameritan soporte mecánico durante su patología crítica, por ejemplo, la necesidad de soporte con ventilación mecánica (VM) (5). Por este motivo, en la actualidad se recomienda el empleo de escalas objetivas para evaluar el nivel de sedación y analgesia, con el fin de alcanzar dosis terapéuticas adecuadas y evitar tanto el infra-tratamiento como la sobre-sedación, disminuyendo así el riesgo de morbilidades asociadas al uso de infusión continua de OPI y BZD.

En este contexto, se ha validado y recomendado el uso de diversas escalas observacionales. Las herramientas de medición más aceptadas a nivel internacional para la monitorización de la sedación son la escala de COMFORT y la escala de agitación-sedación de Richmond (RASS, por sus siglas en inglés) (3,11).

La escala de COMFORT, fue validada en 1992 para la monitorización del estrés en pacientes pediátricos en UCI, con el objetivo de diferenciar estrés y dolor (3,11). En ella se evalúan ocho parámetros, seis conductuales y dos fisiológicos, con un puntaje que va de 6 (mínimo) a 30 (máximo); entre mayor sea el puntaje mayor es el estrés o dolor (3,11,12). La versión modificada COMFORT -B elimina los parámetros fisiológicos y considera valores < 10 como sobre sedación y >23 como sedación insuficiente, es validada para pacientes con ventilación mecánica y ventilación no invasiva y evalúa el adecuado estado de sedación. Su principal limitante es que los valores intermedios (10-23) no discriminan adecuadamente la profundidad óptima de sedación. (Tabla 2).

La escala de RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale en inglés), se creó para valorar el nivel de ansiedad/agitación y sedación tanto en paciente pediátrico como en adultos en un escenario de patología crítica. Se definen niveles clínicos que van desde la agitación severa hasta la sedación profunda, brindando la posibilidad de adecuar el tratamiento sedante de una forma más dinámica (3,11,12). (Tabla 3).

La escala FLACC (Face, legs, activity, cry and consolability en inglés), evalúa cinco componentes del comportamiento y se ha validado para la monitorización del dolor en pacientes pediátricos críticos en el periodo posquirúrgico. Tiene la característica de que se puede implementar para pacientes no verbales o con discapacidad cognitiva (3,11,12).

Actualmente, las guías más recientes recomiendan reducir la intensidad de la sedación/analgesia y promueven un uso más consciente y racional de medicamentos, ya que, dosis altas de OPI y BZD en InfC durante períodos prolongados pueden relacionarse con múltiples morbilidades en la población pediátrica (5,3).

Aunado a lo anterior, el tratamiento prolongado con BZD y OPI favorece el desarrollo de tolerancia farmacológica. La tolerancia se manifiesta como una disminución del efecto farmacológico pese a la administración de la misma dosis, provocando la necesidad de incremento progresivo de la dosificación para alcanzar el mismo objetivo farmacológico terapéutico. Esta situación puede aumentar el riesgo de complicaciones clínicas, entre ellas el desarrollo del síndrome de abstinencia iatrogénico (SAI) (5,3,9).

**Síndrome de abstinencia.**

El síndrome de abstinencia (AS) es un cuadro clínico que se caracteriza por presentarse posterior a la suspensión abrupta, un destete acelerado o la exposición prolongada de fármaco sedante o analgésico, particularmente con OPI/BZD. Su presentación se correlaciona directamente con la presencia de tolerancia farmacológica. La prevalencia reportada puede ser tan alta como un 87% de los pacientes críticos expuestos a OPI o BZD en una UCIP. (3),

El inicio del SAI puede variar según el fármaco, la vida media, la presencia de metabolitos activos y el estado clínico del paciente. La aparición de síntomas puede ser más tardía posterior al inicio del destete o la suspensión de la infusión en pacientes que tengan compromiso de la función renal o hepática o secundario a fármacos con metabolitos activos de vida media prolongada (como morfina o midazolam) (3,12).

La sintomatología del SA es variada e incluye activación del sistema autonómico o disfunción de éste, presentando síntomas que incluyen: taquipnea, taquicardia, diaforesis, aumento de la temperatura corporal, síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea) y alteración a nivel del sistema nervioso central (agitación, tembor, alucinaciones y convulsiones). (3,12,13,14)

Es posible distinguir ciertos patrones clínicos según el agente involucrado. En el caso de la abstinencia por OPI, predominan síntomas neurológicos como irritabilidad, llanto excesivo, aumento del tono muscular, temblor y convulsiones; síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea; y manifestaciones autonómicas, como fiebre, sudoración y estornudos. En el caso de los síntomas por BZD, son frecuentes

la ansiedad, tembor, confusión, insomnio y convulsiones. Sin embargo, dado que en la práctica clínica los OPI y BZD se administran con frecuencia de manera concomitante, la sintomatología suele superponerse, dificultando la diferenciación entre ambos cuadros. En niños críticamente enfermos esta superposición es especialmente marcada y puede hacer más complejo el diagnóstico y manejo del SAI. (13,14).

Las principales complicaciones del SAI pueden ser desde una recuperación clínica más lenta, imposibilidad de progreso clínico, dificultad del destete ventilatorio, aumento de la necesidad de soporte hemodinámico, delirium hasta estancias hospitalarias más prolongadas (13,14).

### **Factores de riesgo.**

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de SAI se encuentran: duración de la infusión con OPI/BZD por más de 5 días, dosis diaria de OPI/BZD, dosis acumulativa, uso de múltiples analgésicos/sedantes, duración del uso de OPI/BZD previo al inicio del descenso, edad menor de 6 años y en particular lactantes menores de 6 meses, comorbilidades neurológicas y ventilación mecánica prolongada (2,3,15,16, 17).

La adherencia a los protocolos de prevención y guías de destete son herramientas útiles para el control y prevención del SAI en pacientes con factores de riesgo ya conocidos. Factores relacionados al sistema de atención pueden influir tanto en la aparición como en la severidad del SA, incluyendo variabilidad en la práctica clínica entre médicos tratantes, limitación de personal de enfermería, diferencias en el acceso a fármacos y falta de adherencia a protocolos (18).

### **Valoración del síndrome de abstinencia y escalas de evaluación.**

Más del 90% de los pacientes con VM en UCIP ameritan algún grado de sedación y analgesia, siendo el uso combinado de BDZ y OPI el esquema terapéutico más frecuentemente utilizado (19). Entendiendo que la incidencia de síndrome de abstinencia puede ser de hasta más del 50% de los pacientes expuestos a más de 5 días de infusión continua de OPI/BZN o en aquellos con dosis acumulativas altas (por ejemplo: fentanilo de más de 1.6 – 2.5mg/kg y midazolam de más de 60mg/kg) (14,17,18), se vuelve trascendental implementar un seguimiento adecuado, con valoraciones sistemáticas que logren identificar la población de riesgo y poder brindar un adecuado control del paciente con diagnóstico de SAI.

Como parte de las estrategias de prevención, diagnóstico, control y manejo del SAI se recomienda el uso de escalas de abstinencia, para así lograr una identificación temprana de los signos y síntomas, y una vez documentada la problemática, se pueda realizar el abordaje oportuno de la patología (3).

Las principales escalas para la población pediátrica son: Withdrawal Assessment Tool – 1 (WAT -1) y Sophia Observational withdrawal Scale (SOS), ambas por sus siglas en inglés.

La escala de WAT – 1, valora 11 signos y síntomas que incluyen síntomas gastrointestinales, autonómicos y de sistema nervioso central; da una puntuación de 0-1 y 0-2 según la presencia y severidad de los mismos. Puntajes de más de 3 indica la presencia de SA clínicamente significativa. Tienen una sensibilidad de un 87- 88%. Como desventaja, es incapaz de poder distinguir si la causa de la abstinencia es secundaria a OPI o BZD. Esta escala tiene la ventaja de poder ser puesta en práctica

por personal de enfermería durante cada cambio de turno y se puede implementar como parte de la valoración rutinaria del paciente o según lo recomendado en cada unidad (3, 17,18,19,20). (Tabla 4).

La escala SOS, evalúa 15 síntomas y signos de abstinencia tanto a OPI/BZD. Un puntaje igual o mayor de 4 tiene una sensibilidad de 83% y una especificidad de 93% para SA. Es más sensible para valorar síntomas específicos para abstinencia de BZD (21), se debe realizar cada 8 horas y debe ser realizada idealmente por una enfermera que haya estado a cargo del paciente por al menos 4 horas previo a la evaluación de la escala de SOS (21). (Tabla 5).

Ambas escalas han sido validadas por la Sociedad Europea de Cuidado Crítico Pediátrico y Neonatal (ESPNIC en inglés) para la evaluación del SAI en entornos críticos (3,20,21).

### **Prevención de SAI.**

Lo primordial en la prevención del SAI se basa en la identificación temprana de los factores de riesgo y en la aplicación de estrategias sistemáticas que permitan disminuir la exposición a fármacos sedantes y analgésicos. El uso de las escalas apropiadas durante el uso de las infusiones de OPI/BZD, así como al momento de la suspensión, son de vital importancia para prevenir el desarrollo del SA (22).

La conversión de infusión continua a un destete intermitente es una estrategia recomendada, particularmente en los pacientes que tengan riesgo de desarrollar SA. En el caso de los OPI el uso de morfina o metadona está validado y para las BZD el más fármaco más recomendado es Lorazepam (22, 23, 24).

La implementación de esquemas de destete de OPI/BZD en pacientes con factores de riesgo ha asociado una menor incidencia de SAI, delirium, reducción del riesgo de atrofia muscular y una disminución de la estancia hospitalaria (23,24).

### **Otras recomendaciones farmacológicas y no farmacológicas**

Otras estrategias preventivas previamente utilizadas o analizadas en la literatura internacional incluyen: interrupción diaria de la sedación, disminución progresiva de la dosis farmacológica y el uso de protocolos de rotación de fármacos cuando sea apropiado (22, 23, 24).

Actualmente no se recomienda la suspensión intermitente de InfC de OPI/BZD como estrategia preventiva del SAI, dado que no ha demostrado beneficios clínicos y, por el contrario, podría asociarse con mayor mortalidad (3,8,24).

La disminución gradual de la dosis de infusión de sedación podría recomendarse como estrategia preventiva, sin embargo, requiere de una valoración objetiva por medio de la utilización de escalas de sedación/analgesia. Esta estrategia tiene como meta tener menor concentración de dosis acumulativa diaria para BZD/OPI (23,24).

Asimismo, algunas unidades recomiendan la rotación de fármacos a partir del día 5 de InfC, con la finalidad de prevenir tolerancia y taquifilaxia. Sin embargo, esto carece de evidencia robusta que respalde su eficacia y seguridad (3,8, 25).

Se promueve el uso complementario de analgésicos no opioides, como los AINEs y el acetaminofén para optimizar el control del dolor (3,6,8).

Las intervenciones no farmacológicas también desempeñan un papel importante, destacando: acompañamiento parental durante el internamiento y en los procedimientos, control ambiental (reducción del ruido y estímulos innecesarios), movilización temprana y optimización de la higiene del sueño (3,6–8).

Finalmente, la asignación del personal de enfermería con una relación enfermera/paciente “uno a uno” está asociado con menor administración de dosis acumulativas de opioides, mejor control del dolor y menor riesgo de complicaciones. Aunque esta asociación es consistente en la literatura observacional, aún se requieren estudios que respalden formalmente su impacto en la prevención del SA (18).

#### **Tratamiento del síndrome de abstinencia.**

Una vez presente la sintomatología compatible con SAI, causada por a la suspensión abrupta o por el descenso rápido de OPI/BZD, el objetivo principal del tratamiento es controlar los síntomas mediante el uso de fármacos equivalentes y con esto poder realizar un descenso farmacológico más paulatino y controlado.

Para el tratamiento con opiáceos, la recomendación más consistente es el uso de metadona. La metadona es un opiáceo análogo sintético con efecto agonista a nivel de los receptores  $\mu$ . Tiene una vida media de 15-25 horas, esto permite niveles plasmáticos más estables y reduce el riesgo de síntomas de abstinencia ya que minimiza los tiempos libres de fármaco. Se puede administrar por vía intravenosa u oral, lo que facilita su uso tanto hospitalario como ambulatorio. Está indicada en el destete y en el tratamiento del SAI secundario a fentanilo o morfina, recomendándose un descenso progresivo que no debe ser inferior a 10 días (9,26). La evidencia

respalda su eficacia en el destete de pacientes expuestos a opioides en infusión continua (26).

En el caso de las BZD, para la población pediátrica se recomienda el uso de lorazepam o clonazepam (26). Basado en la literatura internacional, la mayor parte de los protocolos de UCIP priorizan el uso de lorazepam VO como benzodiazepina de transición, por su farmacocinética más predecible, menor riesgo de acumulación (37,38). Al igual que con los OPI, el retiro y descenso de estos debe ser gradual en un lapso de al menos 5-14 días (26).

Otros fármacos recomendados para el control de los síntomas de SAI son los agonistas alfa-2-adrenergicos como lo son la dexmedetomidina para uso IV o la clonidina para VO. La dexmedetomidina tiene efecto ansiolítico, sedante y analgésico y se utiliza como ahorrador de las dosis totales de fármacos de sedación y analgesia, reduciendo así el riesgo de SA. Asimismo, se emplea como parte del tratamiento una vez instaurado el síndrome, tanto para SA por OPI como por BZD (10,26).

### **Protocolo de prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia en UCI HNN.**

Existen múltiples protocolos de destete de OPI/BZD los cuales se basan en la disponibilidad del fármaco en cada UICP. Por lo que no hay un único protocolo a utilizar.

A nivel país, desde el año 2020, se implementó el protocolo de destete de opiáceos y benzodiazepinas para la prevención y/o el tratamiento de SAI en la UCI del Hospital Nacional de Niños (HNN). Ureña et al, implementaron dichas guías de destete con

el fin de dar un abordaje más objetivo sobre el SAI y poder realizar un destete seguro de los pacientes que recibieron infusión continua de OPI/BZD durante la hospitalización en UCU. En este protocolo, Ureña et al, identifica como pacientes de riesgo a aquellos que están expuestos al uso de InfC de OPI/BZD por un periodo de tiempo de 5 y 7 días.

Ureña et al, desarrollan estrategias diferenciadas según el tipo de fármaco y la duración de la infusión. En el caso de la InfC con OPI en caso de tener menos de 5 días, recomienda suspender la infusión sin necesidad de destete, los pacientes con más de 5 días, recomiendan iniciar traslape a tratamiento oral con metadona IV e ir descendiendo la infusión continua según tolerancia. Para la InfC con BZD se recomienda la misma estrategia de suspensión o descenso y el fármaco de traslape horario sería clonazepam VO basados en el tiempo de exposición a la InfC. Es importante mencionar que en nuestro hospital no se cuenta con lorazepam, uno de los fármacos más recomendados para el destete de BZD; sin embargo, el clonazepam ha demostrado ser una alternativa eficaz y segura como parte de la terapéutica de destete (2,3).

Es por esto que, a partir del 2020, en la UCI HNN todo paciente de riesgo se le inicia un esquema de destete de OPI/BZD con el objetivo de prevenir o tratar el SAI de manera segura y estructurada.

## **JUSTIFICACIÓN**

El propósito del estudio consiste en caracterizar nuestra población, establecer la frecuencia del SAI en el pacientes pediátricos con ventilación mecánica que han sido expuestos a 72 horas o más de tratamiento intravenoso con opiáceos y benzodiazepinas, específicamente, los pacientes críticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Con este estudio se pretende mejorar la detección de pacientes de riesgo, a través de la evaluación de una herramienta validada a nivel internacional como lo es la escala de WAT-1, con el fin de establecer los pacientes de mayor riesgo de desarrollo del abstinencia, brindar un abordaje oportuno y seguimiento adecuado y así evitar mayor riesgo de complicaciones asociados a un abordaje tardío o un control inadecuado de dicha patología.

Aunado a lo mencionado en los párrafos anteriores, a pesar de que existe el protocolo institucional donde se establecen las pautas para el destete de OPI/BZD, no se ha caracterizado la incidencia del SAI ni se ha valorado la efectividad del protocolo actual, por lo que, este estudio, puede ser de gran utilidad para analizar el impacto que ha generado la instauración de dicho protocolo a nivel de nuestra unidad.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la incidencia de síndrome de abstinencia asociada al uso de infusión continua intravenosa de opiáceos y benzodiazepinas en los pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las características demográficas de la población incluida en el estudio: edad, sexo, diagnóstico de ingreso a UCI, severidad de la patología de ingreso.
2. Identificar el número de pacientes que desarrollaron tolerancia a opiáceos y/o benzodiazepinas cuando ameritaron aumento de la dosis de opiáceos o cambios en el fármaco utilizado (morfina a fentanilo).
3. Identificar el tipo de opiáceo utilizado en infusión continua, las dosis totales de opiáceos y el tiempo de exposición a la droga en infusión continua.
4. Identificar la droga utilizada para el destete del opiáceo e inicio del esquema de destete.
5. Identificar el tipo de benzodiazepina utilizada en infusión continua, las dosis totales y el tiempo de exposición a la droga en infusión continua.
6. Identificar la droga utilizada para el destete de la benzodiazepina e inicio del esquema de destete.

7. Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de abstinencia presentes en cada paciente.
8. Analizar el número de pacientes que desarrollan síndrome de abstinencia en relación con el tiempo total de ventilación mecánica.
9. Analizar el tiempo de estancia en UCI en pacientes que desarrollan síndrome de abstinencia.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio.**

Estudio observacional retrospectivo descriptivo donde se revisaron expedientes clínicos, incluyendo el expediente digital unificado de salud (EDUS) y las hojas físicas del servicio de la UCI pediátrica, de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera durante el periodo del 15 octubre 2024 al 28 febrero 2025 y a su vez, estos pacientes hayan ameritado infusión continua de opiáceos y benzodiazepinas durante el periodo de análisis.

Se utilizó como base el censo de menores internados en servicio de Cuidados Intensivos y por medio de este censo se obtuvo la lista de pacientes ingresados durante dicho período de tiempo, posteriormente se realizó la valoración individualizada según los criterios de inclusión y exclusión.

Se recogieron datos demográficos como sexo, edad y provincia de residencia. Además, se recolectaron los diagnósticos de ingreso, comorbilidades, días de intubación y ventilación mecánica, uso de opiáceos y benzodiazepinas en infusión continua, dosis y duración de dicha terapia farmacológica, necesidad de fármacos de destete de opiáceos y benzodiazepinas, análisis de escalas de WAT – 1, estancia total en UCI, tratamiento para el destete de opiáceos y benzodiazepinas para el traslado a salón general pediátrico.

**Definición de variables.**

Síndrome de abstinencia iatrogénico: a todo paciente con más de una escala de WAT – 1 mayor a 3 registrada en las hojas de UCI, documentando así el cuadro clínico característico del SAI secundario a la suspensión del uso de una droga de forma continua, un destete acelerado o exposición prolongada a algún fármaco sedante o analgésico.

Pacientes sin abstinencia: pacientes con escalas de WAT -1 menores a 3 durante la vigilancia en UCI, y que, por los días totales de infusión continua de OPI/BZD, no se les inicio un esquema de destete de OPI/BZD.

Se definió como tolerancia: necesidad de aumento de la dosis de un mismo fármaco para obtener el mismo efecto que se tuvo en dosis menores previamente o el cambio a otro fármaco de mayor potencia, como por ejemplo cambio de morfina a fentanilo.

El total de días de ventilación en UCI se definió como los días de intubación desde el momento del ingreso a UCI como día uno hasta el día de la extubación.

Se clasificó la población de acuerdo con el opiáceo/benzodiacepina en infusión continua seleccionado al inicio de la ventilación y de igual forma al ingreso a UCI, a su vez, se recolecta información sobre la dosis pico máxima diaria del opiáceo/benzodiacepina al ingreso a la UCI.

Se definió el tiempo de infusión continua del fármaco hasta el momento de suspender infusiones: días totales desde el momento que estableció la terapéutica hasta el momento que se indica la suspensión de la InfC.

Se definió el tiempo de infusión continua del fármaco hasta el momento de iniciar esquema de destete: días totales desde el momento que se inició InfC hasta el momento en que se establece el esquema de destete y está documentado en el expediente médico físico o virtual.

Se definió los días de intubación hasta el inicio iniciar esquema de destete: días totales de intubación que cuentan desde el momento de requerir intubación hasta el momento en que se establece el esquema de destete.

Se definió la dosis pico máxima diarias: dosificación de la concentración del fármaco en InfC indicada diariamente en el expediente.

El esquema de destete empleado desde el año 2020, realizado por Ureña et al, son las guías de destete de opiáceos y benzodiazepinas que se implementan actualmente en la UCI HNN, según los criterios de riesgo establecidos en dicho protocolo. Los fármacos utilizados para el destete son metadona IV y clonazepam VO.

Las escalas de WAT – 1 mayor a 3 se cataloga como SAI, valores menores a 3 como paciente sin abstinencia.

A la hora de realizar el análisis multivariado, se clasificó la muestra en tres grupos poblacionales basados en el desarrollo de SAI y necesidad de esquema de destete de OPI/BZD. Los tres grupos se nombraron: 1) pacientes con síndrome de abstinencia, 2) pacientes con riesgo de síndrome de abstinencia 3) pacientes sin síndrome de abstinencia.

El primer grupo (con SA) correspondió a todo paciente con escalas de WAT -1 mayores a 3 a pesar de haberse iniciado un esquema de destete de OPI/BZD previo a la extubación. El segundo grupo (riesgo de SA) incluyó a todo paciente con más de 5 días de uso de OPI o BZD en infusión continua y que previo a la suspensión de dichas infusiones se inicia el esquema de destete pero que a la hora de la vigilancia presentaron escalas de WAT -1 menores a 3. Por último, el tercer grupo (sin SA) abarcó los pacientes con escalas de WAT -1 menores a 3 durante la vigilancia en UCI, y que no se les inicio un esquema de destete de OPI/BZD previo a la extubación o durante la vigilancia en UCI.

Se cuantificó el total de días los días de estancia en UCI posterior a la extubación desde el momento de extubarse hasta el traslado a salón de pediatría general. También se cuantifico los días de estancia total en el servicio desde el momento del ingreso a la UCI hasta el egreso de la unidad. Durante el tiempo de estancia en UCI posterior a la extubación, se clasificaron los pacientes por motivo principal de estancia en UCI posterior a la extubación.

### **Población del estudio.**

Inicialmente se revisó la lista de todos los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera durante el periodo del 15 octubre 2024 al 28 febrero 2025 y que durante su estancia en UCI ameritaron infusión continua de opiáceos y benzodicepinas durante el periodo de análisis.

De esta población se excluyeron los pacientes que no cumplían los requisitos para ser parte del estudio, con el fin, de obtener la población con posibilidad de desarrollo de SAI.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Población a analizar: todo paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, durante el periodo del 15 de octubre 2024 al 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua, de opiáceos y/o benzodiacepinas por vía intravenosa.
2. Rango de edades de inclusión: pacientes con edades entre los 4 meses y los 12 años.
3. Patología de ingreso: cualquier patología que amerite ventilación mecánica por lo menos por 72h.
4. Tiempo en UCI para ser incluidos: al menos 48h o más de estancia en UCI con ventilación mecánica e infusiones intravenosas de opiáceos y benzodiacepinas.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes menores de 3.9 meses de edad cronológica o mayores de 12.1 años.
2. Pacientes que ameritaron terapia ECMO.
3. Pacientes con ventilación mecánica que permanecieron en otros servicios por más de 72h recibiendo infusión continua.
4. Pacientes que no tengan al menos dos escalas de WAT-1 anotadas en el expediente físico como parte de la documentación del síndrome de

abstinencia posterior a la suspensión de infusiones o suspensión de la ventilación mecánica.

5. Pacientes con lesiones neurológicas severas o patologías de sistema nervioso central que puedan afectar el análisis de nivel de sedación o patología neurológica aguda (neurotrauma, estatus epiléptico, ECNP).
6. Pacientes fallecidos.
7. Pacientes con sedación interrumpida (suspensión de la InfC por varias horas) durante el transcurso de tiempo que se ameritó la sedación en infusión continua..
8. Pacientes que ameritaron dosis horaria de fármacos o infusión con fármacos como: ketamina, fenobarbital y propofol.
9. Pacientes con delirium

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Se realizó la revisión de expedientes clínicos digitales y hojas de UCI físicas de todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y se excluyeron los pacientes con base en alguno de los criterios de exclusión establecidos.

Se utilizó una hoja de recolección de datos física y se digitalizó en una base de datos con el programa Epi Data versión 3.1. Posteriormente se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Stata versión 18 de StataCorp LP. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central para variables continuas, incluyendo media y desviación estándar para variables con distribución normal y mediana y rangos intercuatiles para variables con distribución no normal. Para las variables categóricas se describen frecuencias. Se obtuvieron pruebas de significancia estadística para diferencia entre medias utilizando la prueba de t-student para variables continuas con su respectivo intervalo de confianza de 95 %. Las variables categóricas se analizaron por medio de la prueba chi cuadrado. Se considero una significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . De igual manera se realiza un análisis multivariado con regresión logística incluyendo variables significativas en el análisis bivariado y posibles confundidores para valorar el impacto de estos factores en el riesgo de SA.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN en la sesión número CEC-HNN 014-2025. El número de protocolo asignado fue: CEC-HNN-011-2025, (se adjunta nota de aprobación, COM-I: Anexo 1). Se respetaron los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia; los mismos se detallan a continuación.

### **Principio de autonomía**

El principio de autonomía representa el derecho de cada persona de tomar sus propias decisiones y tener conocimiento de aquellas condiciones o normas que lo rijan o le involucren o puedan afectar de alguna forma. Este principio es respetado desde el punto de vista médico y, para ello el principal instrumento es el consentimiento informado que representa la voluntad del paciente y asegura que se informe de los procedimientos médicos de los cuales será parte y tenga el derecho de acuerdo con sus valores, principios y creencias, tomar decisiones al respecto. Este estudio al ser de carácter retrospectivo y observacional no requiere la presencia de un consentimiento informado, no involucra de forma directa al paciente y no se verá afectado de ninguna forma su principio de autonomía.

### **Principio de justicia**

Este principio establece la necesidad de un trato con igualdad hacia todas las personas, sin que condiciones como sexo, etnia, religión, edad, condición social o

cualquier otro lo coloque en una posición de desigualdad, afecten o influyan a la hora de brindarles oportunidades o alternativas. El presente trabajo respeta este principio, tomando en cuenta a la población total con la patología en estudio que haya recibido el tratamiento indicado en el periodo establecido, sin ningún tipo de exclusión.

### **Principio de beneficencia**

El principio de beneficencia plantea el deber de procurar el beneficio de los individuos en todo lo amplio del concepto, realizando acciones sin prejuicios de por medio, en miras de su bienestar o procura de mejores condiciones. Al analizar la epidemiología de la población establecida en este trabajo, se pretende poder encontrar condiciones que permitan realizar acciones en busca de beneficios futuros para los pacientes pediátricos con enfermedad crítica, así como brindar una base para posibles trabajos futuros.

### **Principio de no maleficencia**

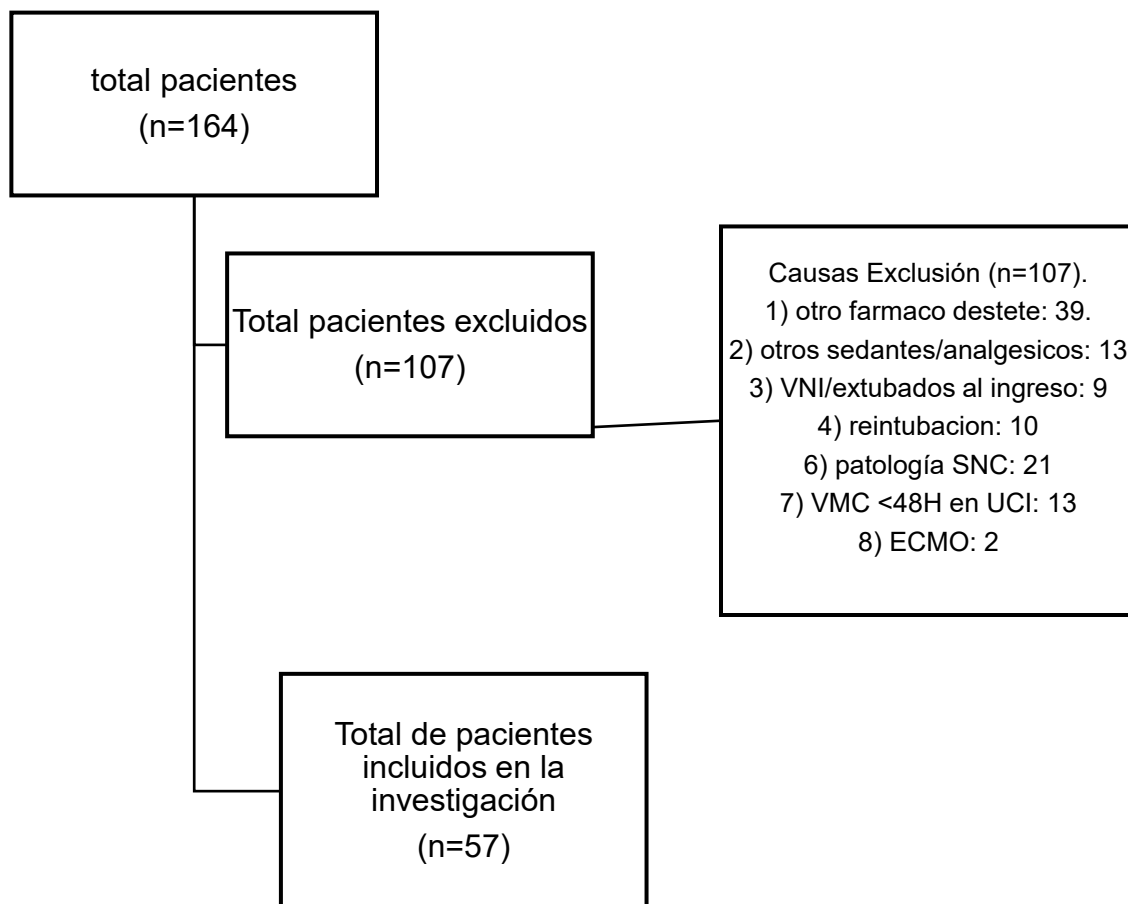
Es el deber de abstenerse de forma rotunda de realizar cualquier acción que pueda representar un daño, perjuicio o poner en riesgo a otras personas. El estudio que se pretende realizar no pone en ningún riesgo a los participantes ni los perjudica, el objetivo es todo lo contrario. No se realizará ninguna intervención que pueda representar amenaza alguna a este principio.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 164 pacientes. De estos 107 pacientes presentaban criterios de exclusión, 39 pacientes ameritaron uso de dexmedetomidina como otro fármaco de destete por SAI de difícil manejo/severo, 13 pacientes por uso de fármacos sedantes/analgésicos en InfC u horario como: ketamina en InfC, Propofol InfC, fenobarbital horario como sedante, diazepam horario como sedante; 9 pacientes por ingreso con VM no invasiva o extubados, 10 pacientes reintubados durante su estancia en UCI, 21 pacientes por patología de SNC, 2 pacientes en terapia ECMO, 13 pacientes por VM de menos de 48h durante la estancia en UCI. (Flujograma 1). La muestra final de pacientes incluidos fue de 57 pacientes (n=57).



Flujograma 1: Selección de pacientes según criterios de inclusión y exclusión.

## 1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población en estudio consta de 57 pacientes que ingresaron a la UCI del HNN con VM convencional y ameritaron infusión continua intravenosa de OPI y/o BZD durante el periodo de tiempo establecido y que cumplieron los criterios de inclusión.

### 1.1 Características de los pacientes de acuerdo con sexo y edad

El 51% de los pacientes (29 pacientes) fueron hombres y 49% mujeres. La mediana de edad al momento de ingreso a UCI fue de 13 meses (1 año 1 mes) (IQR: 9 - 27). (Tabla 6).

### 1.2 Provincia de residencia

El 30% (17/57) de los pacientes reclutados residen en la provincia de Limón, el 60% (34/57) de los pacientes reclutados residen en el Valle Central, siendo Cartago (10/57) la provincia con la mayor cantidad de pacientes residentes del Valle central (18%). Tanto Puntarenas como Guanacaste fueron las provincias con menor número de pacientes, para un 5% (3/57) para cada una de las provincias. (Tabla 6).

## **2 ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS.**

Del total de pacientes ingresados a la UCI del HNN con VM convencional e infusión continua intravenosa de OPI y/o BZD que fueron incluidos en el estudio, el 82% (47/57) se reportaron como conocidos sanos. De los pacientes con comorbilidades reportadas, la más prevalente fue la neumopatía para un 16% (9 pacientes), seguida en igual porcentaje por nefropatía y patología hematológica para un 1.5% (1 paciente) cada uno. (Tabla 6).

## **3 DIAGNOSTICO INGRESO A UCI.**

Del total de pacientes ingresados a la UCI del HNN con VM convencional e infusión continua intravenosa de OPI y/o BZD que fueron incluidos en el estudio, el 74% (42/57) ingresaron a causa de una bronconeumonía. La segunda causa de ingreso a UCI fue sepsis 13% (23/57) y únicamente 2% (1/57) de pacientes ingresó por causa post quirúrgica. (Tabla 6).

## **4 PREVIO INGRESO A UCI.**

### 4.1 Días de ventilación previo a ingreso a UCI.

Inicialmente se analizó el tiempo de ventilación mecánica fuera de la UCI ya que pacientes con estancias mayores a 72 horas fuera de la Unidad se excluían de la investigación. De la población incluida, la mediana de días de ventilación mecánica convencional fuera de UCI fue de 1 día con un rango de 0-3 días.

#### 4.2 Opiáceo en infusión continua seleccionado previo a UCI.

Al momento de iniciar la infusión continua de OPI, la morfina fue el fármaco de elección inicial en los pacientes con VMC presente en un 98% (56/57), solo un paciente inició con fentanilo en InfC como primera elección terapéutica.

De total de los pacientes que inicialmente recibieron morfina en InfC (n= 56), un 42% (24/56) ameritó cambiar a InfC fentanilo secundario a signos clínicos de tolerancia farmacológica.

#### 4.3 Opiáceo en infusión continua seleccionada al ingreso a UCI

Al momento de ingreso a UCI, un 56% (32/57) se encontraba con infusión continua con morfina y un 44% (25/57) con infusión de fentanilo. (Tabla 7).

Con respecto al uso de morfina (n= 32) la dosis diaria pico máxima indicada con mayor frecuencia fue de 40 mcg/kg/h para un 87% (28/32). Adicionalmente un 6.25% (2/32) recibió dosis máximas de 20mcg/kg/h y otro 6.25% (2/32) 60mcg/kg/h. (Tabla 7).

En el caso de los pacientes que recibieron fentanilo como fármaco de elección al momento de ingresar a UCI (n= 25), la dosis pico diaria máxima que más se

documentó fue de 5 mcg/kg/h para un 64% (16/25) de los pacientes ingresados. 32% (8/25) recibió dosis máxima 7.5 mcg/kg/h y 8% (2/25) 10mcg/kg/h. (Tabla 7).

#### 4.4 Benzodiacepina en infusión continua seleccionada previo a UCI.

A la totalidad de la muestra se le administró midazolam como benzodiacepina de elección, tanto al inicio como al ingreso a la UCI. Siendo un 100% (57/57) de la población.

Un 77% (44/57) de los pacientes con InfC de midazolam tuvieron una dosis diaria pico máxima de 4 mcg/kg/m, seguida de un 18% (10/57) con dosis de ingreso de 2mcg/kg/m y 5% (3/57) de 6mcg/kg/m. (Tabla 7).

En general el 100% de los pacientes (57) recibió infusión continua con ambos grupos de fármacos. Dicha combinación de fármacos se dio con morfina o fentanilo para los OPI y midazolam exclusivamente para las BZD. (Tabla 8).

## **5 GENERALIDADES DE ESTANCIA EN UCI.**

### 5.1 Estancia total en UCI.

De la muestra total se obtuvo la mediana de días totales de intubación en 5 días (IQR = 4 - 6). (Tabla 9).

Los días de estancia en UCI posterior a la extubación obtuvo una mediada de 2 días (IQR 1- 4,5). (Tabla 9).

Con respecto a los días de estancia total en el servicio, los cuales se cuantificaron desde el día de ingreso a la unidad hasta el día del traslado a otro salón general, se obtuvo una mediana de 7 días (IQR = 7- 10). (Tabla 9).

Dentro de las causas de permanencia en la UCI posterior a la extubación, el principal motivo de estancia posterior a la extubación fue el deterioro ventilatorio con un 53% de los pacientes (30/57), seguido de vigilancia post extubación con un 39% (22/57) y en tercer lugar síndrome de abstinencia con un 7% (4/57). (Tabla 9).

En nuestro estudio, una vez extubado los pacientes, los mismos se clasificaron por grupos de: 1) pacientes con “síndrome de abstinencia iatrogénico”, 2) pacientes con “riesgo de SAI” y 3) pacientes “sin SAI”; al analizar esta variable se obtuvo que del total de la población (n=57), el 39% (22/57) entraron en el grupo de “síndrome de abstinencia” un 37% (21/57) se catalogó en el grupo de “riesgo de SAI” y un 24% (14/57) de los pacientes se catalogó como “sin abstinencia” por no presentar sintomatología de SAI aún sin estar bajo un esquema de destete de OPI/BZD. (Tabla 9).

En los siguientes apartados se explicará más detalladamente cada población y sus características.

## **6 DURANTE ESTANCIA EN UCI.**

### 6.1 Opiáceo en infusión continua seleccionado durante a UCI.

#### a) Morfina como opiáceo de elección durante estancia en UCI.

Como se reportó en párrafos anteriores, la morfina fue el OPI de elección al ingreso a UCI para un total de 32/57 pacientes. Sin embargo, durante la hospitalización en UCI 13 pacientes presentaron cuadro clínico sugestivo de tolerancia farmacológica y por ende ameritaron cambiar de InfC de morfina a InfC de Fentanilo. Es por esto por lo que, se obtiene una muestra final de 19 pacientes que solo recibieron InfC de morfina durante su estancia en UCI.

Con respecto a la morfina (n= 19), la dosis diaria pico máxima indicada durante la estancia en UCI fue de 40 mcg/kg/h para un 63% (12/19) de los pacientes y un 37% (7/19) con dosis de 60mcg/kg/h. (Tabla 11).

El tiempo de InfC de morfina hasta suspender tuvo una media en días de 4.9 con un rango de 3.7 – 6.1 días. Si nos referimos a los días de ventilación de los pacientes que recibieron morfina la media en días fue de 4.9 (3.6 – 6.4) días. (Tabla 11).

De los pacientes a quienes se les inicio esquema de destete de OPI (morfina), la media en días desde el inicio de la infusión InfC de morfina hasta iniciar el esquema fue de una media de 5 días (3.7 – 6.3) (Tabla 11).

Por último, de los 19 pacientes que tuvieron morfina en InfC, 11 pacientes se les indico esquema de destete de opiáceos, dos de los 11 pacientes se les indico morfina IV en lugar de metadona IV, saliéndose del protocolo de la unidad. 8 pacientes se egresaron sin ninguna terapia de destete. (Tabla 11).

#### b) Seguimiento durante los días post extubación en UCI.

Una vez el paciente fue extubado, permanece en la UCI al menos 24 horas ya sea por vigilancia o por la necesidad de controlar alguna complicación clínica como lo es

control del SAI, requerimientos de soporte ventilatorio más allá de una nasocánula o deterioro clínico.

Hablando específicamente del seguimiento del SAI, para los pacientes que recibieron morfina, se les aplicó escala de WAT – 1 durante las primeras 24 horas post extubación. Del total de los 19 pacientes que recibieron InfC de morfina previo a extubarse, 2/19 pacientes (10%) tuvieron escala de WAT -1 mayor a tres (SAI). A las 48 horas solo 7/19 pacientes permanecieron en UCI, de esta segunda valoración, solo un paciente se le reportó una escala mayor a 3.

#### c) Fentanilo como opiáceo de elección durante estancia en UCI.

El total de pacientes que recibieron InfC de fentanilo durante su hospitalización fue de 38 pacientes (38/57), ya sea que ingresaron con fentanilo o ameritaron cambio de opiáceo por tolerancia.

Asimismo, de la muestra total de pacientes (n= 38), la dosis pico diaria máxima más indicada durante la estancia en UCI fue en igual número de pacientes un valor de 7.5 mcg/kg/h y 10 mcg/kg/h para un 36% (14/38) respectivamente y un 26% (10/38) para la dosis de 5 mcg/kg/h. No hubo pacientes que utilizaran valores de 2.5 mcg/kg/h estando con VM en UCI. (Tabla 12).

El tiempo de InfC de fentanilo hasta suspender tuvo una media en días de 6.6 con un rango de 4.2 – 9 días. Si nos referimos a los días de ventilación de los pacientes que recibieron fentanilo la media en días fue de 7.5 (5.4 – 9.6) días. (Tabla 12).

En la población que se les inició un esquema de destete de OPI (fentanilo), la media en días desde el inicio de la infusión InfC de fentanilo hasta iniciar el esquema fue de una media de 6 días (4 – 8). (Tabla 12).

Un total de 33/38 pacientes que tuvieron fentanilo en InfC se les inicio esquema de destete de OPI. 32/38 se les inicio metadona IV como fármaco de destete y 1 paciente se les indico morfina IV en lugar de metadona. Solo 5/38 pacientes se egresaron sin ninguna terapia de destete para fentanilo. (Tabla 12).

#### d) Seguimiento durante los días post extubado en UCI.

De los pacientes expuestos a InfC de fentanilo, durante éste primer día post extubación que se les aplicó la escala de WAT – 1, como medida de vigilancia o seguimiento de SAI. Del total de los 38 pacientes que utilizaron fentanilo, 18/38 pacientes (48%) tuvieron escala de WAT -1 mayor a tres (SAI). A las 48 horas solo 22/38 pacientes continuaron internados en UCI, y es durante el segundo día de valoración que se documenta que 10/28 (40%) siguen presentando escalas mayores a 3 para el diagnóstico de SAI. (Tabla 12).

#### 6.2 Benzodiazepina en infusión continua seleccionado durante a UCI.

En la UCI HNN, esta protocolizado el uso de midazolam en InfC para sedante en pacientes con VMC, el 100% de los pacientes ingresaron con midazolam y permanecieron con dicho fármaco durante toda su estancia en UCI (57/57).

La dosis diaria máxima registrada con mayor frecuencia durante la estancia en UCI fue de 6 mcg/kg/m para un 53% (30/57) de los pacientes y un 42% (24/57) con dosis

de 4 mcg/kg/m y solo un 5% (3/57) tuvo InfC de 2 mcg/kg/m estando con VMC en UCI. (Tabla 13).

El tiempo de InfC de midazolam hasta suspender tuvo una media en días de 6.8 con un rango de 4.1 – 9.5 días. Si nos referimos a los días de ventilación de estos pacientes la media en días fue de 6.6 (4.4 – 8.8) días. (Tabla 12).

De los pacientes que se les inicio esquema de destete de BZD, la media en días desde el inicio de la infusión InfC de midazolam hasta iniciar el esquema fue de una media de 6.6 días (4.4 – 8.8). (Tabla 12).

Del total de los 57 pacientes incluidos con midazolam en InfC, a 39 pacientes se les indicó esquema de destete de BZD, todos ellos con clonazepam VO. A un total de 18 pacientes no se les indicó terapia de destete. (Tabla 12).

#### b) Seguimiento durante los días post extubado en UCI.

Ya que el 100% de la población recibió simultáneamente InfC de OPI y BZD, todos los pacientes de la muestra estuvieron en la UCI al menos por 24 horas.

Para el seguimiento del SAI, a todos los pacientes se les aplicó la escala de WAT -1. Del total de los 57 pacientes que recibieron InfC de midazolam previo a extubarse, 15/57 pacientes (26%) tuvieron escala de WAT -1 mayor a tres (SAI). La permanencia en UCI a las 48 horas fue de 29 pacientes; de esta segunda valoración, se le reportó 10/29 una escala mayor a 3. (Tabla 13).

## **7 TRASLADO A ESTANCIA GENERAL PEDIÁTRICA.**

De la muestra de 57 pacientes, 14 menores se trasladaron a un salón general de pediatría sin ser iniciado un tratamiento de destete de OPI/BZD.

Por otro lado, 44 pacientes se trasladaron a salón con esquema de destete de OPI/BZD basándose en el esquema de Ureña et al. Estos 44 pacientes pertenecen tanto al grupo de pacientes de “síndrome de abstinencia” como el grupo de pacientes con “riesgo de SAI”.

Cabe resaltar que, el esquema de destete de OPI/BZD a nivel de la UCI HNN (Ureña et al) realiza la conversión de morfina en InfC a metadona intravenosa (IV), de fentanilo en InfC a metadona IV y de midazolam a clonazepam vía oral (VO). Existe un pequeño porcentaje de pacientes (9%) que recibió morfina IV horaria en lugar de metadona como tratamiento de destete (4/44), sin ser esto parte del protocolo previamente mencionado.

En conclusión, de los 44 pacientes con protocolo de destete de OPI/BZD, un 84% (37/44) se trasladó con un esquema de destete de metadona IV más clonazepam VO, un 7% (3/44) recibió exclusivamente metadona, 7% (3/44) recibió morfina IV y un 2% (1/44) se indicó morfina IV más clonazepam VO. (Tabla 10).

## **8 COMBINACIÓN DE VARIABLES.**

Se buscó correlacionar las diferentes modalidades de tratamiento sedante y analgésico con el riesgo de desarrollar abstinencia. Esto con el fin de valorar de una forma más objetiva, si alguna modalidad terapéutica farmacológica confiere un mayor riesgo de desarrollo de síndrome de abstinencia.

### 8.1 Opiáceos.

De la muestra de pacientes que recibieron InfC con morfina durante todo el período de VM y su estancia en UCI (n= 19), se aplicó la prueba de Mann – Whitney para analizar el desarrollo de SAI. Se obtuvo que solamente 3 pacientes desarrollaron SAI obteniendo un valor  $p = 0.67$ , siendo estadísticamente no significativo. De acuerdo con dichos resultados, se podría considerar que la morfina no se considera un factor de riesgo para el desarrollo de SAI en nuestra población.

Haciendo referencia a la muestra de pacientes que se les administro fentanilo en InfC durante la estancia en UCI, se aplicó la prueba de T-Test para analizar el desarrollo de SAI basado en los días totales de InfC de fentanilo. De los pacientes con fentanilo (n=38), 19 pacientes desarrollaron SAI, obteniendo una media de -2.21 (95% IC, -3.6 a 0.8) y una  $p$  de 0.0038, siendo un valor estadísticamente significativo. Por lo que se podría inferir que los pacientes que desarrollaron SAI tuvieron hasta 2.2 días más de InfC que los que no desarrollaron SAI.

A su vez, a esta misma muestra, se aplicó la prueba de T-Test para analizar el desarrollo de clínica de SAI a pesar de tener un esquema de destete de opiáceos basándose en los días totales de InfC de fentanilo hasta el momento del inicio del esquema. De los pacientes con fentanilo y destete (n=33), 19 pacientes desarrollaron SAI, obteniendo una media de -2.4 (95% IC, -1.5 a 0.22) y una  $p$  de 0.023, siendo un valor estadísticamente significativo. Por lo que se podría interpretar que los pacientes que desarrollaron SAI a pesar del esquema de destete son aquellos pacientes que tuvieron hasta 2.4 días más de InfC en comparación con los que no desarrollaron SAI.

## 8.2. Benzodiacepinas

Como se mencionó en apartados anteriores, el 100% de la población tuvo midazolam como benzodiacepina, desde el momento de la intubación hasta la extubación. Por lo tanto, a los 57 del estudio se realizó el T-Test para analizar el desarrollo de SAI basado en los días totales de InfC de midazolam. De toda la muestra de pacientes (n=57), 20 pacientes desarrollaron SAI, obteniendo una media de -2.9 (95% IC, -4.6 a -1.3) y una  $p$  de 0.0010, siendo un valor estadísticamente significativo. De acuerdo con dichos resultados, que podría considerar que los pacientes que desarrollaron SAI tuvieron hasta 2.9 días más de InfC de midazolam con respecto a los que no desarrollaron SAI.

### 8.3. Caracterización de la muestra según el desarrollo de SAI.

#### a) Muestra clasificada como pacientes con SAI.

Se diagnosticaron 22 pacientes con síndrome de abstinencia iatrogénico durante la estancia en UCI. La mediana de edad fue de 12 meses (IQR = 7 – 15). La media total de días de ventilación mecánica en UCI fue de 6 días (5 – 9).

Referente al SAI y morfina en InfC, solamente 3 pacientes (14%) tuvieron InfC durante la estancia en UCI, 2 de los cuales tuvieron dosis pico máxima diaria de 40 mcg/kg/h. Mencionando los días de infusión de morfina se obtuvo una mediana de días de 4 (IQR = 3 - 6).

Si se analiza a los pacientes con SAI y fentanilo, la muestra fue de 19/22 (86%). La dosis pico máxima diaria de 10 mcg/kg/h fue la que más se indicó para un total de 9 pacientes (47%) seguida de 7.5 mcg/kg/h para un total de 8 pacientes (42%). Se obtuvo la mediana de días de InfC de 7 días (IQR = 6 - 9).

Siendo el midazolam la única benzodiazepina en InfC utilizada en la UCI y misma utilizada en el 100% de la población (n=22), 22 pacientes tuvieron diagnóstico de SAI. La dosis pico máxima diaria de 6 mcg/kg/m fue la que más se indicó para un total de 12 pacientes (55%) seguida de 4 mcg/kg/m para un total de 9 pacientes (41%). Se obtuvo la mediana de días de InfC de 8 días (IQR = 6 - 10).

b) Muestra clasificada sin SAI.

Se diagnosticaron 14 pacientes sin síndrome de abstinencia iatrogénico durante la estancia en UCI. La mediana de edad fue de 19 meses (IQR = 11 – 38). La media total de días de ventilación mecánica en UCI fue de 4 días (3 – 5).

Un total de 9 (64%) pacientes fueron los que recibieron morfina en InfC y no desarrollaron SAI, la dosis pico máxima diaria de morfina de 40 mcg/kg/h fue indicada en 6 pacientes, 3 pacientes tuvieron dosis de 60 mcg/kg/h. Mencionando los días de infusión de morfina se obtuvo una mediana de días de 4 (IQR = 4 – 6).

Si se analiza a los pacientes sin SAI y fentanilo, la muestra fue de 5 (36%). La mayoría de los pacientes con fentanilo (3/5) recibieron una dosis pico máximo diaria de 5 mcg/kg/h, seguida de 7.5 mcg/kg/h para 2 pacientes. Se obtuvo la mediana de días de InfC de 4 días (IQR = 6 - 7).

Fue un total de 14 pacientes los que recibieron InfC de midazolam y no desarrollaron de SAI. La dosis pico máxima diaria de 4 mcg/kg/m fue la que más se indicó para un total de 7 pacientes (50%) seguida de 6 mcg/kg/m para un total de 7 pacientes (43%), solo un paciente tuvo dosis de 6 mcg/kg/m. Se obtuvo la mediana de días de InfC de 4 días (IQR = 3 - 5).

c) Muestra clasificada con riesgo de SAI

El tercer grupo, son aquellos pacientes que por los factores de riesgo se les inicio esquema de destete de abstinencia horaria y tienen riesgo de desarrollar SAI de no recibir el tratamiento para la prevención del SA. Este grupo se conformó por 21 pacientes. La mediana de edad fue de 13 meses (IQR = 7 – 30). La media total de días de ventilación mecánica en UCI fue de 5 días (5 – 6).

Referente a los pacientes al grupo de riesgo y opiáceos, 7 (33%) pacientes tuvieron infusión de morfina durante toda la estancia. 4 pacientes (57%) tuvieron dosis pico máxima diaria de 40 mcg/kg/h, y 3 pacientes de 60mcg/kg/m. Referente a los días de infusión de morfina una mediana de días de 6 (IQR = 4 - 6).

Si se analizan los pacientes con riesgo y fentanilo, la muestra fue de 14 (66%). La dosis pico máxima diaria de 10 mcg/kg/h y 5mcg/kg/h fueron las más indicadas para un total de 5 pacientes (36%) respectivamente. 4 pacientes recibieron dosis de 7.5 mcg/kg/h. Se obtuvo la mediana de días de InfC de 6 días (IQR = 6 - 7).

A pesar de que la mayoría de la muestra de los pacientes de riesgo de SAI recibió fentanilo, si se comparan con los días de infusión de opiáceos, la mediana en días es la misma 6 días para cada fármaco.

Con respecto al midazolam, 21 pacientes se catalogaron como riesgo SAI. La dosis pico máxima diaria de 6 mcg/kg/m fue la que más se indicó para un total de 12 pacientes (57%) seguida de 4 mcg/kg/h para un total de 8 pacientes (38%). Se obtuvo la mediana de días de InfC de midazolam de 6 días (IQR = 6 - 8).

#### 8.4. Resultados estadísticamente significativos

Es por lo mencionado anteriormente, de acuerdo con los datos obtenidos en el análisis multivariado, se demostraron 4 resultados con significancia estadística.

El primero es que los pacientes que desarrollaron SIA tuvieron más días de infusión continua de fentanilo (media de 7), en comparación con el grupo de “no síndrome de abstinencia” (media de 4) y los de “riesgo de SA” (media de 6), obteniéndose un valor  $p = 0.002$  estadísticamente significativo. (Tabla 13).

En segundo lugar, se obtiene que el tiempo de infusión de midazolam fue mayor en los pacientes que desarrollaron SAI (media de 8) en comparación con el grupo de no síndrome de abstinencia” (media de 4) y los de riesgo de SA (media de 6), para un valor de  $p$  de  $<0.001$ . (Tabla 13).

Tercero, la comparación de los días de ventilación entre las 3 poblaciones, demuestra que los días de VM en UCI fueron mayores en los pacientes que desarrollaron SAI (media de 6) en comparación con el grupo de no síndrome de abstinencia (media de 4) y los de riesgo de SA (media de 5), para un valor de  $p$  de 0.006. (Tabla 13).

Por último, el tiempo de estancia en UCI total en días fue mayor en los pacientes que desarrollaron SAI (media de 10), teniendo una estancia de hasta 4 días más de estancia total en UCI en comparación con ambos grupos, los que no tuvieron síndrome de abstinencia (media de 6) y de los de riesgo de SA (media de 6), para un valor de  $p$  de 0.002. (Tabla 13).

Se aplicó una la regresión logística con las siguientes variables: edad, antecedentes patológicos, diagnóstico de ingreso, dosis pico diaria máxima de fentanilo y

midazolam, días totales de infusión continua y días de intubación hasta el destete. No se documentó ningún resultado estadísticamente significativo, por lo que impresiona que a pesar de que al momento del análisis univariado algunas de estas variables sí aumentaron el riesgo de desarrollar SA, ninguna de éstas demostró ser un factor de riesgo con significancia estadística.

## DISCUSIÓN

La población estudiada representa una muestra pequeña del total de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos del HNN, que requirieron ventilación mecánica y recibieron infusión continua de opiáceos y benzodiacepinas como estrategia de analgesia y sedación dentro del periodo de estudio. Esto se explica porque una proporción importante de pacientes con estas características recibió otros fármacos para el manejo del síndrome de abstinencia, como dexmedetomidina, o bien otros sedantes/analgésicos durante el tiempo de intubación (diazepam, ketamina, propofol, fenobarbital), lo que llevó a la exclusión de un número considerable de casos y redujo de forma significativa el tamaño muestral final.

De este estudio se extrae que no hay diferencia poblacional en cuanto a sexo, tanto para el desarrollo de abstinencia o en pacientes de riesgo, dichos resultados son similares a los obtenidos en el estudio realizado por Dokken et al en el 2021, quien documenta que el sexo masculino y femenino tiene igual prevalencia entre los grupos estudiados de pacientes. Mismo hallazgo fue documentado por Amigoni et al, donde reporta que la variable sexo no representan una predisposición establecida para el desarrollo de síndrome de abstinencia.

Respecto a la edad, la mediana de edad de 13 meses con un 75% de la población menor de 27 meses. Fernández et al; reportan que la mediana de edad en meses fue de 38 meses y Burastero et al reporta una media de edad de 15,4 meses. Esta diferencia podría justificarse, en el caso del estudio de Fernández et al., por un rango etario más amplio, que se extiende hasta los 13 años, mayor al límite de edad incluido en nuestro estudio.

En relación con la procedencia geográfica, se observa que Limón fue la provincia de mayor número de pacientes ingresados a UCI en nuestro estudio. Entre las provincias costeras, Puntarenas y Guanacaste contribuyeron con el menor número de casos. Es importante aclarar que estos datos poseen únicamente valor descriptivo y pueden estar sujetos a sesgos; en consecuencia, no reflejan necesariamente la verdadera distribución de la población pediátrica críticamente enferma que requiere ingreso a UCI, ya que, por el diseño del estudio, se excluyó un número considerable de pacientes.

Según el diagnóstico de ingreso a nuestra unidad, el principal diagnóstico fue bronconeumonía 74% (42) seguida de sepsis 13% (23) y, finalmente, el 2% (1) de pacientes ingreso por causa post quirúrgica.

La mayoría de nuestros pacientes tuvo 1 día de VM previo al ingreso a UCI, con una mediana de días de 1 (IQR = 0-1). Llama la atención que, del total de la muestra, 5 pacientes permanecieron hasta 3 días con VM e InfC de OPI/BZD previo al ingreso a UCI. No obstante, este estudio no evalúa las causas del retraso en el ingreso ni se dispone de literatura que analice de forma específica el riesgo de SAI en pacientes con VM prolongada fuera de la UCI.

Al comparar estos hallazgos con la literatura internacional, nuestros diagnósticos de ingreso resultan concordantes. Amigoni et al. reportan fallo respiratorio (37 %) y posoperatorio (37 %) como motivos más frecuentes de ingreso, mientras que Da Silva et al. describen fallo respiratorio en un 62 % y sepsis en un 23 % de los casos, diagnósticos similares a los observados en nuestra cohorte. No obstante, nuestra muestra no refleja el número real de pacientes posquirúrgicos cardíacos ingresados

a la UCI por dos motivos principales: primero, muchos de estos pacientes fueron excluidos por recibir dexmedetomidina como parte de la estrategia de destete de OPI/BZD; segundo, un porcentaje relevante corresponde a neonatos, lo que constituyó un criterio de exclusión para este estudio.

Para los días totales de estancia en el servicio, se reportó una mediana de días de 7 (IQR = 7- 10). Siendo menor a la mediana reportada en el estudio de Da Silva et al, que reporta una mediana de 12 días (IQR = 7 – 16). En un estudio más reciente, Dokken en el 2021 reporta una muestra similar a la nuestra (40 pacientes), con una mediana de días totales de estancia en UCI de 13 (IQR=9-19).

En general, para los días totales ventilación en UCI se obtuvo la mediana de días de 5 días (IQR = 4 - 6). Siendo menor a la mediana reportada en el estudio de Da Silva et al, que reporta una mediana de 7 días (IQR = 4 – 10). Dokken et al, en el estudio del 2021, reporta una mediana de días totales de ventilación de 9 (IQR=6-13). En algunas ocasiones, los pacientes intubados no pueden ser trasladados al momento de la intubación ya que la saturación del servicio de UCI no permite el ingreso inmediato, es por esto por lo que el tiempo de ventilación en UCI puede ser menor al tiempo de intubación total del paciente, siendo los días de intubación fuera de UCI no cuantificados en esta variable de días totales de ventilación en UCI.

Hubiese sido de gran interés comparar la severidad de la patología de ingreso (mediante algún índice de gravedad) con lo documentado por Da Silva et al., para analizar si diferencias en la complejidad clínica pudiesen explicar las discrepancias en días de VM y estancia en UCI; sin embargo, nuestro estudio no incluyó ninguna escala de severidad, lo que constituye una importante limitación.

A la hora de valorar la droga de ingreso a UCI se puede extraer que, 32 pacientes recibieron de inicio morfina como analgésico de primera elección. La dosis pico máxima diaria de ingreso de morfina fue de 40mcg/kg/h, siendo indicada en 28/32 pacientes. Comparando dicha dosis de inicio con lo descrito por Daverio et al, la mediana de dosis utilizada inicial de morfina fue de 10 mcg/kg/h (rango 10 –20). De lo cual se podría inferir que, nuestros pacientes inician con dosis máxima diaria más altas que lo reportado por dicho estudio, sin embargo, hay que tomar en cuenta que lo reportado por Daveiro et al, tiene un rango dosis de inicio dosis más amplio que el de nuestro estudio y es por esta razón que nuestra población se reporta en valores de media lo que dificulta una comparación directa.

Durante la estancia en UCI, 19 pacientes permanecieron con infusión de morfina. En este grupo, la dosis pico diaria máxima más frecuente fue 40 mcg/kg/h en 12 pacientes, seguida de 60 mcg/kg/h en 7 pacientes. Daverio et al. describen una mediana de dosis máxima de 50 mcg/kg/h (rango 40–100), lo cual es comparable a nuestros valores. Esto permite interpretar que, a pesar de iniciar con dosis máximas diarias relativamente altas, si el paciente se mantiene con morfina y no desarrolla tolerancia, es más probable que permanezca con dosis de 40 mcg/kg/h, sin requerir incrementos adicionales.

Los días de morfina en infusión fue de media 4.9 (3.7 – 6.1) y de días de infusión hasta inicio de destete de 5 (3.7 – 6.3) Considerando exclusivamente la duración de la infusión, estos pacientes presentan un factor de riesgo relevante para desarrollar SA, dado que la bibliografía señala que una InfC  $\geq 5$  días constituye un umbral crítico para aumentar el riesgo de abstinencia (2,3,14,15,26). En ausencia de un esquema

de destete, estos pacientes deberían ser vigilados estrechamente por la posibilidad de desarrollar SAI (3,2,14, 15, 26).

Una limitación importante de nuestro estudio es la imposibilidad de analizar la dosis total acumulativa (mg/kg), entendida como la suma de la infusión continua en 24 horas más los bolos diarios, lo que restringe la comparación directa con otros estudios y limita la evaluación precisa del riesgo y la posibilidad de comparación con otros estudios (2,3).

En el caso de los pacientes que recibieron fentanilo como fármaco de elección al momento de ingresar a UCI (n= 25), la dosis pico diaria máxima fue 5 mcg/kg/h para un 64% de los pacientes ingresados, seguido de un 32% con dosis de ingreso de 7.5 mcg/kg/h. Comparando dicha dosis de inicio con lo descrito por Daverio et al. reportan una mediana de dosis inicial de 1 mcg/kg/h (rango 1–2), por lo que en nuestra cohorte se observa un uso inicial de dosis notablemente más altas. Esta diferencia puede relacionarse con la ausencia de monitorización sistemática de sedación y confort mediante escalas objetivas durante la intubación, lo que podría llevar a un ajuste más subjetivo de las dosis (3,6,8).

Durante la estancia en UCI, 38 pacientes utilizaron fentanilo, ya sea desde su ingreso o por cambio de fármaco por tolerancia farmacológica. La dosis pico máxima diaria de infusión durante la estancia en UCI fue en igual número de pacientes con un valor de 7.5 mcg/kg/h y 10 mcg/kg/h para un 36% (14) respectivamente y un 26% (10) para la dosis de 5 mcg/kg/h. En comparación, Daverio et al. describen una mediana de dosis pico de 5 mcg/kg/h (rango 4–7,5); Da Silva et al. reportan 3 mcg/kg/h (rango 2–4), y Fernández et al. informan 3,4 mcg/kg/h, todas inferiores a las observadas en

nuestro estudio. Esto sugiere que nuestra población estuvo expuesta a dosis pico de fentanilo considerablemente mayores que las descritas en la literatura, sin que se haya podido esclarecer con exactitud los motivos clínicos subyacentes a estos requerimientos. Una vez más, la falta de monitorización objetiva de la sedación y el confort podría haber contribuido a esta variabilidad (3,6,8).

El tiempo de InfC de fentanilo hasta suspender tuvo una media en días de 6.6 con un rango de 4.2 – 9 días. Si nos referimos a los días de ventilación de los pacientes que recibieron fentanilo la media en días fue de 7.5 (5.4 – 9.6) días. Cabe resaltar que la variable de días de ventilación tiene una media de días mayor en comparación con la media de días totales de infusión de fentanilo hasta suspender ya que hay pacientes que requirieron cambio de morfina a fentanilo días después de ser intubados; esto secundario a tolerancia.

En cuanto a los sedantes, el 100 % de los pacientes recibió midazolam desde el ingreso y lo mantuvo durante toda la estancia en UCI (57/57). La dosis pico diaria máxima más frecuente fue 6 mcg/kg/min (0,36 mg/kg/h) en el 53 % de los pacientes, seguida de 4 mcg/kg/min (0,24 mg/kg/h) en el 42 %. Estas dosis son muy similares a las reportadas en la literatura: Daverio et al. describen una mediana de 0,3 mg/kg/h (rango 0,25–0,5) y Fernández et al. reportan una media de 0,29 mg/kg/h.

Amigoni et al. (2014) realizaron un estudio prospectivo observacional (n=60) en el que describen que los pacientes con WAT-1 >3 habían estado expuestos a una media de 0,2 mg/kg/h de midazolam, con una incidencia de SAI del 37 %. Extrapolando estos datos, es posible que los pacientes de nuestra cohorte,

expuestos a dosis pico diarias de 0,36 mg/kg/h, presenten un riesgo todavía mayor de desarrollar SAI.

El tiempo de InfC de midazolam hasta suspender tuvo una media en días de 6.8 días, la media de los días de ventilación fue de 6.6 y la media en días desde el inicio de la infusión InfC de midazolam hasta iniciar el esquema fue de una media de 6.6 días.

A la hora de comparar las variables de fármacos y SAI, los resultados obtenidos del análisis estadístico arrojaron que solamente 3 pacientes con infusión de morfina durante la estancia en UCI desarrollaron SAI obteniéndose un valor  $p = 0.67$ . A pesar de ser este resultado, estadísticamente no significativo, se podría considerar que la morfina no es un factor de riesgo para el desarrollo de SAI en nuestra población. Este resultado puede ser respaldado por lo descrito en el estudio observacional multicéntrico prospectivo realizado por Amigoni et al, 2017, donde se reporta que los pacientes que utilizaron la morfina tuvieron un 83% menos riesgo de desarrollar SA en comparación con el fentanilo con un valor  $p = 0.003$ .

En el grupo de pacientes con InfC de fentanilo ( $n=38$ ), 19 desarrollaron SAI. Estos pacientes estuvieron expuestos, en promedio, a 2,2 días más de infusión que los que no desarrollaron SAI, con una diferencia de medias de -2,2 días (IC 95 % -3,6 a -0,8) y un valor de  $p=0,0038$ , estadísticamente significativo. Fisher et al. describen una correlación entre la duración de la exposición a opioides y la severidad del SAI, e indican que el uso de fentanilo por más de 5 días aumenta el riesgo de abstinencia. En su estudio, la mediana de duración de exposición a opiáceos fue de 8 días (IQR 5–15,5). Asimismo, Dokken et al. (2021) reportan que el uso de fentanilo como

primera línea analgésica se asocia con mayor riesgo de desarrollar SAI, de mayor severidad y duración.

Los pacientes que previamente estuvieron expuestos a fentanilo y que desarrollaron SAI y, a pesar del esquema de destete son aquellos pacientes que tuvieron hasta 2.4 días más de InfC en comparación con los que no desarrollaron SAI (media de -2.4 (95% IC, -1.5 a 0.22) y una p de 0.023). Estos resultados son congruentes con lo descrito por Fisher et al. y Dokken et al., reforzando la asociación entre mayor duración de InfC de fentanilo y el riesgo de SAI.

En relación con el midazolam, de los 57 pacientes que lo recibieron, 20 desarrollaron SAI. Estos pacientes estuvieron expuestos hasta 2,9 días más de InfC en comparación con aquellos sin SA, con una diferencia de medias de -2,9 días (IC 95 % -4,6 a -1,3) y un valor de  $p=0,0010$ , también estadísticamente significativo. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Fernández et al., quienes, mediante regresión logística, identifican el tiempo de infusión de midazolam como el mejor predictor de aparición de SAI.

Antes de continuar con la discusión de los resultados multivariados, se hace un recordatorio de los tres grupos realizados según el desarrollo o no de SAI, 1) con SAI, 2) sin abstinencia y 3) "riesgo de SAI"

De esta clasificación, se obtuvo que el 39% entraron en el grupo de "síndrome de abstinencia", el 37% para el grupo de "riesgo de SAI" y un 24% de los pacientes se catalogó como "sin abstinencia" por no presentar sintomatología de SAI aún sin estar bajo un esquema de destete de OPI/BZD.

En términos generales, esto implica una incidencia de SAI del 39 %. Comparado con estudios latinoamericanos, Da Silva et al. (2016) reportan una incidencia del 22,6 % en niños expuestos a más de 3 días de InfC de fentanilo y midazolam, mientras que Burastero et al. (2017) describen una incidencia del 18 % en niños críticamente enfermos. La mayor incidencia en nuestra cohorte podría relacionarse con las dosis más elevadas y la mayor duración de exposición a OPI/BZD,

De la población con diagnóstico de síndrome de abstinencia (n=22), los resultados más importantes fueron los siguientes, la mediana de edad fue de 12 meses (IQR = 7 – 15), similar a lo documentado por Best et al, 2017, que reporta una mediana de edad de 13 meses. La media total de días de ventilación mecánica en UCI fue de 6 días (5 – 9), La media de días de ventilación mecánica fue de 6 días (IQR 5–9), inferior a los 22 días reportados por Amigoni et al. en pacientes con SAI, aunque nuestros pacientes cumplieron el criterio de >5 días de VM, reconocido como factor de riesgo de SAI (3,5,6,24).

Como se mencionó previamente solo 3 pacientes con morfina desarrollaron SAI, siendo similar a lo reportado por Amigoni et al, 2017. De igual forma como se discutió previamente el fentanilo, fue el opiáceo con mayor prevalencia en los pacientes con SAI (n = 19) y siendo la dosis pico diaria máxima de 10mcg/kg/h la dosis de mayor administración entre los pacientes que desarrollaron SAI (9 pacientes), seguida de 7,5 mcg/kg/h, siendo estas dosis mucho mayores a la reportada en el estudio de Da Silva et al, donde la población que tuvo SAI recibió una dosis pico diaria máxima de 4mcg/kg/h, con un valor de  $p= 0.001$ . Esto refuerza la interpretación de que nuestros pacientes estuvieron expuestos a dosis más elevadas de fentanilo, aumentando la probabilidad de desarrollar SAI.

En cuanto al midazolam, la dosis máxima diaria de 6 mcg/kg/min (0,36 mg/kg/h), utilizada en el 53 % de los pacientes con SAI, y la media de 8 días, se asemejaron a lo reportado por la literatura internacional como lo descrito por Daverio et al, la mediana de dosis utilizada inicial de midazolam fue de 0.3 mg/kg/h (mínimo de 0.25 – máximo .5) y Fernández et al, reportó 0.29 mg/kg/h como media.

Si es de suma importancia mencionar que nuestro estudio no cuantificó la dosis acumulativa diaria de ninguno de los tres fármacos, por lo que el riesgo puede ser mayor si se contara dicha información. La falta de registro sistemático de los bolos adicionales de sedación tanto en expediente físico como electrónico constituye una limitación importante que dificulta el cálculo preciso de la dosis acumulativa.

Del grupo de pacientes sin SAI, (n=14) la mediana de edad fue de 19 meses (IQR 11 – 38). Siendo muy similar al estudio de Best et al, 2017. La media total de días de ventilación mecánica en UCI fue de 4 días (IQR 3 – 5). Comparándolo con lo reportado por Amigoni et al, 2017, una media de días de ventilación de 13.8 días en los pacientes sin SAI. La mayoría recibió de opiáceo en infusión con morfina 9/14 y para fentanilo 5 pacientes. Siendo congruente con descrito por Amigoni et al, que refiere que es hasta 83% menos probable de desarrollar SAI si se usa morfina en lugar de fentanilo.

La dosis máxima diaria de midazolam más frecuente en los pacientes sin SAI fue 4 mcg/kg/min (0,24 mg/kg/h). Da Silva et al. reportan que dosis  $\geq 0,35$  mg/kg/h se asocian con mayor riesgo de SAI, por lo que resultaría coherente que una dosis más baja, como la observada en nuestro grupo sin SAI, se asocie con menor riesgo.

El tercer grupo, “riesgo de SAI” (n=21), se analizó por separado por tratarse de una población con múltiples factores de riesgo, los resultados más importantes por lo que se les considero como población de riesgo fueron: predominio de uso de fentanilo como analgésico, dosis pico máximo de fentanilo de 10 mcg/kg/h y con media de 6 días de infusión fentanilo; dosis pico de midazolam de 6 mcg/kg/min (0.34 mg/kg/h) y la media de días de exposición a midazolam de 6 días y por último se obtuvo una media de días de ventilación de 5 días. Estos pacientes al tener factores de riesgo según el protocolo institucional, se les inicio del esquema de destete de opiáceos y benzodiazepinas y durante la vigilancia en UCI no presentaron clínica de SAI.

Hay un factor de importancia que puede ser el causal de la razón por la cual no se les documento sintomatología de SA, esto podría deberse a que la mayoría de estos pacientes tuvieron una estancia promedio de UCI post extubación de 24 horas por lo que no se dio el seguimiento adecuado para esta población de riesgo y no se pudo analizar las primeras 72 horas del destete las cuales son las horas más críticas y de mayor riesgo de desarrollo de síntomas. (3,14,15,23,24,26). Abdouni et al. presentan un grupo poblacional comparable, catalogado como pacientes con dependencia iatrogénica a opioides (IOD) que recibieron un esquema protocolizado de destete con metadona y no requirieron bolos adicionales de rescate, interpretándose como ausencia de SAI clínicamente relevante. Al igual que en nuestro hospital, dicho estudio incluía la transición de fentanilo en InfC a metadona intermitente cuando se anticipaba la extubación en <24–48 horas. Los autores concluyen que un destete estructurado con metadona, dentro de una guía institucional, se asocia a menor duración del destete, menor necesidad de bolos adicionales, reducción de la dosis acumulada de fentanilo y mejor control de la abstinencia, enfatizando la importancia

de identificar a los pacientes en riesgo, realizar la transición programada y evitar la suspensión abrupta.

Del total de los pacientes con destete de opiáceos, a 44 se les inicio metadona IV y solamente a 3 se les inicio morfina IV. Con respecto a las benzodiazepinas de los 39 pacientes con destete, el 100% recibió clonazepam VO como fármaco horario, la elección de clonazepam se basa en la no disponibilidad de Lorazepam a nivel institucional. Aunque existen reportes aislados y revisiones que mencionan clonazepam VO como opción de rescate o mantenimiento en el SAI, la mayor parte de los protocolos de UCIP priorizan lorazepam VO como benzodiazepina de transición, por su farmacocinética más predecible, menor riesgo de acumulación y la evidencia específica de sustitución de midazolam IV por lorazepam VO en el destete de sedación (37,38).

Dentro de las causas de permanencia en la UCI posterior a la extubación, el principal motivo de estancia posterior a la extubación fue el deterioro ventilatorio con un 53% de los pacientes (30/57), seguido de vigilancia post extubación con un 39% (22/57) y en tercer lugar síndrome de abstinencia con un 7% (4/57). (Tabla 9). Sin embargo, cabe resaltar que los pacientes pueden haber desarrollado más de una causa de estancia en UCI al mismo tiempo. Se debe tomar en cuenta que para esta variable solo se toma la principal causa de permanencia en UCI como lo indicado en la nota de evolución del paciente. Posteriormente se analiza otra variable donde se valora del total de la población cuáles pacientes desarrollaron abstinencia, sin contar si fue o no el principal motivo de permanencia en UCI.

La monitorización del SAI se realizó exclusivamente con la escala WAT-1. De los pacientes con InfC de morfina, solo uno presentó WAT-1 >3 en las primeras 24–48 horas. En el caso del fentanilo, 18 pacientes tuvieron WAT-1 >3 en las primeras 24 horas y 10 lo mantuvieron a las 48 horas. Entre aquellos con InfC de midazolam, 15 pacientes presentaron WAT-1 >3.

Esta monitorización es de suma importancia ya que como lo menciona Franck et al., 2012, quienes realizan un estudio prospectivo multicéntrico de validación de la herramienta WAT-1, demuestra que dicha escala tiene buena fiabilidad entre las personas que la aplican con una sensibilidad y especificidad adecuadas para detectar SAI clínicamente significativo. Amigoni et al, en el 2017, realizó un Estudio multicéntrico sobre uso rutinario de WAT-1 en UCIP italianas. Confirma la utilidad práctica del WAT-1 y su factibilidad en el día a día (frecuencia de valoración, adherencia) validando lo ya mencionado por Franck y a su vez demostrando su validez durante el tiempo.

La importancia de esta monitorización ha sido ampliamente respaldada. Franck et al. (2012), en un estudio prospectivo multicéntrico, demostraron que el WAT-1 posee buena fiabilidad interobservador, con sensibilidad y especificidad adecuadas para detectar SA clínicamente significativo. Amigoni et al. (2017) confirmaron su utilidad y factibilidad en la práctica rutinaria, validando su implementación en UCIP de distintos contextos.

Hay que tomar en cuenta que las escalas de WAT – 1 documentadas en el expediente clínico de los pacientes fueron realizadas por el personal de enfermería de UCI, sin embargo, dichas escalas no tenían un horario establecido y más bien, se

aplicaban cuando se tiene sospecha clínica de síntomas de SAI o por indicación médica. Desde el 2020, el personal de enfermería fue instruido sobre la realización de dicha escala. Otro factor importante por mencionar es que, el personal de enfermería de nuestra Unidad, en promedio tiene 2 pacientes por enfermera y en ocasiones hasta 3 pacientes por una enfermera por lo que la sobrecarga laboral puede haber sido un factor que haya provocado una menor posibilidad de aplicación rutinaria de la escala.

Por último, la implementación del protocolo de destete de OPI/BZD en nuestra unidad (vigente desde 2020) representa un avance relevante; sin embargo, persisten desafíos en la adherencia. Entre los puntos de mejora se encuentran: el no descenso sistemático de la infusión tras iniciar el fármaco horario (metadona o clonazepam), el retraso en el inicio del destete en algunos pacientes de alto riesgo según el juicio clínico e incluso, la suspensión tanto de la InfC como el esquema de destete hasta asegurar la extubación del menor con la finalidad de evitar una sobre sedación del paciente y tener como resultado un retraso en la extubación o una extubación fallida. Al no contar con datos pre-implementación, no es posible cuantificar el impacto real del protocolo en la incidencia de SAI en nuestra unidad.

No obstante, la evidencia internacional respalda la utilidad de los protocolos. Dokken et al. (2023) demostraron que la implementación de un algoritmo de destete en pacientes con  $\geq 5$  días de exposición a OPI/BZD redujo la incidencia de SAI de 95 % a 52,5 %. De forma similar, Tiacharoen et al. (2020), en un ensayo clínico aleatorizado, encontraron que un destete protocolizado se asoció con menos días con síntomas de abstinencia, menor uso de morfina de rescate y reducción de la estancia en UCI.

Estos hallazgos apoyan la recomendación de utilizar protocolos estructurados de destete de OPI/BZD para reducir la frecuencia y severidad del SAI en poblaciones de alto riesgo (2,3,22,31,32,34).

## CONCLUSIONES

La incidencia de síndrome de abstinencia iatrogénico (SAI) en la Unidad de cuidados intensivos del HNN fue del 39%, lo cual confirma que el SAI es una complicación frecuente en pacientes pediátricos críticamente enfermos expuestos a infusión continua de opioides y benzodiazepinas en nuestro servicio. Esta incidencia es mayor a la reportada en estudios latinoamericanos previos, lo que resalta la magnitud del problema en esta unidad. Cabe resaltar, que esta incidencia puede ser incluso mayor a los resultados obtenidos debido a las siguientes razones: la primera es el corto tiempo de seguimiento que se le dio a los pacientes catalogados como pacientes de riesgo de síndrome de abstinencia, donde en su mayoría no se les dio un seguimiento en las primeras 72 horas de más riesgo de desarrollo de síntomas, en segundo lugar, el tamaño de la muestra obtenida ya que hubo un número importante de pacientes excluidos con riesgo alto de desarrollar síndrome de abstinencia, como lo son los pacientes excluidos por el uso de dexmedetomidina para control del SAI severos (n=39) y los pacientes excluidos por el uso de fármacos extra (n=13) (Propofol, ketamina, diazepam, fenobarbital) para lograr el efecto deseado de Sedoanalgesia.

De los resultados más llamativos de nuestro estudio, la duración de la infusión continua de fentanilo y midazolam fue el factor de riesgo más importante y consistentemente asociado al desarrollo de SAI, para una mediana de días de infusión de 7 días para fentanilo ( $p=0.002$ ) y una mediana de 8 días para midazolam ( $p<0.001$ ). Esta asociación fue estadísticamente significativa convirtiéndose en uno de los predictores más sólidos dentro del análisis multivariado. Esto coincide con la literatura internacional, especialmente con los hallazgos de Fernández, Fisher, Dokken y Amigoni.

El fentanilo mostró una relación más clara con el desarrollo de SAI en comparación con la morfina. Los pacientes que utilizaron morfina como opioide principal no mostraron asociación significativa con SAI ( $p = 0.67$ ). En cambio, los pacientes con fentanilo tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar SAI tanto antes como después del inicio del esquema de destete. Esto respalda lo publicado por estudios previos que describen al fentanilo como un opioide de mayor riesgo para abstinencia por su potencia, farmacocinética y más rápida inducción de tolerancia.

La duración total de la ventilación mecánica y de la estancia en UCI fue mayor en los pacientes que desarrollaron SAI. Los niños con SAI requirieron hasta 2 días más de ventilación mecánica ( $p = 0.006$ ) y hasta 4 días más de estancia total en UCI ( $p = 0.002$ ). Ambos resultados fueron estadísticamente significativos, demostrando el impacto clínico directo del SAI en el pronóstico y recuperación de los pacientes. Esto coincide lo reportado por Best y Amigoni, donde se relacionan SAI con mayor morbilidad y prolongación del soporte ventilatorio.

El 37% de los pacientes se clasificaron como “riesgo de SAI”, recibiendo esquemas de destete pese a no documentar WAT-1 alteradas. Esto demuestra la eficacia del protocolo institucional para identificar precozmente a los pacientes de riesgo, evitando que desarrollen abstinencia clínicamente franca. La existencia de este grupo intermedio confirma que el protocolo funciona como una medida preventiva y se puede respaldar con los hallazgos de los estudios realizados por Abdouni, Dokken y Tiacharoen.

El 24% de los pacientes no desarrolló abstinencia ni requirió destete farmacológico, lo que sugiere que la duración de exposición y las dosis máximas diarias en estos casos estuvieron por debajo de los umbrales considerados de riesgo en la literatura.

El protocolo de destete del HNN basado en metadona (para OPI) y clonazepam (para BZD) fue ampliamente utilizado (86% de los casos) y se mostró operativo y aplicable en la práctica clínica real. La conversión a metadona IV resultó ser el esquema más consistente, similar a lo expuesto en guías internacionales donde recomiendan el uso de metadona para pacientes expuestos a infusiones prolongadas de morfina y fentanilo. Sin embargo, se identificó que algunos pacientes recibieron morfina IV como terapia de destete, lo cual se sale del protocolo y sugiere necesidad de reforzar la adherencia institucional.

Las dosis máximas diarias de opioides, particularmente fentanilo, fueron notablemente más altas que las reportadas en estudios internacionales (10mcg/kg/h vs 5mcg/kg/h (2 – 7.5)). Esta diferencia podría contribuir al porcentaje de SAI observado. Aún más importante y ante dicha problemática, se logra identificar necesidad de implementar una monitorización objetiva y mucho más estricta de la Sedoanalgesia durante la ventilación mecánica e infusión continua de OPI/BZD por medio de la utilización más regular de las escalas COMFORT y/o RASS. Esto con el fin de evitar un estado clínico de sobre-sedación y/o dosis innecesariamente elevadas de dichos fármacos.

También se evidencia que en nuestra unidad se tiene bien establecido el uso de escalas de seguimiento en todo paciente con sospecha de SIA o con riesgo de desarrollarla. Sin embargo, el uso exclusivo de la escala WAT-1 limita la

diferenciación entre abstinencia por opioides y benzodiazepinas, dado que esta escala no permite discriminación entre ambas. La inclusión de la escala SOS podría ser otra herramienta de gran utilidad para fortalecer la capacidad diagnóstica y mejorar la detección del SAI.

El estudio refuerza la importancia de contar con protocolos estructurados y de aplicar escalas validadas para prevenir, identificar y tratar precozmente el SAI. Al no contar con la posibilidad de poder analizar la población pre y post inicio del protocolo de destete es difícil saber realmente si la incidencia de abstinencia mejoró con esta nueva práctica. Sin embargo, este estudio nos demuestra la necesidad de continuar fortaleciendo la educación del personal y de promover estrategias complementarias: optimización de analgesia con el uso de otros fármacos como los AINES/Acetaminofén, promover las medidas no farmacológicas y asegurar una adecuada higiene del sueño.

## **LIMITACIONES Y SEGOS**

La principal limitación de nuestro estudio fue la exclusión de pacientes, principalmente secundario al uso de fármacos como Dexmedetomidina, fenobarbital, ketamina, diazepam, repercutiendo en el tamaño de la muestra y pudiendo haber influido en un subregistro del diagnóstico de SAI, más aún, cuando el motivo de uso de estos fármacos se da como parte de las estrategias terapéuticas para un adecuado estado de sedoanalgesia o control del SA, siendo esto un importante factor de riesgo para el desarrollo del SAI.

Otra limitante importante para el análisis de datos fue el no recopilar información sobre la dosis acumulativa diaria de cada fármaco ya que está demostrado que es de las principales más documentadas y estudiadas en la literatura internacional con respecto al SAI.

Además, la falta de documentación de bolos extra de sedación sesga la totalidad de la dosis recibida.

La falta de seguimiento con escalas de sedación y confort general una valoración subjetiva de la necesidad de dosis extra de sedación/analgesia y afecta indirectamente el diagnóstico de tolerancia farmacológica.

Otra limitación del estudio se da al momento de no poderse analizar el uso de escalas de WAT – 1 al momento del inicio del destete y previo a la extubación/suspensión de la infusión. Ya que desde este momento se puede iniciar la documentación de datos clínicos de SAI. Ante esto, se puede dar un sub diagnóstico de SAI e influenciando en el valor de la incidencia de esta patología en nuestra unidad.

Por último, el tiempo de seguimiento de los pacientes posterior al inicio del esquema de destete y suspensión pudo haber sido otro factor que provocara un subregistro del SAI principalmente en la población de riesgo ya que como bien se mencionó previamente, la sintomatología de SA se puede presentar hasta 72 horas después de la suspensión del fármaco. Aunado a esto, la falta de recolección de información posterior al traslado de UCI y la durante la estancia hospitalaria completa puede haber dejado por fuera un número no despreciable de pacientes que sí presentaron clínica de SAI a pesar de tener un esquema de destete de OPI/BZD.

## RECOMENDACIONES

- Impulsar nuevos estudios que abarquen la totalidad de los pacientes que estuvieron expuestos a infusión continua de OPI/BZD ingresados en nuestra unidad; independiente de si, el paciente recibió más de 3 fármacos para una adecuada sedoanalgesia durante el periodo de ventilación mecánica.
- Incentivar nuevos estudios que analicen la población que utilizó, además del destete de OPI/BZD, la Dexmedetomidina como parte del control de los síntomas de SAI, y con esto analizar la incidencia de SAI es aún mayor y cuanto fue la incidencia de SAI en los pacientes que se asoció a dicho fármaco para control del SA de difícil manejo.
- Estimular al personal a realizar un adecuado registro referente al uso de dosis extra de fármacos tanto durante el periodo de ventilación mecánica como durante el seguimiento del destete de OPI/BZD.
- Implementar de una forma más estricta el uso de escalas de CONFORT O RASS para realizar un abordaje más objetivo de la adecuada sedoanalgesia durante la ventilación, esto con el fin de tener un valor objetivo sobre si realmente nuestros pacientes necesitan de dosis más altas de infusión y/o bolos de fármacos sedantes o analgésicos para la meta terapéutica individual.
- Ser más estricto con el seguimiento del protocolo institucional de destete de OPI/BZD principalmente con el descenso de la infusión continua una vez iniciado el esquema de destete para así disminuir el tiempo de exposición y dosis de OPI/BZD.

- Brindar un seguimiento cercano de los pacientes de riesgo, con o sin diagnóstico de SAI, durante el tiempo destete, por medio de la implementación estricta, y con horarios establecidos de evaluación de escalas de síndrome de abstinencia (WAT -1 / SOPHIA) tanto durante la estancia en UCI como posterior al traslado a salón.
- Categorizar a la población atendida en la UCI según los factores de riesgo para el desarrollo de SAI incluso desde el inicio presentes desde el ingreso a UCI. Por ejemplo: edad de ingreso, fármacos utilizados y tiempo de exposición, dosis de inicio, entre otras.
- Como parte de las propuestas de este estudio, se anexa un plan piloto de tabla de monitorización de sedoanalgesia, basada en la tabla de monitorización utilizada en la UCI pediátrica del Hospital Gregorio Marañón (36). Con el fin de poder llevar un control más estricto y seguro de las escalas de seguimiento/ número de bolos de rescate.
- Incentivar la educación y entrenamiento del delirio como parte de las complicaciones que pueden presentar los pacientes ingresados a UCI y que estuvieron expuestos a OPI/BZD en infusión continua.
- Motivar la utilización de las medidas no farmacológicas como parte de la estrategia de prevención del desarrollo de SIA.

## ANEXOS 1. ANEXO DE TABLAS

**Tabla 1.** Fármacos analgésicos y sedantes más comúnmente utilizados en UCI pediátrica y la recomendación de dosis terapéuticas.

| Fármaco                 | Mecanismo acción  | Dosis         |                | Inicio / vida media                   | Efectos adversos.  |
|-------------------------|---|---------------|----------------|---------------------------------------|--|
|                         |   | Bolo          | continuo       |                                       |  |
| Fentanilo / opiáceo     | <p>Estimula receptores mu, Kappa y delta, a nivel de SNC y periférico.</p> <p>100-200 veces más potente que morfina.</p> <p>Efecto analgésico, sedante, anestésico.</p> | 1-5 mcg/kg    | 1-5 mcg/kg/h   | <p>I: 1-2 min.</p> <p>VM: 1-4h</p>    | <p>-Menor efecto cardiovascular. Baja el GC.</p> <p>-Disminuye RVS y RVP a dosis altas.</p> <p>-Muy lipofílico, alta tolerancia.</p> <p>-Espasmos laríngeo espasmo, tórax rígido.</p> <p>-Delirium.</p> <p>-Íleo, constipación, náuseas, vomito, retención aguda de orina (RAO).</p> |
| Remifentanilo / opiáceo | Agonista selectivo de receptores mu. Inicio rápido y corta duración   | 0.5-1 mcg/kg  | 5-10 mcg/kg/h  | <p>I: 1-3 min.</p> <p>VM: 3-10min</p> | -Igual que fentanilo, pero mayor bradicardia e hipotensión.  |
| Morfina / opiáceo       | Estimula receptores mu, delta kappa en SNC y periférico.  | 0.5-0.7 mg/kg | 20-40 mcg/kg/h | <p>I: 5-10 min.</p> <p>VM: 3-5 h</p>  | <p>-RAO, náuseas, vomito, prurito, constipación.</p> <p>-Hipotensión, bradicardia.</p> <p>-Acumula metabolitos en IRA.</p> <p>-Libera histaminas.</p>  |

|                              |  |                          |                   |                                    |  |
|------------------------------|--|--------------------------|-------------------|------------------------------------|--|
|                              |  |                          |                   |                                    |  |
| Midazolam/<br>benzodiazepina | Agonista GABA.<br>Aumenta la apertura<br>de los canales de Cl.<br><br>-Hipnótico, sedante,<br>ansiolítico, amnésico.   | 0.2- mg/kg               | 2-4<br>mcg/kg/h   | I: 1-2 min.<br>VM: 1-4h            | -NO analgésico.<br>-<br>Anticonvulsivante.<br>-Hipotensión,<br>bradicardia,<br>depresión<br>respiratoria,<br>ataxia.<br>-Delirium.<br>-Miopatía.   |
| Diazepam/<br>benzodiazepina  | Agonista efecto<br>GABA.<br><br>Sedante, hipnótico y<br>anticonvulsivante.   | 0.05-0.1mg/kg            | N/A               | I: 30-60 seg<br>VM:20-120<br>horas | -Mayor depresor<br>cardiovascular y<br>respiratorio.<br>Cuidado en<br>pacientes con<br>inestabilidad<br>hemodinámica.  |
| Lorazepam.                   | Agonista efecto<br>GABA.   |                          | N/A               | Vm: 12-15h                         | -Sedación<br>prolongada.<br>-Menos<br>hipotensión.<br>-Útil para SA.   |
|                              |  |                          |                   |                                    |  |
| Dexmedetomidina              | Agonista selectivo<br>alfa2.<br><br>Induce sueño al<br>disminuir actividad de<br>neuronas NA en el<br>lucus coeruleus. | 0.5-1 mcg/kg<br>en 10min | 0.2-1<br>mcg/kg/h | I: 15-20 min.<br>VM: 3-4h          | -Sedación<br>consiente,<br>ansiolítico,<br>analgésico.<br>-Disminuye riesgo<br>de delirium.<br>-Regula sueño.<br>-Disminuye<br>necesidad de<br>dosis altas de<br>OPI y BZD.<br>-Bradycardia<br>(disminución<br>actividad |

|                          |   |           |                                     |   |   |
|--------------------------|---|-----------|-------------------------------------|---|---|
|                          |   |           |                                     |   | simpática), hipotensión.<br>-Contraindicada en bloqueo AV.  |
| Propofol/                | Hipnótico, sedante que interacción con receptores GABA (receptor inhibitorio).<br><br>-Propiedades anticonvulsivantes.<br>-Metaboliza en hígado y elimina en riñón.<br>-Sedación corto plazo, despertar rápido. | 1-3mg/kg  | 1-4 mg/kg/h. máximo a 8-12 mg/kg/h. | I: 15-45 seg. Rápida recuperación al s/s.<br>VM: 30-60 min. | -Hipotensión al pasar rápido.<br>-Vasodilatación y depresión de la contractilidad miocárdica.<br>Favorece la actividad parasimpática vs la simpática.<br>-Depresión respiratorio, bradicardia, arritmias, prolongación del QT, ritmo nodal.<br>-Disminuye el consumo cerebral de oxígeno (O <sub>2</sub> ) y presión intracraneal (PIC).<br>-Puede producir depresión respiratoria y apnea a dosis altas.<br>-En infusión: acidosis metabólica, hipertrigliceridemia, shock cardiogénico. |
| Ketamina/<br>anestésico. | Agonista NMDA.<br>Actúa sobre receptores de opioides y  | 1-2 mg/kg | 1-3 (5-10) mcg/kg/m                 | I: 40 seg<br>VM: 2-3h                                       | -Libera catecolaminas.<br>-Estabilidad hemodinámica   |

|                           |  |               |                |  |  |
|---------------------------|--|---------------|----------------|--|--|
|                           | <p>monoamino<br/>energicos.</p> <p>Inhibe los r<br/>muscarínicos.</p> <p>Promueve la<br/>transmisión<br/>GABAergica, no<br/>sobre los receptores.</p> <p>Anestésico<br/>disociativo, sedación<br/>y alta potencia<br/>analgésica. Evita<br/>dolor neuropático.</p> |               |                |  | <p>(aumenta PA,<br/>cronotrópico. +).</p> <p>-Actividad<br/>simpática,<br/>aumenta FR, PA,<br/>consumo de O2.</p> <p>-Vasodilatación<br/>cerebral, aumento<br/>de PIC teórico.</p> <p>-Broncodilata.<br/>Preserva reflejos<br/>de VR.</p> <p>-Sialorrea,<br/>laringoespasma.</p> <p>-Alucinaciones<br/>severas.</p> <p>*pte críticos<br/>hipotensión y<br/>depresión<br/>miocárdica<br/>contráctil por<br/>depleción de<br/>catecolaminas.</p> |
| Etomidato/<br>anestésico. | <p>Hipnótico y sedante,<br/>actúa sobre<br/>receptores GABA.</p> <p>NO analgésico.</p>   | 0,1-0,4 mg/kg | 10mcg<br>/kg/m | <p>I: 5-30 seg.</p> <p>VM: 5-<br/>20min.</p> | <p>-Pocos efectos<br/>hemodinámicos,<br/>por lo que se<br/>recomienda para<br/>pacientes<br/>cardiópatas.</p> <p>-Disminuye el<br/>consumo de O2,<br/>cierto efecto<br/>sobre perfusión<br/>coronaria.</p> <p>-Disminuye PIC<br/>por<br/>vasoconstricción<br/>cerebral (FSC<br/>bajo), efecto<br/>anticonvulsivante.</p> <p>-Suprime eje<br/>adrenocortical.</p>   |

|                             |   |                    |     |   |  |
|-----------------------------|---|--------------------|-----|---|--|
|                             |   |                    |     |   |  |
| Hidrato cloral.             | Sedante, no analgésico.<br>No se sabe mecanismo de acción.  | N/A                | N/A | I: 20 – 30min de ingerido<br>VM: 8-12h                          | -Metabolismo hepático y renal, se acumulan los metabolitos activos en pacientes con disfunción.<br><br>-Se relaciona con arritmias ventriculares con tx con antidepresivos.<br><br>-Hipotensión con dosis altas. |
| Ibuprofeno / AINE           | Inhibición COX 1 y 2, regulan la producción de prostaglandinas y tromboxano a partir del ácido araquidónico.                                  | 10mg/kg/dosis.     |     | I: 25 min.<br>Duración: 4h                                      | -Evitar pacientes con lesión renal.<br><br>-Evitar pacientes con riesgo de sangrado GI.  |
| Acetaminofen / paracetamol. | Inhibe COX 1, 2,3 actúa sobre endocannabinoides y serotoninérgicos, inhibe canales de Ca.<br><br>Actúa sobre L-arginina en la síntesis de NO. | 10 - 15mg/kg/dosis |     | I: 5-10 min (IV).<br>I: 30-60 min (O).<br><br>Duración: 4 - 6h. | -Náuseas, vomito, dolor abdominal.<br><br>-Toxicidad hepática en sobredosis o en pacientes con lesión hepática previa.   |
| Metamizol / AINE            | Inhibidor COX.<br>Inhibe síntesis de prostaglandinas.   | 10 mg/kg           |     | I: 5-10 min.<br>Duración: 4-6 h<br>VM: 6-8h.                    | -RAO, náuseas, vomito, prurito, constipación.<br><br>-Hipotensión, bradicardia.<br><br>-Acumula metabolitos en insuficiencia renal aguda (IRA).<br><br>-Libera histaminas.                                       |

|                    |  |                 |  |  |  |
|--------------------|--|-----------------|--|--|--|
|                    |  |                 |  |  | -Uso prolongado, efecto sobre plaquetas y médula ósea (MO) (aplasia)   |
| Diclofenaco / AINE | Inhibidor COX.<br><br>Antiinflamatorio no esteroideo (AINES) | 1-2 mg/kg/dosis |  | I: 5-10 min.<br>Duración: 4-6 h<br>VM: 6-8h. | -RAO, náuseas, vomito, prurito, constipación.<br>-Hipotensión, bradicardia.<br>-Acumula metabolitos en IRA.<br>-Libera histaminas.<br>-Uso prolongado, efecto sobre plaquetas y MO (aplasia) |

**Tabla 2.** Escala de comportamiento, Escala COMFORT.

|  |
|--|
| <p>Escala de comportamiento COMFORT.</p>   |
| <p>Signos o síntomas. Puntuación (P: 1 – 5). Total, de puntuación 6-30.</p>  |
| <p>Categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alerta (P: 1 - 5 )</li> <li>- Calmado/agitación (P: 1 - 5 )</li> <li>- Respuesta respiratoria o llanto (P: 1 - 5 )</li> <li>- Movimiento físico (P: 1 - 5)</li> <li>- Tono muscular (P: 1 - 5)</li> <li>- Tensión facial. (P: 1 - 5)</li> </ul>  |
| <p>Una puntuación: <b>6-10 puntos:</b> Sedación excesiva, <b>11-23 puntos:</b> Sedación moderada, <b>24-30 puntos:</b> Sedación escasa o agitación</p> <p>Referencia: Harris, J., Ramelet, A.-S., van Dijk, M., Pokorna, P., Wielenga, J., Tume, L., ... Ista, E. (2016). <i>Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. Intensive Care Medicine</i>, 42(6), 972–986.doi:10.1007/s00134-016-4344-1.</p> |

**Tabla 3.** Escala de comportamiento RASS (Richmond Agitation Sedation Scale).

|  |
|--|
| <p>Escala de comportamiento RASS (Richmond Agitation Sedation Scale).</p>  |
| <p>Puntuación - descripción - Signos o síntomas.</p> <p>+ 4 Combativo - Violento, riesgo para el equipo de salud.</p> <p>+3 Muy agitado - Conducta agresiva, intenta quitarse tubos o catéteres.</p> <p>+ 2 Agitado- Movimientos frecuentes, lucha contra el ventilador</p> <p>+1 ansioso - Inquieto, movimientos no agresivos</p> <p>0 Alerta y calmado - Paciente tranquilo y cooperador</p> <p>-1 Somnoliento - Somnoliento, despierta al contacto visual o verbal breve</p> <p>-2 Sedación leve- Despierta al estímulo verbal, contacto visual breve (&lt;10 s)</p> <p>-3 Sedación moderada- Movimiento o respuesta ocular al estímulo verbal, sin contacto visual</p> <p>-4 Sedación intensa - Responde solo al estímulo físico</p> <p>-5 No despierta - No hay respuesta a estímulos verbales ni físicos</p> |
| <p>Referencia: Harris, J., Ramelet, A.-S., van Dijk, M., Pokorna, P., Wielenga, J., Tume, L., ... Ista, E. (2016). <i>Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and</i></p>  |

*delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. Intensive Care Medicine, 42(6), 972–986.doi:10.1007/s00134-016-4344-1.*

**Tabla 4.** Escala de Evaluación de Abstinencia (Withdrawal Assessment Tool, WAT-1).

|  |   |
|--|---|
| Escala de WAT -1 (Withdrawal Assessment Tool – 1)  |   |
| Signos o síntomas. Puntuación 0 no, 1 si.  |   |
| <p>Información 12 horas previas:</p> <p style="padding-left: 40px;">Diarrea (0 no, 1 si)</p> <p style="padding-left: 40px;">Vómitos (0 no, 1 si)</p> <p style="padding-left: 40px;">Temperatura &gt; 37.8 C (0 no, 1 si)</p> <p>Observación 2 minutos antes de la estimulación:</p> <p style="padding-left: 40px;">tranquilo (0) / irritable (1)</p> <p style="padding-left: 40px;">temblores (0 no, 1 si)</p> <p style="padding-left: 40px;">sudoración (0 no, 1 si)</p> <p style="padding-left: 40px;">Movimientos anormales o repetitivos (0 no, 1 si)</p> <p style="padding-left: 40px;">Bostezos o estornudos (0 no, 1 si)</p> <p>Estimulación 1 minuto (llamado, tocar suavemente, estímulo no doloroso)</p> <p style="padding-left: 40px;">Sobresalto al tocar (0 no, 1 si)</p> <p style="padding-left: 40px;">Aumento tono muscular (0 no, 1 si)</p> <p>Recuperación tras estímulo: Tiempo para estar en calma</p> <p style="padding-left: 40px;">&lt;2 minutos (0)</p> <p style="padding-left: 40px;">2-5 minutos (1)</p> <p style="padding-left: 40px;">&gt; 5 minutos (2)</p> |   |
| Una puntuación igual o superior a 3 indica síndrome de abstinencia.  |   |
| Instrucciones de aplicación  | Iniciar la puntuación del WAT-1 al comienzo del proceso de destete en pacientes que han recibido opioides y/o benzodiazepinas por infusión continua o uso regular (>5 días).  |
| Escala Wat1:   | <p>-Continuar la puntuación dos veces al día hasta 72 horas después de la última dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Completar la escala al menos cada 12 horas (por ejemplo, 08:00 y 20:00 ± 2 horas).</li> <li>• Basar la observación en el comportamiento del paciente y en el registro clínico de las últimas 12 horas.</li> <li>• Asignar 1 punto a cada signo presente, según las descripciones. No otorgar puntos si el signo está ausente.</li> </ul> |

|   |   |
|---|---|
|   | • Interpretación: puntuaciones más altas indican mayor probabilidad de síndrome de abstinencia. |
| Referencia: Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool–Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> . 2008;9(6):573–580. |   |

**Tabla 5.** Escala de SOS (Sophia Observation withdrawal Symptoms - scale).

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Escala de SOS (Sophia Observation withdrawal Symptoms - scale)  |                                    |
| Signos o síntomas. Puntuación 0 no, 1 si.   |                                    |
| <b>Ítems:</b>   |                                    |
| 1.  | Disfunción autonómica (0 no, 1 si) |
| 2.  | Taquicardia (0 no, 1 si)           |
| 3.  | Taquipnea (0 no, 1 si)             |
| 4.  | Fiebre > 37.8 °C (0 no, 1 si)      |
| 5.  | Sudoración (0 no, 1 si)            |
| 6.  | Irritabilidad SNC (0 no, 1 si)     |
| 7.  | Agitación (0 no, 1 si)             |
| 8.  | Ansiedad (0 no, 1 si)              |
| 9.  | Tremor (0 no, 1 si)                |
| 10.   | Aumento tono muscular (0 no, 1 si) |
| 11.   | Llanto inconsolable (0 no, 1 si)   |
| 12.   | Muecas (0 no, 1 si)                |
| 13.   | Insomnio (0 no, 1 si)              |
| 14.   | Alteraciones motoras (0 no, 1 si)  |
| 15.   | Alucinaciones (0 no, 1 si)         |
| 16.   | Vomito (0 no, 1 si)                |
| 17.   | Diarrea. (0 no, 1 si)              |
| Puntuación total: 0-15. Una puntuación 4 – 10: SA leve, 12- 16: SA moderado, >16 SA severa. Referencia: Harris, J., Ramelet, A.-S., van Dijk, M., Pokorna, P., Wielenga, J., Tume, L., ... Ista, E. (2016). Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. <i>Intensive Care Medicine</i> , 42(6), 972–986.doi:10.1007/s00134-016-4344-1. |                                    |

**Tabla 6.** Características epidemiológicas de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=57).

| <b>Característica</b>   | <b>Valores</b>  |
|---|---|
| <b>Edad al ingreso (meses)</b><br>Mediana (IQR)   | 13 (9 – 27)   |
| <b>Sexo, n (%)</b><br>Masculino<br>Femenino   | 29 (51)<br>28 (49)  |
| <b>Procedencia, n (%)</b><br>San José<br>Alajuela<br>Cartago<br>Heredia<br>Guanacaste<br>Puntarenas<br>Limón  | 9 (16)<br>7 (12)<br>10 (18)<br>8 (14)<br>3 (5)<br>3 (5)<br>17 (30)              |
| <b>Patologías previas, n (%)</b><br>Conocido sano<br>Comorbilidades asociadas<br>Neumopatía:<br>Nefropatía<br>Neuropatía<br>Cardiopatía<br>Patología digestiva<br>Patología Hematoncológica<br>Otros:         | 46 (81)<br><br>9 (16)<br>1 (1.5)<br>- (-)<br>- (-)<br>- (-)<br>1 (1.5)<br>- (-) |
| <b>Diagnóstico de ingreso, n (%)</b><br>Bronconeumonía<br>Sepsis<br>Trauma<br>Post quirúrgico<br>Otro (crup)  | 42 (74)<br>13 (23)<br>-<br>1 (2)<br>1 (2)                                       |
| <b>Dosis máxima de fármaco al ingreso a UIC. (%*)</b><br>Morfina, mcg/kg/h (n=32)<br>Fentanilo, mcg/kg/h (n= 25)<br>Midazolam, mcg/kg/m (n=57)<br>*los porcentajes se basan según el valor n de cada fármaco. | 40 (87)<br>5 (64)<br>4 (77)   |
| <i>N= números absolutos; IQR = rango intercuartílico (p25 – p75);</i>   |   |

**Tabla 7.** Dosis de droga utilizada para analgesia en infusión continua en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=57).

| <b>Opioide en infusión continua previo a estancia en UCI</b> |                 |
|--|-----------------|
| <b>Total de pacientes con InfC de opiáceos</b>               | <b>N=57 (%)</b> |
| <b><i>Droga de elección al momento de ingreso a UCI</i></b>  |                 |
| Dosis máxima diaria de morfina (n=32)                        |                 |
| 20 mcg/kg/h  | 2 (6.25)        |
| 40 mcg/kg/h  | 28 (87)         |
| 60 mcg/kg/h  | 2 (6.25)        |
| Dosis máxima diaria de Fentanilo (n=25)                      |                 |
| 2.5 mcg/kg/h   | -               |
| 5 mcg/kg/h   | 16 (64)         |
| 7.5mcg/kg/h  | 8 (32)          |
| 10mcg/kg/h   | 2 (8)           |

**Tabla 8.** Dosis de droga utilizada para sedación en infusión continua en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=57).

| <b>Benzodiacepina en infusión continua previo a estancia en UCI</b> |                 |
|---|-----------------|
| <b>Total de pacientes con InfC de BZD</b>                           | <b>N=57 (%)</b> |
| <b><i>Dosis máxima diaria de midazolam mcg/kg/m</i></b>             |                 |
| 2 mcg/kg/m (0.12**)   | 10 (18)         |
| 4 mcg/kg/m (0.24**)   | 44 (77)         |
| 6 mcg/kg/m (0.36**)   | 3 (5)           |
| (**mg/kg/h)   |                 |

**Tabla 9.** Generalidades durante la estancia en UCI de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=57).

| <b>Generalidades de la estancia en UCI HNN</b>  |               |
|---|---------------|
| <b>Total de pacientes con ventilación mecánica e infusión continua de OPI/BZD</b>                                       |               |
| <b>Ventilación en UCI</b>   |               |
| Días totales (media)  | 5 (4 – 6)     |
| <b>Estancia en UCI</b>  |               |
| Días totales (media)  | 7 (6 – 10)    |
| <b>Días post extubación</b>   |               |
| Días totales (media)  | 2 (1 – 4,5)   |
| <b>Principal causa de estancia UCI post extubación, n (%)*</b>  | <b>n = 57</b> |
| Abstinencia   | 4 (7)         |
| Deterioro ventilatorio  | 30 (53)       |
| Deterioro clínico   | 1 (2)         |
| Vigilancia por 24 horas   | 22 (39)       |
| <b>Otro motivo de estancia UCI post extubación, n (%)*</b>  | <b>n = 57</b> |
| Síndrome de Abstinencia iatrogénico   | 22 (39)       |
| Síndrome de Abstinencia   | 21 (37)       |
| No Síndrome de Abstinencia  | 14 (24)       |
| <i>*un paciente puede tener más de una causa de estancia en UCI post extubación asociada.<br/>N= números absolutos.</i> |               |

**Tabla 10.** Esquema de destete al egreso de UCI en los pacientes con riesgo de síndrome de abstinencia o diagnóstico de síndrome de abstinencia iatrogénico que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=44).

| <b>Esquema de destete al egreso de UCI</b> | <b>n (%)</b> |
|--|--------------|
| <b>n=44</b>                                |              |
| Morfina                                    | 3 (7)        |
| Morfina IV + clonazepam VO                 | 1 (2)        |
| Metadona IV + clonazepam VO                | 37 (84)      |
| Metadona IV                                | 3 (7)        |

**Tabla 11.** Caracterización de la población que recibió morfina intravenosa como opiáceo de elección durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025 (n=19).

| <b>Generalidades de la infusión de morfina en UCI HNN</b>   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <b>Total de pacientes con que tuvieron morfina en toda su estancia en la UCI.</b>   |                                    |
| <b>Tiempo de infusión hasta suspender</b><br>Días totales media (rango)   | 4.9 (3.7 – 6.1)                    |
| <b>Tiempo de infusión hasta inicio de esquema</b><br>Días totales media (rango)   | 5 (3.7 – 6.3)                      |
| <b>Tiempo de ventilación hasta inicio de esquema</b><br>Días totales media (rango)  | 4.9 (3.6 – 6.4)                    |
| <b>Dosis diaria máxima n=(%)</b><br>40 mcg/kg/h<br>60 mcg/kg/h  | <b>n=19</b><br>12 (63)<br>7 (37)   |
| <b>Necesidad de destete de morfina, n (%)*</b><br>Sin destete<br>Con destete*   | <b>n = 19</b><br>8 (42)<br>11 (48) |
| <b>Escala de WAT – 1 &gt;3 (SAI) para destete de morfina, n (%)*</b><br>A las 24 horas de suspender InfC (n=19)<br>A las 48 horas de suspender InfC (n=7**)   | 2<br>1                             |
| *un paciente puede estar dentro del grupo de síndrome de abstinencia o en riesgo de síndrome de abstinencia.<br>**pacientes que no se trasladaron a las 24 horas post extubación<br>N= números absolutos. |                                    |

**Tabla 12.** Caracterización de la población que recibió fentanilo intravenosa como opiáceo de elección durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025 (n=38).

| <b>Generalidades de la infusión de fentanilo en UCI HNN</b>   |                 |
|---|-----------------|
| <b>Total de pacientes con que tuvieron fentanilo en toda su estancia en la UCI.</b>   |                 |
| <b>Tiempo de infusión hasta suspender</b><br>Días totales media (rango)   | 6.6 (4.2 – 9)   |
| <b>Tiempo de infusión hasta inicio de esquema</b><br>Días totales media (rango)   | 6 (4 - 8)       |
| <b>Tiempo de ventilación hasta inicio de esquema</b><br>Días totales media (rango)  | 7.5 (5.4 – 9.6) |
| <b>Dosis diaria máxima n=(%)</b>  | <b>n=38</b>     |
| 5 mcg/kg/h  | 10 (26)         |
| 7.5 mcg/kg/h  | 14 (36)         |
| 10 mcg/kg/h   | 14 (36)         |
| <b>Necesidad de destete de fentanilo, n (%)*</b>  | <b>n = 38</b>   |
| Sin destete   | 5 (13)          |
| Con destete*  | 33 (86)         |
| <b>Escala de WAT – 1 &gt;3 (SAI) para destete de fentanilo, n (%)*</b>  | <b>n= 38</b>    |
| A las 24 horas de suspender InfC (n=38)   | 18              |
| A las 48 horas de suspender InfC (n=22**)   | 10              |
| *un paciente puede estar dentro del grupo de síndrome de abstinencia o en riesgo de síndrome de abstinencia.<br>**pacientes que no se trasladaron a las 24 horas post extubación.<br>N= números absolutos |                 |

**Tabla 13.** Caracterización de la población que recibió midazolam intravenoso como opiáceo de elección durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025 (n=57).

| <b>Generalidades de la infusión de benzodiazepinas en UCI HNN</b>   |                             |
|---|-----------------------------|
| <b>Total de pacientes con que tuvieron midazolam en toda su estancia en la UCI.</b>   |                             |
| <b><i>Tiempo de infusión hasta suspender</i></b><br>Días totales media (rango)  | 6.8 (4.1 – 9.5)             |
| <b><i>Tiempo de infusión hasta inicio de esquema</i></b><br>Días totales media (rango)  | 6.6 (4.4 – 8.8)             |
| <b><i>Tiempo de ventilación hasta inicio de esquema</i></b><br>Días totales media (rango)   | 7.7 (4.4 – 11.2)            |
| <b><i>Dosis diaria máxima n=(%)</i></b><br>2 mcg/kg/m (0.12**)<br>4 mcg/kg/m (0.24**)<br>6 mcg/kg/m (0.36**)  | 3 (5)<br>24 (42)<br>30 (53) |
| <b><i>Necesidad de destete de midazolam, n (%)*</i></b><br>Sin destete<br>Con destete*  | 18 (31)<br>39 (68)          |
| <b><i>Escala de WAT – 1 &gt;3 (SAI) para destete de midazolam, n (%)*</i></b><br>A las 24 horas de suspender InfC (n=57)<br>A las 48 horas de suspender InfC (n=29**) | 15 (26)<br>10 (34)          |
| <i>*un paciente puede estar dentro del grupo de síndrome de abstinencia o en riesgo de síndrome de abstinencia.</i>   |                             |
| <i>**pacientes que no se trasladaron a las 24 horas post extubación</i>   |                             |

**Tabla 14.** Caracterización de la población en los tres grupos clínicos según el desarrollo, riesgo o no desarrollo de síndrome de abstinencia iatrogénico que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa (n=57).

|  | Síndrome de abstinencia iatrogénico<br>n = 22 | Riesgo de síndrome de abstinencia<br>n = 21 | Sin abstinencia<br>N=14 | P                |
|--|---|---|-------------------------|------------------|
| Edad paciente (meses)<br>IQR.                            | 12 (7 - 15)                                   | 13 (7 - 30)                                 | 19 (11 - 38)            | 0.23             |
| <b>Tiempo ventilación mecánica en UCI</b> (días)<br>IQR. | 6 (5 - 9)                                     | 5 (5 - 6)                                   | 4 (3 - 5)               | <b>0.006</b>     |
| <b>Tiempo estancia en UCI</b> (días)<br>IQR.             | 10 (8 - 15)                                   | 6 (6 - 8)                                   | 6 (5 - 7)               | <b>0.002</b>     |
| Dosis pico diaria morfina                                |   |   |                         | 0.92             |
| 40 mcg/kg/h  | 2 (67)  | 4 (57)                                      | 6 (67)                  |                  |
| 60 mcg/kg/h  | 1 (33)  | 3 (43)                                      | 3 (33)                  |                  |
| Tiempo de infusión morfina (días)<br>valor en IQR.       | 4 (3 - 6)                                     | 6 (4 - 6)                                   | 4 (4 - 5)               | 0.14             |
| Dosis pico diaria fentanilo                              |   |   |                         | 0.14             |
| 5 mcg/kg/h   | 2 (11)  | 5 (36)                                      | 3 (60)                  |                  |
| 7.5 mcg/kg/h   | 8 (42)  | 4 (28)                                      | 2 (40)                  |                  |
| 10 mcg/kg/h  | 9 (47)  | 5 (36)                                      | -                       |                  |
| <b>Tiempo de infusión fentanilo</b> (días)<br>IQR.       | 7 (6 - 9)                                     | 6 (6 - 7)                                   | 4 (4 - 4)               | <b>0.002</b>     |
| Dosis pico diaria midazolam                              |   |   |                         | 0.94             |
| 2 mcg/kg/m (0.12**)                                      | 1 (5)   | 1 (5)                                       | 1 (7)                   |                  |
| 4 mcg/kg/m (0.24**)                                      | 9 (41)  | 8 (38)                                      | 7 (50)                  |                  |
| 6 mcg/kg/m (0.36**)                                      | 12 (55)                                       | 12 (57)                                     | 6 (43)                  |                  |
| **mg/kg/h  |   |   |                         |                  |
| <b>Tiempo de infusión midazolam</b> (días)<br>IQR.       | 8 (6 - 10)                                    | 8 (6 - 8)                                   | 4 (4 - 5)               | <b>&lt;0.001</b> |

*N= números absolutos; IQR = rango intercuartílico (p25 – p75); p= nivel de significancia estadística*



ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION.

## PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA OBSERVACIONAL

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**Título: “Caracterización e incidencia del síndrome de abstinencia asociada al uso de infusión continua de opiáceos y benzodiacepinas en los pacientes críticamente enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera desde el 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025”.**

#### **Investigadores:**

Dra. Alejandra Salas Peña

Dra. Ericka Ureña Chavarría.

Dra. Raquel Boza Orozco

Dra. Rocio Porras

#### **Criterios de inclusión.**

Población a analizar: todo paciente ingresado en la unidad de cuidados intensivos del HNN, en el periodo de tiempo de 15 de octubre 2024 a 28 febrero 2025, que ingresan con ventilación mecánica y ameritan infusión continua ya sea única o conjunta de opiáceos y benzodiacepinas por vía intravenosa.

Rango de edades de inclusión: pacientes con edad de 4 meses a 12 años.

Patología de ingreso: cualquier patología que amerite ventilación mecánica por la menos 72h ameritando estancia en la unidad de cuidados intensivos del HNN .

Tiempo en UCI para ser incluidos: al menos 48h o más de estancia en UCI con ventilación mecánica e infusiones intravenosas de opiáceos y benzodiacepinas.

#### **Criterios de exclusión.**

Pacientes menores de 4 meses de edad cronológica o mayores de 12 años.

Pacientes que ameritaron terapia ECMO

Pacientes con ventilación mecánica que permanecieron en otros servicios por más de 72h recibiendo infusión continua.

Pacientes que no tengan al menos dos escalas de WAT-1 anotadas en el expediente físico como parte de la documentación del síndrome de abstinencia posterior a la suspensión de infusiones o suspensión de la ventilación mecánica.

Pacientes con lesiones neurológicas severas o patologías de sistema nervioso central que puedan afectar el análisis de nivel de sedación o patología neurológica aguda (neurotrauma, estatus epiléptico, ECNP).

Pacientes fallecidos.

Pacientes con sedación interrumpida como manejo de sedación.

Pacientes que ameritaron dosis horaria de fármacos o infusión con fármacos como: ketamina, fenobarbital, Propofol.

Pacientes con delirium

**INCLUIDO \_\_\_\_\_ // EXCLUIDO \_\_\_\_\_**

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>SECUENCIA</b> |  |
|------------------|--|

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Fecha<br/>Recolección</b> |  |
|------------------------------|--|

### **DEMOGRAFICOS**

| <b><u>Datos<br/>Demográficos</u></b> |                     |                  |                  |          |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|----------|
| 1. Edad (años):                      | 1.. 4 - 12<br>meses | 2.. 1- 4 años    | 3.. 5 - 12 años  |          |
| 2. Genero:                           | 1. Masculino        | 2. Femenino      |                  |          |
| 3. Lugar de<br>residencia:           | 1. San José         | 2. Alajuela      | 3. Heredia       | 4. Limón |
|                                      | 5. Cartago          | 6.<br>Puntarenas | 7.<br>Guanacaste |          |

### **HISTORIA CLINICA.**

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 4. Fecha de ingreso HNN (dd/mm/aa):                       |                             |
| Fecha de intubación HNN (dd/mm/aa):                       |                             |
| 5. Fecha de ingreso UCI: (dd/mm/aa)                       |                             |
| 6. Días de ventilación mecánica previo a ingreso uci. (d) | _____ días. (excluyen >72H) |
| 7. Fecha de extubación UCI: (dd/mm/aa)                    |                             |
| 7. Fecha de egreso UCI: (dd/mm/aa)                        |                             |

|  |        |        |
|--|--------|--------|
| <b>10. Diagnóstico de ingreso UCI.</b> |        |        |
| Bronconeumonía                         | Sepsis | trauma |
| post quirúrgico                        | Otro   |        |

### OPIACEOS.

|   |                |               |                 |                |        |
|---|----------------|---------------|-----------------|----------------|--------|
| <b>Opiáceos en infusión continua al ingreso a UCI</b>             |                |               |                 |                |        |
| 11. Opiáceo de elección inicial en InfC                           | 1. Morfina     | 2. Fentanilo. |                 |                |        |
| 12. Opiáceo en InfC al ingreso a UCI                              | 1. Morfina     | 2. Fentanilo. |                 |                |        |
| 13. Dosis de <b>morfina</b> en InfC al ingreso a uci (mcg/kg/h)   | 1)20mcg/kg/h   | 2)40mcg/kg/h  | 3) 60mcg/kg/h   | 4) N/A         |        |
| 14. Dosis de <b>fentanilo</b> en InfC al ingreso a uci (mcg/kg/h) | 1) 2.5mcg/kg/h | 2) 5 mcg/kg/h | 3) 7.5 mcg/kg/h | 4) 10 mcg/kg/h | 5) N/A |

|  |        |       |
|--|--------|-------|
| <b>15. Tolerancia Opiáceos en infusión continua al ingreso</b>         |        |       |
| Cambio de opiáceo por tolerancia                                       | 1.SI   | 2.NO. |
| Si respuesta es 1 (si).<br>Días de infusión a la hora de la tolerancia | ___ D. |       |

|   |                   |       |
|---|-------------------|-------|
| <b>Dosis máxima de Opiáceos en infusión continua en estancia en UCI (dosis pico promedio)</b> |                   |       |
| 16. Dosis pico <b>morfina</b>   | 1. _____ mcg/kg/h | 2.N/A |
| 17. Dosis pico <b>fentanilo</b>   | 1. _____ mcg/kg/h | 2.N/A |
| Fecha inicio de destete de opiáceos (días).   | _____ días.       |       |

### **DESTETE OPIACEOS.**

|  |                |       |
|--|----------------|-------|
| <b>Destete morfina.</b>  |                |       |
| 18. Tiempo de infusión continua con morfina hasta el momento de suspender infusiones (días).                   | 1. _____ días. | 2.N/A |
| 19. Tiempo de infusión continua con morfina hasta el momento de iniciar esquema de destete de sedación (días). | 1. _____ días  | 2.N/A |

|   |               |                |
|---|---------------|----------------|
| 20. Días de intubación al inicio de destete de morfina previo a la extubación (días). | 1. _____ días | 2.N/A          |
| 21. Fármaco elegido para el Inicio de destete de morfina previo a la extubación.      | 1. Metadona   | 2. Morfina IV  |
| No amerito destete  | 1.sin destete | 2.con destete. |

|  |                |                |
|--|----------------|----------------|
| <b>Destete fentanilo.</b>  |                |                |
| 22. Tiempo de infusión continua con fentanilo hasta el momento de suspender infusiones (días).                   | 1. _____ días. | 2.N/A          |
| 23. Tiempo de infusión continua con fentanilo hasta el momento de iniciar esquema de destete de sedación (días). | 1. _____ días  | 2.N/A          |
| 24. Días de intubación al inicio de destete de fentanilo previo a la extubación (días).                          | 1. _____ días  | 2.N/A          |
| 25. Fármaco elegido para el Inicio de destete de fentanilo previo a la extubación.                               | 1. Metadona    | 2. Morfina IV  |
| No amerito destete   | 1.sin destete  | 2.con destete. |

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>Destete morfina.</b>   |                  |
| 26. Necesidad de rescate con fármaco de destete de morfina en las <b>primeras 24h</b> posterior a la extubación y suspensión de infusiones. | # _____ rescates |

|   |                                     |                                    |  |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--|
|   |                                     |                                    |  |
| 27. Promedio de puntaje de escala de WAT -1 durante el <b>primer día</b> de extubación que documenten abstinencia (>4 puntos).      | 1..0 – 3 puntos<br>(no abstinencia) | 2.. 4– 12 puntos<br>(abstinencia)  |  |
| 28. Ajuste del esquema de abstinencia para morfina posterior las <b>primeras 24h</b> de iniciado el esquema de destete de opiáceos. | SI                                  | NO                                 | 3.Se suspende esquema por sobre sedación |
| Traslado a salón  | Si                                  | No                                 |  |
| 29. Necesidad de rescate con fármaco de destete de morfina en las <b>48h</b> posterior a la extubación y suspensión de infusiones.  | # _____<br>rescates                 |                                    |  |
| 30. Promedio de puntaje de escala de WAT -1 durante el <b>segundo día</b> de extubación que documenten abstinencia (>4 puntos).     | 1..0 – 3 puntos<br>(no abstinencia) | 2.. 3 – 12 puntos<br>(abstinencia) |  |
| 31. Ajuste del esquema de abstinencia para morfina posterior las <b>primeras 48h</b> de iniciado el esquema de destete de opiáceos. | SI                                  | NO                                 | 3.Se suspende esquema por sobre sedación |
| 32.Cambio de fármaco de destete para morfina posterior a las 48h de iniciado el esquema de destete de opiáceos.                     | SI                                  | NO                                 |  |

|                                  |             |            |
|----------------------------------|-------------|------------|
|                                  |             |            |
| 33. si la respuesta es sí, cual: | 1. Metadona | 2. Morfina |

| <b>Destete fentanilo.</b>   |                                      |                                    |   |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| 34. Necesidad de rescate con fármaco de destete de fentanilo en las <b>primeras 24h</b> posterior a la extubación y suspensión de infusiones. | # _____<br>rescates                  |                                    |   |
| 35. Promedio de puntaje de escala de WAT -1 durante el <b>primer día</b> de extubación que documenten abstinencia (>4 puntos).                | 1.. 0 – 3 puntos<br>(no abstinencia) | 2.. 3 – 12 puntos<br>(abstinencia) |   |
| 36. Ajuste del esquema de abstinencia para fentanilo posterior las <b>primeras 24h</b> de iniciado el esquema de destete de opiáceos.         | SI                                   | NO                                 | 3. Se suspende esquema por sobre sedación |
| Traslado a salón  | Si                                   | no                                 |   |
| 37. Necesidad de rescate con fármaco de destete de fentanilo en las <b>48h</b> posterior a la extubación y suspensión de infusiones.          | # _____<br>rescates                  |                                    |   |
| 38. Promedio de puntaje de escala de WAT -1 durante el <b>segundo día</b> de extubación que documenten abstinencia (>4 puntos).               | 1.. 0 – 3 puntos<br>(no abstinencia) | 2.. 3 – 12 puntos<br>(abstinencia) |   |

|   |             |            |   |
|---|-------------|------------|---|
| 39. Ajuste del esquema de abstinencia para fentanilo posterior las <b>primeras 48h</b> de iniciado el esquema de destete de opiáceos. | SI          | NO         | 3. Se suspende esquema por sobre sedación |
| 40. Cambio de fármaco de destete para fentanilo posterior a las 48h de iniciado el esquema de destete de opiáceos.                    | SI          | NO         |   |
| 41. si la respuesta es sí, cual:  | 1. Metadona | 2. Morfina |   |

### **BENZODIACEPINA**

|   |              |          |         |
|---|--------------|----------|---------|
| <b>Benzodiazepina en infusión continua al ingreso a UCI</b>       |              |          |         |
| 42. benzodiazepina de elección inicial en InfC                    | 1. midazolam | 2. otro. |         |
| 43. Dosis de <b>midazolam</b> en InfC al ingreso a uci (mcg/kg/m) | 1) 2mcg      | 2) 4mcg  | 3) 6mcg |

|   |                  |        |
|---|------------------|--------|
| <b>Dosis máxima de Benzodiazepina en infusión continua en estancia en UCI (dosis pico promedio)</b> |                  |        |
| 43. Dosis pico promedio <b>midazolam</b>  | 1. _____mcg/kg/m | 2. N/A |
| Fecha inicio de destete de benzodiazepinas (días).  | _____ días.      |        |

### **DESTETE BENZODIACEPINA**

| <b>Destete midazolam.</b>  |                |                |
|--|----------------|----------------|
| 45. Tiempo de infusión continua con midazolam hasta el momento de suspender infusiones (días).                   | 1. _____ días. | 2.N/A          |
| 46. Tiempo de infusión continua con midazolam hasta el momento de iniciar esquema de destete de sedación (días). | 1. _____ días  | 2.N/A          |
| 47. Días de intubación al inicio de destete de midazolam previo a la extubación (días).                          | 1.____ días    | 2.N/A          |
| 48. Fármaco elegido para el Inicio de destete de midazolam previo a la extubación.                               | 1.clonazepam   | 2. otro        |
| No amerito destete   | 1.sin destete  | 2.con destete. |

| <b>Destete midazolam.</b>   |                                     |                                    |  |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| 49. Necesidad de rescate con fármaco de destete de midazolam en las <b>primeras 24h</b> posterior a la extubación y suspensión de infusiones. | # _____ rescates                    |                                    |  |
| 50. Promedio de puntaje de escala de WAT -1 durante el <b>primer día</b> de extubación que documenten abstinencia (>4 puntos).                | 1..0 – 3 puntos<br>(no abstinencia) | 2.. 3 – 12 puntos<br>(abstinencia) |  |
| 51. Ajuste del esquema de abstinencia para midazolam posterior las <b>primeras 24h</b> de iniciado el esquema de destete.                     | SI                                  | NO                                 | 3.Se suspende esquema por sobre sedación |
| Traslado a salón  | Si                                  | No                                 |  |
| 52. Necesidad de rescate con fármaco de destete de midazolam en las <b>48h</b> posterior a la   | # _____ rescates                    |                                    |  |

|   |                                     |                                    |  |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| extubación y suspensión de infusiones.  |                                     |                                    |  |
| 53. Promedio de puntaje de escala de WAT -1 durante el <b>segundo día</b> de extubación que documenten abstinencia (>4 puntos).       | 1..0 – 3 puntos<br>(no abstinencia) | 2.. 3 – 12 puntos<br>(abstinencia) |  |
| 54. Ajuste del esquema de abstinencia para midazolam posterior las <b>primeras 48h</b> de iniciado el esquema de destete de opiáceos. | SI                                  | NO                                 | 3.Se suspende esquema por sobre sedación |
| 55. Cambio de fármaco de destete para midazolam posterior a las 48h de iniciado el esquema de destete de opiáceos.                    | SI                                  | NO                                 |  |
| Traslado a salón  | Si                                  | No                                 |  |

### GENERALES

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Cronología.</b>   |             |
| 56. Tiempo de ventilación mecánica en UCI. (d)   | _____ días. |
| 57. Tiempo de estancia en UCI total (días).  | _____ días. |
| 58. Tiempo de estancia en UCI desde la extubación hasta el traslado a otro salón (días). | _____ días. |

|   |                         |                    |
|---|-------------------------|--------------------|
| <b>59. motivo de estancia en UCI posterior a extubación</b> |                         |                    |
| Síndrome abstinencia  | Deterioro ventilatorio. | Deterioro clinico  |
| sepsis  | Reintubación            | Vigilancia por 24h |
| Otro: _____   |                         |                    |

|  |                            |                              |
|--|----------------------------|------------------------------|
| <b>60. esquema destete opiáceos y benzodiacepinas al egreso.</b> |                            |                              |
| Morfina IV   | Morfina IV + clonazepam VO | Metadona IV.                 |
| Metadona IV + clonazepam VO                                      | Metadona VO.               | Metadona VO + clonazepam VO. |
| Se suspende destete previo a egreso                              | No amerito destete.        | Otro: _____                  |

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. 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.000000000000019
2. Best, K. M., Boullata, J. I., & Curley, M. A. Q. (2015). *Risk Factors Associated With Iatrogenic Opioid and Benzodiazepine Withdrawal in Critically Ill Pediatric Patients. Pediatric Critical Care Medicine, 16(2), 175–183.*doi:10.1097/pcc.0000000000000306
3. Smith, H. A. B., Besunder, J. B., Betters, K. A., Johnson, P. N., Srinivasan, V., Stormorken, A., Farrington, E., Golianu, B., Godshall, A. J., Acinelli, L. C., Almgren, C., Bailey, C. H., Boyd, J. M., Cisco, M. J., Damian, M., deAlmeida, M. L., Fehr, J., Fenton, K. E., Gilliland, F., ... Berkenbosch, J. W. (2022). Society of Critical Care Medicine clinical practice guidelines on prevention and management of pain, agitation, neuromuscular blockade, and delirium in critically ill pediatric patients with consideration of the ICU environment and early mobility. *Pediatric Critical Care Medicine, 23(2), e74–e110.* <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002873>.
4. Rivera Brenes, R. (2002). Sedación y analgesia: una revisión. *Acta Pediátrica Costarricense, 16* (1) Recuperado de [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00902002000100001](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00902002000100001).

5. Al-Harbi, S. (2024). A comprehensive review of iatrogenic withdrawal syndrome in critically ill children. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 72, 51. <https://doi.org/10.1186/s43054-024-00289-9>.
6. Harris, J., Ramelet, A.-S., van Dijk, M., Pokorna, P., Wielenga, J., Tume, L., ... Ista, E. (2016). *Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. Intensive Care Medicine*, 42(6), 972–986. doi:10.1007/s00134-016-4344-1.
7. Mondardini, M. C., Sperotto, F., Daverio, M., et al. (2023). Analgesia and sedation in critically ill pediatric patients: An update from the recent guidelines and point of view. *European Journal of Pediatrics*, 182, 2013–2026. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04905-5>
8. Egbuta, C., & Mason, K. P. (2021). Current state of analgesia and sedation in the pediatric intensive care unit. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1847. <https://doi.org/10.3390/jcm10091847>
9. Anand, K. J. S., Willson, D. F., Berger, J., Harrison, R., Meert, K. L., ... Zimmerman, J. (2010). *Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. PEDIATRICS*, 125(5), e1208–e1225. doi:10.1542/peds.2009-0489.
10. Zorko, D. J., Klowak, J. A., Vu, M., Mayer, Y. Z., Pysklywec, A., Lewis, K., & Choong, K. (2025). Efficacy and safety of analgosedation with dexmedetomidine in critically ill mechanically ventilated children: A

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Medicine Paediatrics and Neonatal*, 3(1), 30. <https://doi.org/10.1007/s44253-025-00091-4>.

11. Daverio, M., von Borell, F., Ramelet, A.-S., et al. (2022). Pain and sedation management and monitoring in pediatric intensive care units across Europe: An ESPNIC survey. *Critical Care*, 26, 88. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03957-7>.
12. Ureña, E., Sanabria, S.,. Guía para destete de opioides y benzodiacepinas, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera. 2020.
13. Ista, E., van Dijk, M., Gamel, C., Tibboel, D., & de Hoog, M. (2007). *Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. “Assessment remains troublesome.” Intensive Care Medicine*, 33(8), 1396–1406. doi:10.1007/s00134-007-0696-x.
14. Ávila-Alzate, J. A., Gómez-Salgado, J., Romero-Martín, M., Martínez-Isasi, S., Navarro-Abal, Y., & Fernández-García, D. (2020). Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: Systematic review. *Medicine*, 99(5), e18502. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018502>.

15. Duceppe, M.-A., Perreault, M. M., Frenette, A. J., Burry, L. D., Rico, P., Lavoie, A., ... Williamson, D. R. (2018). *Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies.* *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*.doi:10.1111/jcpt.12787.
16. Fernández-Carrión, F., Gaboli, M., González-Celador, R., Gómez de Quero-Masía, P., Fernández-de Miguel, S., Murga-Herrera, V., ... Payo-Pérez, R. (2013). *Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo.* *Medicina Intensiva*, 37(2), 67–74.doi:10.1016/j.medin.2012.02.009.
17. Burastero, Marina, Telechea, Héctor, González, Sebastián, Manassi, Alicia, Mendez, Paula, Brunetto, Mabel, & Menchaca, Amanda. (2017). Incidencia del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 88(1), 6-11. Recuperado en 21 de septiembre de 2024, de [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492017000100003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100003&lng=es&tlng=es).
18. Best, Kaitlin M.; Wypij, David; Asaro, Lisa A.; Curley, Martha A. Q. . (2017). Patient, Process, and System Predictors of Iatrogenic Withdrawal Syndrome in Critically Ill Children\*. *Critical Care Medicine*, 45(1), e7–e15.doi:10.1097/CCM.0000000000001953.
19. Franck, L. S., Scoppettuolo, L. A., Wypij, D., & Curley, M. A. Q. (2012). Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1

- (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*, 153(1), 142–148. doi:10.1016/j.pain.2011.10.003.
20. Amigoni, A., Mondardini, M. C., Vittadello, I., Zaglia, F., Rossetti, E., Vitale, F., ... Franck, L. S. (2017). *Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU. Pediatric Critical Care Medicine*, 18(2), e86–e91. doi:10.1097/pcc.0000000000001054.
21. Chiu, A. W., Contreras, S., Mehta, S., Korman, J., Perreault, M. M., Williamson, D. R., & Burry, L. D. (2017). *Iatrogenic Opioid Withdrawal in Critically Ill Patients: A Review of Assessment Tools and Management. Annals of Pharmacotherapy*, 51(12), 1099–1111. doi:10.1177/1060028017724538
22. Amirnovin, R., Sanchez-Pinto, L. N., Okuhara, C. C., Lieu, P., Koh, J. Y., Rodgers, J. W., & Nelson, L. P. (2018). Implementation of a risk-stratified opioid and benzodiazepine weaning protocol in a pediatric cardiac ICU. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19(11), 1024–1032. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001719>
23. Bichaff, P., Setani, K. T., Motta, E. H. G., Delgado, A. F., Carvalho, W. B., & Luglio, M. (2018). *Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review. Revista Da Associação Médica Brasileira*, 64(10), 909–915. doi:10.1590/1806-9282.64.10.909
24. MacDonald I, Alvarado S, Marston MT, Gomez Tovar L, Chanez V, Favre E, Gu Y, Trombert A, Perez M-H and Ramelet A-S (2023). A systematic review

of clinical practice guidelines and recommendations for the management of pain, sedation, delirium and iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric intensive care. *Front. Pediatr.* 11:1264717. doi: 10.3389/fped.2023.1264717.

25. Sneyers, B., Duceppe, M. A., Frenette, A. J., Burry, L. D., Rico, P., Lavoie, A., Gélinas, C., Mehta, S., Dagenais, M., Williamson, D. R., & Perreault, M. M. (2020). Strategies for the prevention and treatment of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies. *Drugs*, 80(12), 1211–1233. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01338-4>.
26. Ista, E., van Dijk, M., Gamel, C., Tibboel, D., & de Hoog, M. (2008). *Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A first evaluation\**. *Critical Care Medicine*, 36(8), 2427–2432. doi:10.1097/ccm.0b013e318181600d.
27. Dokken M, Rustøen T, Diep LM, Fagermoen FE, Huse RI, A Rosland G, Egerod I, Bentsen GK. Iatrogenic withdrawal syndrome frequently occurs in paediatric intensive care without algorithm for tapering of analgosedation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021 Aug;65(7):928-935. doi: 10.1111/aas.13818. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33728643.
28. Amigoni, A., Vettore, E., Brugnolaro, V., Brugnaro, L., Gaffo, D., Masola, M., Marzollo, A., & Pettenazzo, A. (2014). High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatrica*, 103(12), e538–e543. <https://doi.org/10.1111/apa.12777>.

29. Burastero, Marina, Telechea, Héctor, González, Sebastián, Manassi, Alicia, Mendez, Paula, Brunetto, Mabel, & Menchaca, Amanda. (2017). Incidencia del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 88(1), 6-11. Recuperado en 21 de septiembre de 2024, de [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492017000100003&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100003&lng=es&tlng=es).
30. Brugnolaro, V., Brugnaro, L., Gaffo, D., Masola, M., ... Pettenazzo, A. (2014). *High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients*. *Acta Paediatrica*, 103(12), e538–e543. doi:10.1111/apa.12777.
31. Klein K, Pereira JS, Curtinaz KALJ, Jantsch LB, Souza NS, Carvalho PRA. Strategies for the management and prevention of withdrawal syndrome in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022 Oct-Dec;34(4):507-518. doi: 10.5935/0103-507X.20220145-pt. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36888832; PMCID: PMC9987009.
32. Fisher, D., Grap, M. J., Younger, J. B., Ameringer, S., & Elswick, R. K. (2013). *Opioid withdrawal signs and symptoms in children: Frequency and determinants*. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 42(6), 407–413. doi:10.1016/j.hrtlng.2013.07.008.
33. Abdouni, R., Reyburn-Orne, T., Youssef, T. H., Haddad, I. Y., & Gerkin, R. D. (2016). Impact of a standardized treatment guideline for pediatric iatrogenic opioid dependence: A quality improvement initiative. *Journal of Pediatric*

*Pharmacology and Therapeutics*, 21(1), 54–65. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.54>.

34. Dokken, M., Lyngstad, M., Bernhus, K., Stensvold, H. J., & Klepstad, P. (2023). Implementation of an algorithm for tapering analgosedation reduces iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric intensive care. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/aas.14334>
35. Tiacharoen, D., Khwannimit, B., Vattanavanit, V., & Chittawatanarat, K. (2020). Protocolized sedative weaning versus usual care in pediatric critically ill patients: A pilot randomized controlled trial. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 24(6), 451–458. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23474>.
36. Mencía, S., Torrero, R.,. Protocolo de Analgesia y sedación de UCIP, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Gregorio Marañón. 2021.
37. Van der Vossen, A. C., van Nuland, M., Ista, E., de Wildt, S. N., & Hanff, L. (2018). Oral lorazepam can be substituted for intravenous midazolam when weaning paediatric intensive care patients off sedation. *Acta Paediatrica*, 107(9), 1594–1600. <https://doi.org/10.1111/apa.14327>
38. Farnaghi, F., Rahmani, R., Hassanian-Moghaddam, H., Zamani, N., McDonald, R., Gholami, N., & Gachkar, L. (2020). Oral clonazepam versus lorazepam in the treatment of methamphetamine-poisoned children: A pilot clinical trial. *BMC Pediatrics*, 20, 543. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02441-x>

