

# Síndrome de abstinencia en la UCIP

Francisco Fernández Carrión<sup>(1)</sup>, Antonio Pérez<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>UCIP. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

<sup>(2)</sup>UCIP. Birmingham Children's Hospital. Reino Unido

Fernández Carrión F, Pérez A. Síndrome de abstinencia en la UCIP. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;3:3-15.



## RESUMEN

Una adecuada sedoanalgesia es parte fundamental del tratamiento del niño crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), ya que influye en el pronóstico, reduciendo la morbilidad y el tiempo de ventilación mecánica. Sin embargo, el uso prolongado de sedantes y analgésicos conlleva una serie de complicaciones y efectos secundarios, incluido el síndrome de abstinencia iatrogénico (SA). Relacionado habitualmente con la disminución rápida o con la supresión brusca del fármaco, el SA aumenta el estrés e interfiere con el destete respiratorio, complicando la evolución del paciente y prolongando su estancia en la UCIP. Se ha descrito SA por la mayoría de fármacos sedantes y analgésicos, pero fundamentalmente tras el uso de benzodiazepinas (BZD), opiáceos (OP), y en los últimos años por dexmedetomidina (DXM). Aunque se han propuesto varias estrategias para prevenir y tratar el SA, todavía no existe ninguna evidencia científica definitiva sobre cuál es el mejor método de prevención ni de tratamiento del SA. Lo que sí se ha demostrado es que la instauración de protocolos de sedoanalgesia o de manejo del SA puede disminuir su aparición. Nuestro objetivo es revisar las diferentes estrategias a través de una revisión sistemática de la literatura médica publicada. La recomendación principal será optimizar la analgesia y evitar la sedación excesiva.

**Palabras clave:** síndrome de abstinencia; opiáceos; benzodiazepinas; dexmedetomidina; pediátrico; unidades de cuidados intensivos.

## Withdrawal syndrome in PICU

### ABSTRACT

Adequate pain control and sedation are key components in the treatment of the critical ill child in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU), since it influences prognosis, reducing morbidity and time of mechanical ventilation. However, prolonged use of sedatives and analgesics can

lead to complications and side effects, including iatrogenic withdrawal syndrome (WS). Usually related to rapid decrease or abrupt suppression of the drug, WS increases stress and interferes with respiratory weaning, complicating the progress of the patient prolonging length of PICU stay. WS has been described with the majority of sedatives and analgesics, but mainly after the use of benzodiazepines (BZD), opiates (OP), and over most recent years with dexmedetomidine (DXM). Although several strategies have been proposed to manage WS, there is not enough robust evidence to prove which is the best strategy to prevent or treat it. What has been proven is that establishment of sedation and analgesia protocols or WS protocols can reduce its incidence. Our aim is to discuss the different strategies through systematic review of published medic literature, which conclude that the best method we currently have to reduce the incidence of WS is to optimize analgesia and avoid excessive sedation.

**Key words:** withdrawal syndrome; opioids; benzodiazepines; dexmedetomidine; pediatric; intensive care units.

## 1. CONCEPTOS Y DEFINICIÓN

**Tolerancia.** Disminución del efecto de un fármaco con el tiempo, o necesidad de aumentar la dosis para conseguir la misma eficacia clínica. La relacionada con el SA se debe a efectos farmacodinámicos, de modo que la misma concentración de fármaco en plasma produce menos efecto.

**Abstinencia.** Conjunto de síntomas y signos físicos que se relaciona temporalmente con la disminución de dosis o suspensión de un sedante o analgésico, en un paciente que generalmente ha desarrollado tolerancia y dependencia física a dicho fármaco<sup>1</sup>.

**Dependencia física.** Estado de adaptación fisiológica producido por la administración repetida de un fármaco, caracterizado por la necesidad de continuar la administración del mismo para evitar la aparición de un SA.

## 2. FISIOPATOLOGÍA

Los opiáceos (OP) se caracterizan por poseer afinidad por los receptores opioides. La activación de los mismos da lugar a inhibición de la adenilciclasa, con disminución del AMPc, apertura de canales de potasio, hiperpolarización de la membrana celular y cierre de canales de calcio. Ello se traduce en inhibición de la neurona y en disminución de la liberación de neurotransmisores, produciendo analgesia. El cese brusco del fármaco, con la menor ocupación de los receptores de modo secundario, produce un aumento de la actividad excitadora neuronal, con activación del sistema nervioso central (SNC) y del simpático.

Aunque los mecanismos relacionados con la aparición de tolerancia y SA no se conocen exactamente, se han descrito procesos de desensibilización de los receptores debidos a una menor interacción con los mensajeros intrace-

lulares, sistemas llamados proteína-G; procesos de internalización de dichos receptores o endocitosis, con lo que hay menor número disponible para una analgesia efectiva; o activación de otros sistemas proteicos que conducen a la activación de receptores NDMA que tienen efecto antiopiode. Las últimas investigaciones se centran en cambios a nivel de los genes que codifican los receptores, de modo que se crearían otros nuevos que serían aberrantes, y por ello menos sensibles al fármaco. Estudios experimentales concluyen que los factores más importantes en el desarrollo de tolerancia y SA son la activación mantenida del receptor y el grado de afinidad del fármaco por este<sup>2</sup>.

Las benzodiacepinas (BZD) producen sedación al unirse a los receptores del neurotransmisor ácido-gamma-aminobutírico (GABA), incrementando con ello su efecto inhibitorio sobre el SNC. Su administración prolongada conduce a una disminución de la función de los receptores, por lo que la misma concentración de GABA tendrá menor eficacia, y de modo secundario, habrá mayor estimulación del SNC.

### 3. INCIDENCIA

El SA tiene una incidencia variable<sup>3</sup>, en función del tipo de fármaco (más frecuente con OP sintéticos), la susceptibilidad genética, o la instauración o no de protocolos preventivos. Aquí hay que tener en cuenta que cada uno de los trabajos publicados tienen diferentes criterios de inclusión, que aportan cifras tras utilizar un protocolo de actuación o de prevención distintos, y que pocos lo hacen tras la suspensión brusca del fármaco o sin intervención, por lo que los datos no suelen ser extrapolables. Así, la incidencia de SA tras uso de OP en perfusión

continua prolongada, generalmente fentanilo (FENT) o cloruro mórfico (MORF), varía según series entre el 4 y el 57%<sup>4</sup>, la mayoría de trabajos con cifras en torno al 35-50%. También se ha descrito SA tras el uso de remifentanilo. En cuanto a las BZD, la información es muy limitada, con casos aislados o estudios retrospectivos que relatan una incidencia entre el 11 y el 35%, generalmente tras uso de midazolam (MDZ), y alguno tras utilizar lorazepam. La mayoría de estudios aportan resultados tras utilizar conjuntamente OP y BZD, con incidencias que varían también entre el 35 y el 50%, aunque se llega hasta el 80-100% dependiendo de criterios como la duración previa del tratamiento o las dosis acumuladas de fármaco<sup>5</sup>. En un estudio multicéntrico de la SECIP de 2011, con 163 pacientes, la incidencia global de SA en nuestras unidades fue del 37,4%, sin diferencias por grupos de edad<sup>6</sup>.

Se ha descrito también la aparición de SA tras utilizar cualquiera de los sedantes o analgésicos de uso habitual en UCIP, como ketamina, propofol, clonidina o dexmedetomidina (DXM).

### 4. CLÍNICA

En general, la mayoría de los casos descritos se producen tras utilizar perfusión continua de sedoanalgesia durante más de cinco días, aunque es importante tener en cuenta que con tres o cuatro días también aparecen episodios de SA. Una vez se suspende o disminuye la perfusión del fármaco, la clínica comienza desde pocas horas a días, dependiendo sobre todo de la vida media del fármaco y sus metabolitos: pocas horas en caso de vida media corta (FENT, MDZ), o incluso días si vida media más larga (diazepam).

La mayoría de síntomas se han descrito tras el uso tanto de OP como de BZD, aunque hay algunos que son más específicos de uno u otro<sup>1</sup>. El SA por OP se caracteriza fundamentalmente por alteraciones del sistema nervioso central: irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, *clonus*, hipertonía, bostezos, estornudos, y en neonatos, llanto agudo y reflejo de Moro exagerado; alteraciones del sistema nervioso simpático: taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, fiebre, sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis; y alteraciones a nivel gastrointestinal: intolerancia digestiva, vómitos, diarrea.

El SA por BZD, en cambio, no suele causar alteraciones gastrointestinales, siendo más frecuentes los movimientos anormales y las convulsiones. Se caracteriza sobre todo por asociar ansiedad, temblores, insomnio, *delirium*, alucinaciones o llanto inconsolable, entre otros.

El SA por OP y BZD presenta cualquiera de los síntomas anteriores, siendo los más frecuentes, según la literatura: temblores, agitación, irritabilidad, febrícula o fiebre, taquicardia, insomnio, hipertonía, hipertensión arterial, sudoración, vómitos y diarrea.

Recientemente se ha descrito un SA tras el cese de los alfa-2-agonistas como clonidina o DXM, caracterizado por hiperactividad simpática (taquicardia e hipertensión arterial).

## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SA debe ser de exclusión, al no haber ningún síntoma específico ni patognomónico. Es necesario excluir cualquier situación que pueda producir síntomas similares: compromiso hemodinámico o respiratorio (hipoxia tisular, hi-

poxemia o hipercapnia), alteraciones metabólicas, daño neurológico, dolor, o un síndrome anticolinérgico por fármacos, entre otros. Sin embargo, será fundamental y en muchas ocasiones difícil, diferenciar el SA del *delirium* pediátrico (DP), más teniendo en cuenta que una de las causas habituales de DP es precisamente el SA. Para ello, es fundamental relacionar temporalmente la aparición de la clínica con la disminución o retirada de las perfusiones.

Además, una vez se decide iniciar el descenso de la sedoanalgesia, será imprescindible monitorizar estrechamente al paciente para detectar la aparición de signos o síntomas compatibles con SA, sobre todo en niños que cumplan alguno de los **factores de riesgo** descritos en la literatura médica<sup>3</sup>:

- Perfusión continua de MDZ o FENT durante 5 o más días.
- Dosis acumulada de FENT mayor de 0,5 mg/kg.
- Dosis acumulada de MDZ mayor de 40 mg/kg.
- Perfusión de FENT superior a 5 µg/kg/hora.
- Perfusión de MDZ superior a 0,35 mg/kg/hora.
- Lactantes menores de 6 meses.
- Retraso psicomotor.

Teniendo en cuenta la sintomatología habitualmente descrita, una **escala diagnóstica** nos ayudará a objetivar y cuantificar el SA, valorar la necesidad de tratamiento y la respuesta al mismo. Los primeros test disponibles se diseñaron para detectar el SA en neonatos. Aunque muy utilizados y bien valorados por la mayoría

de autores como método eficaz para identificar el SA, valorar su evolución y respuesta al tratamiento, no han sido validados en niños fuera del periodo neonatal.

### 5.1. Escala de Finnegan<sup>7</sup>

Diseñada para el seguimiento de recién nacidos hijos de madres adictas a OP. Valora 21 datos con distinta puntuación según la gravedad, considerando que una cifra superior a 8 en tres valoraciones consecutivas, o superior a 12 en 2 ocasiones, es indicativa de SA. No validada para niños mayores, por lo que solo se debería utilizar en neonatos o lactantes de hasta uno o dos meses de edad ingresados en UCIP (Tabla 1).

### 5.2. Escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)<sup>8</sup>

Primera escala validada para niños, propuesta por el grupo del Great Ormond de Londres tras revisar la literatura y la opinión de expertos (Tabla 2). Evaluada con 83 pacientes que recibieron OP y BZD durante más de 5 días, se seleccionaron 19 síntomas que se analizaron según prevalencia e intensidad en relación a los fármacos recibidos. Con todo ello, al final quedaron 11 síntomas y una puntuación máxima de 12. Tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88% para un punto de corte igual o superior a 3. Presenta la desventaja de que precisa varios minutos para llevarla a cabo, requiere estimulación incluso dolorosa del paciente, o que detecta mejor los síntomas por OP que por BZD.

### 5.3. Escala Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS)<sup>9</sup>

También validada para niños por el grupo de Rotterdam, es el test diagnóstico más reciente

**Tabla 1.** Escala de Finnegan<sup>7</sup>

Signos o síntomas	Puntuación
<b>1. Llanto</b>	
Agudo	2
Continuo	3
<b>2. Duración del sueño tras la toma</b>	
<1 hora	3
<2 horas	2
<3 horas	1
<b>3. Reflejo de Moro</b>	
Aumentado	2
Muy aumentado	3
<b>4. Temblores</b>	
Leves con estímulo	1
Moderados con estímulo	2
Leves espontáneos	3
Moderados espontáneos	4
<b>5. Hipertonía</b>	2
<b>6. Excoriaciones cutáneas</b>	1
<b>7. Mioclonías</b>	3
<b>8. Convulsiones</b>	5
<b>9. Sudoración</b>	1
<b>10. Fiebre</b>	
<38,4	1
>38,4	2
<b>11. Bostezos</b>	1
<b>12. <i>Cutis marmorata</i></b>	1
<b>13. Congestión nasal</b>	1
<b>14. Estornudos</b>	1
<b>15. Aleteo nasal</b>	2
<b>16. Frecuencia respiratoria</b>	
>60	1
>60 y tiraje	2
<b>17. Succión excesiva</b>	1
<b>18. Inapetencia</b>	2
<b>19. Regurgitaciones</b>	2
<b>20. Vómitos</b>	3
<b>21. Diarrea</b>	
Pastosa	2
Acuosa	3

Entre 0-7 indica no SA, entre 8-12 leve a moderado, 13-16 moderado a grave, y más de 16 grave.

**Tabla 2.** Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)<sup>8</sup>

Signos o síntomas	Puntuación 0 no, 1 sí
<b>Información 12 horas previas</b>	
1. Diarrea	(0, 1)
2. Vómitos	(0, 1)
3. Temperatura >37,8 °C	(0, 1)
<b>Observación 2 minutos antes de estimulación</b>	
4. Tranquilo	0, irritable 1
5. Temblores	(0, 1)
6. Sudoración	(0, 1)
7. Movimientos anormales o repetitivos	(0, 1)
8. Bostezos o estornudos	(0, 1)
<b>Estimulación 1 minuto</b> (llamada por su nombre, tocar de modo suave, estímulo doloroso si no responde a las previas):	
9. Sobresalto al tocar	(0, 1)
10. Aumento tono muscular	(0, 1)
<b>Recuperación tras estímulo:</b>	
11. Tiempo hasta que se calma:	
• <2 min:	0
• 2-5 min:	1
• >5 min:	2

11 síntomas y una puntuación máxima de 12. Los 3 primeros síntomas se refieren a las 12 horas previas. Los 5 siguientes se recogen durante la observación del paciente al menos 2 minutos. Posteriormente se estimula al paciente hablándole o tocándole, incluso con estímulo doloroso si no responde, para ver respuesta (siguientes 2 síntomas). Por último, se puntúa el tiempo en que se tranquiliza tras el estímulo. Aplicar cada 12 horas. Una puntuación igual o superior a 3 indica SA.

que se ha propuesto (Tabla 3). Tras revisar la literatura médica, se seleccionaron 24 síntomas, con los que se construyó una escala inicial que se aplicó en un estudio prospectivo con 79 niños con OP y BZD durante más de 5 días. Tras analizar la ocurrencia de unos síntomas junto a otros y consultar con un panel de expertos la relevancia de los mismos, finalmente establecieron una escala diagnóstica con 15 síntomas.

**Tabla 3.** Sophia Observations withdrawal Symptoms-scale (SOS)<sup>9</sup>

1. Taquicardia (>15% FC basal)
2. Taquipnea (>15% FR basal)
3. Fiebre >38,4 °C
4. Sudoración
5. Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo
6. Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico
7. Temblores, espontáneos o a estímulos ambientales
8. Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis
9. Hipertonía muscular, puños y pies apretados
10. Llanto inconsolable
11. Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas
12. Insomnio (sueño <1 hora)
13. Alucinaciones
14. Vómitos
15. Diarrea

Consta de 15 datos, cada uno se puntúa con 1 punto. Aplicar cada 8 horas, recogiendo el peor dato de las últimas 4 horas. Una puntuación igual o superior a 4 indica síndrome de abstinencia.

Muestra una sensibilidad del 85% y una especificidad del 91% para un punto de corte igual o superior a 4. Como ventajas, requiere menos tiempo y solo es observacional.

## 6. PREVENCIÓN

Se han propuesto diversas estrategias para prevenir la aparición de tolerancia y SA, aunque todas persiguen un mismo objetivo: administrar la menor cantidad de fármacos sedantes o analgésicos, y durante el menor tiempo posible<sup>10</sup>.

### 6.1. Optimización de la sedoanalgesia

Hay que establecer protocolos de sedoanalgesia, idealmente protocolos basados en el manejo por enfermería, ya que se ha demostrado, tanto en adultos como en niños, aunque con resultados dispares y no siempre, que, tras instaurarlos, se consigue disminuir el tiempo de ventilación mecánica, el de estancia en UCIP, la dosis total de fármacos e incluso la aparición de abstinencia<sup>11</sup>. El objetivo de los protocolos debe ser optimizar y priorizar siempre la analgesia del paciente, monitorizando el dolor con escalas validadas en función de la edad del niño y de su capacidad de colaboración. Cuando sea necesario utilizar sedación, también aquí será obligada la monitorización de la misma mediante escalas validadas, o con ayuda de sistemas para monitorización instrumental como el índice biespectral (BIS). Además, se fomentará el uso de medidas no farmacológicas y centradas en el confort del paciente y la familia. También es fundamental promover el uso de fármacos coadyuvantes para la sedación cuando sea necesario, como los alfa-2 agonistas, con el objetivo de disminuir las dosis de OP y BZD en la medida de lo posible. El objetivo último debe ser administrar la menor cantidad posible de estos fármacos, y sobre todo evitar el exceso de sedación, uno de los principales factores determinantes para la aparición tanto de SA como de delirium en niños<sup>12</sup>.

### 6.2. Disminución gradual de perfusiones

Hasta ahora, la estrategia más utilizada en prevenir el SA es la disminución paulatina de las perfusiones, algo que en pacientes con tratamiento superior a 5 días debería ser obligatorio, y considerar la suspensión brusca como una práctica éticamente incorrecta. Así, cuando

la situación clínica y respiratoria del paciente permita iniciar el destete respiratorio, hay que iniciar el descenso de sedoanalgesia de modo programado y paulatino, descenso que en la mayoría de casos continuará tras la extubación. Valorar aquí el cambio de tubo orotraqueal a nasotraqueal, lo cual puede facilitar la tolerancia del niño al descenso de sedación. No hay una pauta aceptada universalmente. Se recomienda no iniciar al mismo tiempo el descenso de OP y BZD, sino dejar un intervalo de al menos 12 horas entre ambas. El ritmo de descenso debería ser suficientemente lento para evitar la aparición de SA, pero suficientemente rápido para no prolongar innecesariamente el tiempo de ventilación mecánica. Así, hay protocolos que utilizan pautas rápidas con descenso del 50% cada 12-24 horas y suspensión en 2-3 días en pacientes con perfusión inferior a 5 días; otros proponen pautas intermedias con descenso del 10-20% de la dosis inicial cada 12-24 horas y suspensión entre 5-10 días para perfusiones previas entre 5-10 días; o pautas lentas con descensos del 3-5-10% cada 12-24-48 horas para perfusiones durante más de diez días<sup>13</sup>.

### 6.3. Tratamiento sustitutivo

La instauración de un tratamiento sustitutivo, generalmente por vía oral, con fármacos similares a los recibidos en perfusión continua, es otra de las estrategias preventivas más utilizadas. Se suele utilizar junto al descenso gradual de las perfusiones, para facilitar el mismo y no prolongar en exceso el tiempo de destete respiratorio. Generalmente se utiliza metadona como sustitutivo de los OP<sup>14</sup>, aunque también puede ser muy útil la morfina oral, y diazepam, cloracepato dipotásico o lorazepam como sustitutivos del MDZ en perfusión continua<sup>15</sup>. Tam-

bién se utiliza clonidina como sustitutivo de DXM<sup>16</sup>. Se aconseja que las dosis de diferentes fármacos no se administren al mismo tiempo, sino alternando.

### 6.3.1. Metadona

Fármaco muy utilizado como tratamiento sustitutivo de OP en perfusión i. v., es un opiáceo de vida media larga y con buena biodisponibilidad por vía oral, lo que permite mantener niveles séricos estables con dosis intermitentes. No solo tiene acción a nivel de los receptores opioides, ya que también posee efecto antagonista en los receptores NMDA. Sin embargo, a pesar de su uso tan generalizado, todavía no está bien establecida ni cuál es la dosis óptima ni cual el régimen de administración o de descenso posterior, aunque lo que sí que se ha comprobado es que su uso de modo protocolizado puede producir un descenso en la aparición y gravedad del SA<sup>14</sup>.

Habitualmente se administra al comenzar el descenso de las perfusiones, para facilitar el destete y así sustituir el OP intravenoso por otro por vía oral. Es importante tener en cuenta la suma del efecto clínico, para evitar la sobredosificación, y monitorizar siempre con escalas clínicas de sedación. No existe una pauta de tratamiento estándar, sino numerosos protocolos con dosis muy variables. La dosis inicial se puede calcular según el peso del paciente (0,05-0,1 mg/kg cada 6 horas), pero también mediante fórmulas en función de la dosis previa de OP intravenoso, la potencia farmacológica, la vida media y la biodisponibilidad tanto de la metadona como del OP a sustituir. Varios trabajos recientes coinciden en multiplicar la dosis diaria de FENT en miligramos por 2,5 o 3, obteniendo así la dosis diaria de metadona en

miligramos. Sin embargo, otras fórmulas tras aplicarlas obtienen dosis de metadona superiores a las habituales en la práctica clínica, con el consiguiente riesgo de sobredosificación y efectos adversos (bradicardia, alargamiento del QTc). Además, no hay evidencia de que dosis elevadas de metadona acorten el periodo de destete de los OP ni reduzcan la aparición de SA. Con todo ello, y porque a pesar de que con diferentes protocolos preventivos con metadona sigue apareciendo SA hasta en el 45% de los pacientes, lo más prudente sería comenzar con una dosis mínima estándar e ir titulando según la aparición o no de SA.

Una vez que se ha suspendido la sedoanalgesia intravenosa, si el paciente está sin clínica compatible con SA durante al menos 24-48 horas, se inicia el descenso de metadona, disminuyendo la dosis inicial entre un 5 y 25% al día hasta llegar a una dosis mínima en torno a 0,05 mg/kg, aumentando después el intervalo de dosis paulatinamente hasta suspender, durando así el destete de metadona entre 5 y 10 días, aunque en algunas ocasiones se mantiene el tratamiento hasta varias semanas. Se recomienda que sean pautas de descenso sencillas y protocolizadas, sobre todo en caso de alta del paciente a planta o a domicilio con tratamiento todavía.

### 6.3.2. Benzodiacepinas

Las BZD pueden ser útiles para mitigar la agitación y ansiedad típicas del SA. Su empleo como tratamiento sustitutivo estaría indicado en el caso de que el paciente haya recibido previamente perfusión de MDZ. Son útiles los fármacos con vida media prolongada y buena biodisponibilidad por vía oral, como el diazepam, lorazepam o clorazepato dipotásico. Una vez suspendidas las perfusiones, y cuando el



paciente esté sin clínica de SA, también se inicia el descenso paulatino de las dosis al igual que se hace con la metadona o la morfina oral. También hay trabajos que proponen fórmulas para calcular la dosis inicial (las más recientes, por ejemplo, multiplicar la dosis en mg de MDZ i. v. al día por 0,3, y esa sería la dosis diaria de diazepam (dividida después en 4 dosis) o de lorazepam (dividida después en 6 dosis)<sup>15</sup>. Hay otras fórmulas, pero al igual que ocurre con metadona, ante el posible riesgo de sobredosificación, también se recomienda comenzar con dosis mínima estándar e ir titulando según la respuesta clínica.

#### 6.4. Rotación de fármacos

La rotación de fármacos de modo programado para evitar la ocupación prolongada del receptor es una práctica habitual en la mayoría de UCIP. Sin embargo, hasta el momento apenas había publicaciones al respecto, donde se demostraba una disminución de las dosis totales de fármacos, pero sin analizar su repercusión en la aparición de SA. Un reciente estudio español en el que se evalúa un protocolo de rotación de fármacos encuentra una disminución en la incidencia de SA en comparación al grupo de pacientes sin rotación, concluyendo que es una estrategia que puede ser útil para disminuir la aparición de SA<sup>17</sup>. Aunque es un primer paso y habría que realizar más estudios al respecto valorando distintos protocolos, la rotación de fármacos parece efectiva a la hora de prevenir el SA iatrogénico.

#### 6.5. Otros

Se han propuesto otras estrategias para disminuir la aparición de SA por OP y BZD. Hay trabajos que evalúan la interrupción diaria de las perfusiones, práctica más habitual en adul-

tos, pero con resultados contradictorios hasta el momento<sup>18</sup>, y con la desventaja en Pediatría del mayor riesgo de extubación accidental, sobre todo en niños pequeños, por lo que no se recomienda. Algunos autores proponen utilizar bolos de sedoanalgesia en lugar de perfusión continua, aunque aquí tampoco existe evidencia de su utilidad. Por último, se ha intentado disminuir la incidencia de SA mediante el uso de varios fármacos junto a las perfusiones de OP y BZD previo al descenso de las mismas (naloxona, ketamina, alfa-2 agonistas), también con escasa evidencia hasta el momento, aparte de su utilidad como coadyuvantes a la hora de disminuir las dosis necesarias de OP y BZD.

### 7. TRATAMIENTO

Si aparece clínica de abstinencia, a pesar de instaurar una o varias de las estrategias preventivas, hay que instaurar tratamiento sintomático. Además de utilizar bolos de rescate de cloruro mórfico, fentanilo o midazolam, si es necesario, para mitigar los síntomas, se deben optimizar las dosis del tratamiento sustitutivo en caso de que se hubiese instaurado, e iniciar tratamiento sintomático específico, fundamentalmente con alfa-2 agonistas.

#### 7.1. Clonidina

Se utiliza desde los años 70 en el tratamiento de SA por OP. Al inhibir el sistema simpático, disminuyen los síntomas asociados, sobre todo la taquicardia y la hipertensión arterial. Uso habitual en nuestro medio, donde solo se dispone de la forma oral, mientras que en otros países también se dispone de la preparación intravenosa. Se aconseja administrar una dosis mínima de prueba (1 µg/kg) para evaluar tolerancia hemodiná-

mica, y si no hay problemas comenzar con dosis de 3 µg/kg cada 8 horas vía oral e ir titulando según respuesta hasta dosis máxima de 5 µg/kg cada 8 horas. Estudios publicados con buenos resultados, sobre todo con neonatos, aunque tampoco aquí existe demasiada evidencia en la literatura médica, consideramos que debe ser la primera opción de tratamiento del SA.

### 7.2. Dexmedetomidina

Agonista alfa-2-adrenérgico, más potente que la clonidina, que también se utiliza en el tratamiento del SA con buenos resultados. Estaría indicada en pacientes en los que no es posible utilizar la vía oral, o en casos de SA graves que interfieren con el destete respiratorio. Las dosis utilizadas varían entre 0,2-1,4 µg/kg/hora i. v. Los efectos adversos más frecuentes, al igual que con la clonidina, son hipotensión arterial y bradicardia, siendo el riesgo mayor tras bolo intravenoso<sup>18</sup>, por lo que no se recomienda utilizar bolo de carga inicial.

### 7.3. Otros fármacos

Se ha descrito el uso de varios fármacos como tratamiento del SA por OP y BZD, pero son casos aislados y no hay suficiente evidencia para apoyar su utilización. El fenobarbital no se recomienda por producir numerosos efectos adversos, además de que no controla ni los vómitos ni la diarrea asociados al SA. También se está abandonado el uso de clorpromazina y otros antipsicóticos, por no presentar ventajas respecto a otros fármacos, además de poder producir alteraciones extrapiramidales, hematológicas y cardiovasculares. Se han descrito casos de SA a OP y BZD en los que desaparecen los síntomas tras instaurar una perfusión de ketamina, también aquí sin suficiente evidencia de su utilidad.

## 8. SÍNDROME DE ABSTINENCIA POR DEXMEDETOMIDINA

En los últimos años se han publicado varios trabajos que han encontrado una incidencia de SA tras perfusión continua de DXM entre el 25-35%. Los factores de riesgo que se han observado son: duración del tratamiento (superior a 4 días) y dosis acumulada (superior a 100 µg/kg)<sup>19</sup>. La clínica suele comenzar a las 12-24 horas tras la disminución o cese de la perfusión, siendo los síntomas más habituales taquicardia, hipertensión arterial, temblores, agitación, fiebre, insomnio, vómitos y diarrea. Hay que tener en cuenta que todavía no hay ninguna escala diagnóstica específica de SA por DXM. Hasta entonces, quizás sería recomendable utilizar la escala Sophia, ya que probablemente detecta mejor los síntomas por hiperactividad simpática que el WAT-1. Algunos centros han propuesto estrategias preventivas para evitar o disminuir la aparición de SA por DXM. Así, se recomienda evitar la suspensión brusca de la perfusión en pacientes con tratamiento superior a 3 días, con una disminución gradual durante al menos 24-48 horas. También se propone iniciar un tratamiento sustitutivo con clonidina vía oral 1-5 µg/Kg/dosis cada 8 horas, comenzando el descenso de DXM tras la segunda dosis de clonidina.

## 9. RESUMEN

- 1. Si perfusión de OP ± BZD >3 días-5 días: disminución gradual de perfusiones de modo alterno (iniciar descenso de BZD y a las 12 horas iniciar descenso de OP):**
  - Perfusión <5 días: descenso del 20-50% de dosis inicial cada 12-24 horas y suspensión en 2-3 días.

- Perfusión 5-10 días: descenso del 10-20% de dosis inicial cada 12-24 horas y suspensión entre 5-10 días.
  - Perfusión >10 días: descenso del 5-10% cada 12-24-48 horas y suspensión durante más de diez días.
- 2. Si perfusión de OP ± BZD >3 días: monitorización de SA mediante escala validada para niños: WAT-1 o Sophia para cualquier edad, Finnegan solo en neonatos o menores de 1 mes.**
- 3. Si perfusión de OP ± BZD >5 días, o si dosis acumulada de fentanilo >0,5 mg/kg o midazolam >40 mg/kg, o dosis de midazolam >0,35 mg/kg/hora, o dosis de fentanilo >5 µg/kg/hora: además de iniciar pauta lenta de descenso de perfusiones alternado cada 12 horas según el punto 1, optimizar medidas no farmacológicas, y plantear cambio de tubo orotraqueal a nasotraqueal, valorar tratamiento sustitutivo:**
- Metadona vía oral: 0,05-0,1 mg/kg cada 6 horas, o morfina oral: 0,1-0,2 mg/kg cada 4 horas, alternando con:
  - Benzodiazepinas vía oral, a elegir una:
    - Diazepam 0,1 mg/kg cada 6 horas (alternando las dosis con las de metadona).
    - Clorazepato Dipotásico (Tranxilium pediátrico<sup>o</sup>, sobres 2,5 mg): 0,1-0,2 mg/kg cada 8 horas.
    - Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 2 mg).
- 4. Si aparición de clínica de síndrome de abstinencia, iniciar tratamiento:**
- Iniciar descenso de perfusión de BZD tras segunda dosis de BZD oral; iniciar descenso de perfusión de OP tras segunda dosis de metadona.
  - Clonidina vía oral: dosis inicial 1-3 µg/kg cada 6-8 horas (dosis máxima 5 µg/kg/dosis y 900 µg/día).
  - Si no disponible vía enteral: DXM 0,2-1,4 µg/kg/hora i. v.
  - Si agitación grave, valorar bolos de rescate en función de situación clínica o si todavía intubado o ya extubado: Morfina 0,05-0,1 mg/kg i. v. o FENT 0,5-1 µg/kg i. v.; MDZ 0,05-0,1 mg/kg i. v.
  - Valorar descenso más lento de perfusiones o incluso suspender el descenso durante 24 horas.
  - Si dosis máximas de clonidina o DXM y persiste clínica de SA, si se había instaurado tratamiento sustitutivo optimizar dosis, o valorar iniciar tratamiento:
    - Metadona hasta 0,2 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 10 mg/dosis).
    - Morfina oral hasta 0,3-0,4 mg/kg cada 4 horas (dosis máxima 20 mg/dosis).
    - Diazepam hasta 0,3 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 10 mg/dosis).
    - Clorazepato dipotásico hasta 0,5-1 mg/kg cada 8 horas (dosis máxima 60 mg al día).
    - Lorazepam hasta 0,2 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 4 mg/dosis).

## 5. Si paciente asintomático durante 24-48 horas, iniciar descenso gradual del tratamiento:

- Descenso de clonidina 10-20% al día hasta llegar a 1 µg/kg/dosis, y a partir de ahí espaciar el intervalo de dosis diariamente desde cada 8 horas a cada 12 horas, cada 24 horas, y suspender.
- Descenso de metadona o morina oral y BZD oral 10-20% al día hasta llegar a 0,05 mg/kg/dosis, y a partir de ahí espaciar el intervalo de dosis diariamente desde cada 6 horas a cada 8 horas, cada 12 horas, cada 24 horas, y suspender.
- Si durante el descenso del tratamiento aparece clínica compatible con SA, aumentar la dosis del fármaco hasta el nivel en que el paciente estaba asintomático, y continuar con descenso de dosis más lento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, *et al.* Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208-e1255.
2. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid tolerance in critical illness. *N Engl J Med*. 2019;380(4):365-78.
3. Duceppe MA, Perreault MM, Frenette AJ, Burry LD, Rico P, Lavoie A, *et al.* 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. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(2):148-56.
4. Sánchez-Pinto LN, Nelson LP, Lieu P, Koh JY, Rodgers JW, Larson KA, *et al.* Implementation of a risk-stratified opioid weaning protocol in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2018;43:214-9.
5. Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I, Zalia F, Rossetti E, Vitale F, *et al.* Withdrawal assessment Tool-1 monitoring in PICU: a multicentre study on iatrogenic withdrawal syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):e86-e91.
6. Fernández Carrión F, García Iglesias A, Peña López Y, García Soler P, Flores González JC, García Urabayen D, *et al.* Estudio multicéntrico sobre síndrome de abstinencia en UCIP. *Rev Esp Pediatr*. 2011;67(Supl. 2):195.
7. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis*. 1975;2:141-58.
8. Franck LS, Scoppettuolo LA, Wypij D, Curley MA. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. 2012;153(1):142-8.
9. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, van Dijk M. Psychometric evaluation of the Sophia observation withdrawal symptoms scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(8):761-9.
10. Bichaff P, Setani KT, Motta EHG, Delgado AF, Carvalho WB, Luglio M. Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(10):909-15.
11. Neunhoeffler F, Kumpf M, Renk H, Hanelt M, Berneck N, Bosk A, *et al.* Nurse-driven pediatric analgesia and sedation protocol reduces withdrawal symptoms in critically ill medical pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(8):786-94.

12. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, *et al.* Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med.* 2016;42(6):972-86.
13. Fenn NE, Plake KS. Opioid and benzodiazepine weaning in pediatric patients: review of current literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37(11):1458-68.
14. Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(3):228-39.
15. Warrington SE, Collier HK, Himebauch AS, Wolfe HA. Evaluation of iv to enteral benzodiazepine conversion calculations in a pediatric intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(11):e569-e575.
16. Lee MM, Caylor K, Gockenbach N. Evaluating the transition from dexmedetomidine to clonidine for the prevention of withdrawal in critically ill pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(2):104-10.
17. Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, García M, López-Herce J. Sedative and analgesic drug rotation protocol in critically ill children with prolonged sedation: evaluation of implementation and efficacy to reduce withdrawal syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(12):1111-7.
18. Chiu AW, Contreras S, Mehta S, Korman J, Pereaault MM, Williamson DR, *et al.* Iatrogenic opioid withdrawal in critically ill patients: a review of assessment tools and management. *Ann Pharmacother.* 2017;51(12):1099-111.
19. Shutes BL, Gee SW, Sargel CL, Fink KA, Tobias JD. Dexmedetomidine as single continuous sedative during noninvasive ventilation: typical usage, hemodynamic effects, and withdrawal. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(4):287-97.