

Síndrome de abstinencia en pediatría tras estancia en cuidados intensivos

Sara Vicent Martí (R1)

Módulo: Lactantes

Tutores: Jorge Frontela y M^a Carmen Vicent



Índice

- Introducción
- Definiciones
- Fisiopatología
- Incidencia
- Clínica
- Factores de riesgo
- Diagnóstico
- Escalas de valoración
- Prevención y tratamiento
- Protocolo de la SECIP
- Conclusiones
- Referencias bibliográficas

Introducción



- El uso prolongado de sedantes y analgésicos en UCIP es común → tolerancia, dependencia y abstinencia
- Los opiáceos (OP) y las benzodiacepinas (BZD) son los más usados (fentanilo y midazolam)
- Motivo de emplear sedo-analgesia: patología respiratoria, traumatismos, postoperatorios o shock séptico
- Adecuada sedo-analgesia influye en el **pronóstico**:
 - ❖ Disminuye la respuesta al estrés
 - ❖ Evita la extubación accidental y la pérdida de accesos vasculares
 - ❖ Permite la adaptación a la ventilación mecánica
 - ❖ Disminuye la estancia hospitalaria

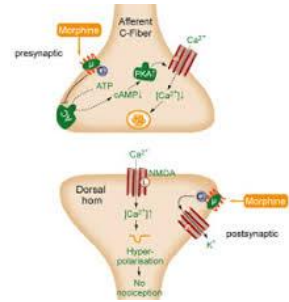
Definiciones



- **TOLERANCIA:** disminución del efecto de un fármaco con el tiempo o la necesidad de aumentar la dosis para conseguir la misma eficacia clínica
- **DEPENDENCIA FÍSICA:** estado de adaptación fisiológica producido por la administración repetida de un fármaco, caracterizado por la necesidad de continuar la administración del mismo para evitar el síndrome de abstinencia (SA)
- **ABSTINENCIA:** conjunto de síntomas y signos físicos que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, se disminuye la dosis demasiado rápido o se antagoniza, una vez se ha establecido una dependencia física

Fisiopatología

- Los OP producen inhibición de la neurona y la disminución de la liberación de NT produciendo **analgesia**
- El cese brusco (menor ocupación de receptores) produce aumento de la actividad excitatoria neuronal
- Factores más importantes en el desarrollo de tolerancia y SA son:
 - activación mantenida del receptor
 - grado de afinidad del fármaco por el mismo
- Las BZD producen **sedación** al unirse a los receptores del NT GABA, incrementado su efecto inhibitorio sobre el SNC
- Administración prolongada → disminución de la función de los receptores, menor eficacia de una misma concentración de GABA y una mayor estimulación del SNC



Activación del sistema simpático

Incidencia

- La incidencia del SA en las UCIP es **MUY VARIABLE** según los centros: **entre el 35-57%**, aumentando hasta un 87% si la perfusión de sedo-analgésico es **mayor a 5 días**
- En algunos estudios incidencia al 10-18% (si no FR de asociados)
- La mayoría de estudios usan conjuntamente OP y BZD
- Variabilidad de causa **MULTIFACTORIAL**:
 - Uso de diferentes estrategias de tratamiento sedo-analgésico
 - Uso de protocolos de prevención, apenas datos tras suspensión brusca del fármaco → datos poco generalizables
 - Diferencias en el diseño del estudio
 - Uso de diferentes escalas para el diagnóstico de SA, algunas no validadas
 - Tamaños muestrales pequeños de cada estudio incluido

Incidencia

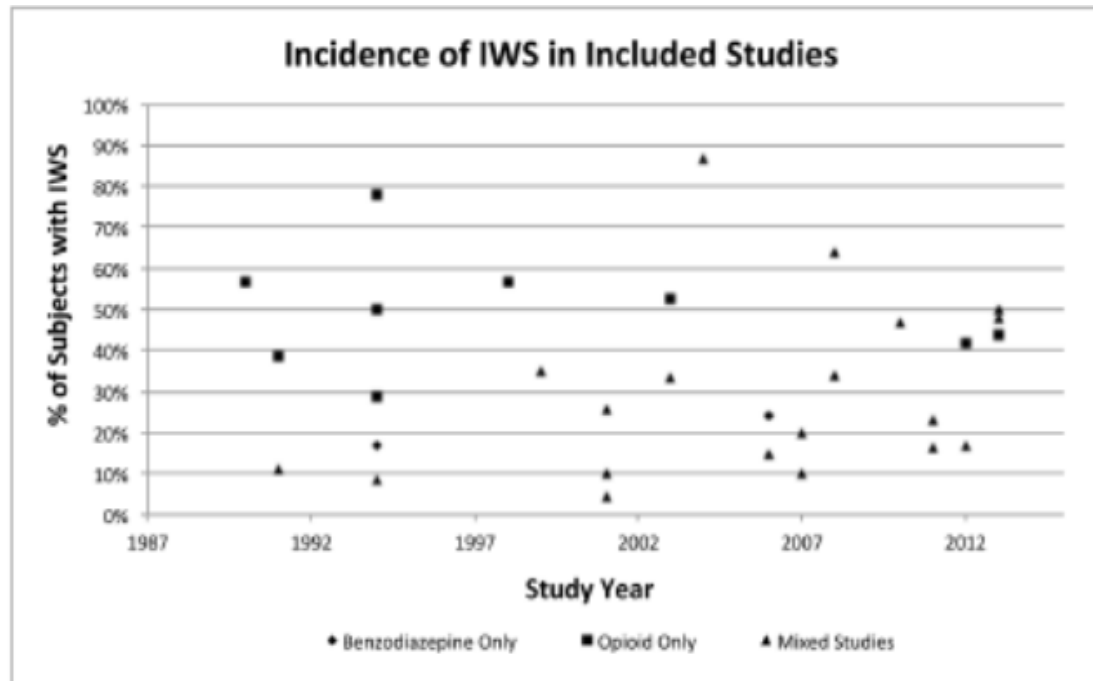


Figure 2. Proportion of subjects with IWS relative to the total number of subjects among included studies (Mixed includes studies where the subjects received both opioids and benzodiazepines.)

Clínica

- **INICIO:** según la vida media (VM) del fármaco y de sus metabolitos
 - Desde horas tras la suspensión/descenso del fármaco (VM corta) hasta días (72h) en caso de VM larga → **mayoría tras 12-24h**
- ↓
- Continuar seguimiento del SA hasta días después de la suspensión
 - **Cambios del comportamiento** como 1ª manifestación (ansiedad, agitación, insomnio y temblores)
 - Alteraciones del SNC
 - Alteraciones del SNA
 - Alteraciones del sistema gastrointestinal

Alteraciones del SNC

Convulsiones y movimientos anormales más con BZD

Irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, clonus, hipertoniá, bostezos, estornudos, delirium, convulsiones, alucinaciones y en neonatos, llanto agudo y reflejo del Moro exaltado

Alteraciones del SNA

Taquicardia, HTA, taquipnea, fiebre, sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis

Alteraciones del sistema GI

Intolerancia digestiva, vómitos y diarrea (solo en SA por OP)

No aparecen en el SA por BZD

Factores de riesgo

➤ PRINCIPALES FR: (mayor fuerza de asociación)

- ❖ **Duración** de administración de sedo-analgésia **mayor a 5 días**
- ❖ **Dosis total acumulada de fármacos**
 - fentanilo >1,5mg/kg
 - midazolam > 60mg/kg

Hay estudios que encuentran como FR dosis acumuladas menores: FENT >0,48mg/kg y MDZ > 40mg/kg

➤ OTROS FR con **menor grado de evidencia**:

- ❖ Sobre-sedación
- ❖ Suspensión brusca del tratamiento
- ❖ Mayor estancia en UCIP y mayor duración de VM
- ❖ ECMO
- ❖ Gravedad del paciente
- ❖ Polimedición sedante
- ❖ Perfusión continua vs intermitente

➔ **FACTOR DE CONFUSIÓN:** uso medicación concomitante (bloqueantes neuromusculares) → uso altas dosis de OP/BZD

➤ No son factores de riesgo:

-Edad

-Características demográficas

-Dosis máxima administrada de OP

➤ FR del SISTEMA:

- Camas limitadas en la UCIP, los procesos de destete pueden requerir tiempo
- Hay fármacos que no se permite su uso en planta de hospitalización (según cada hospital)

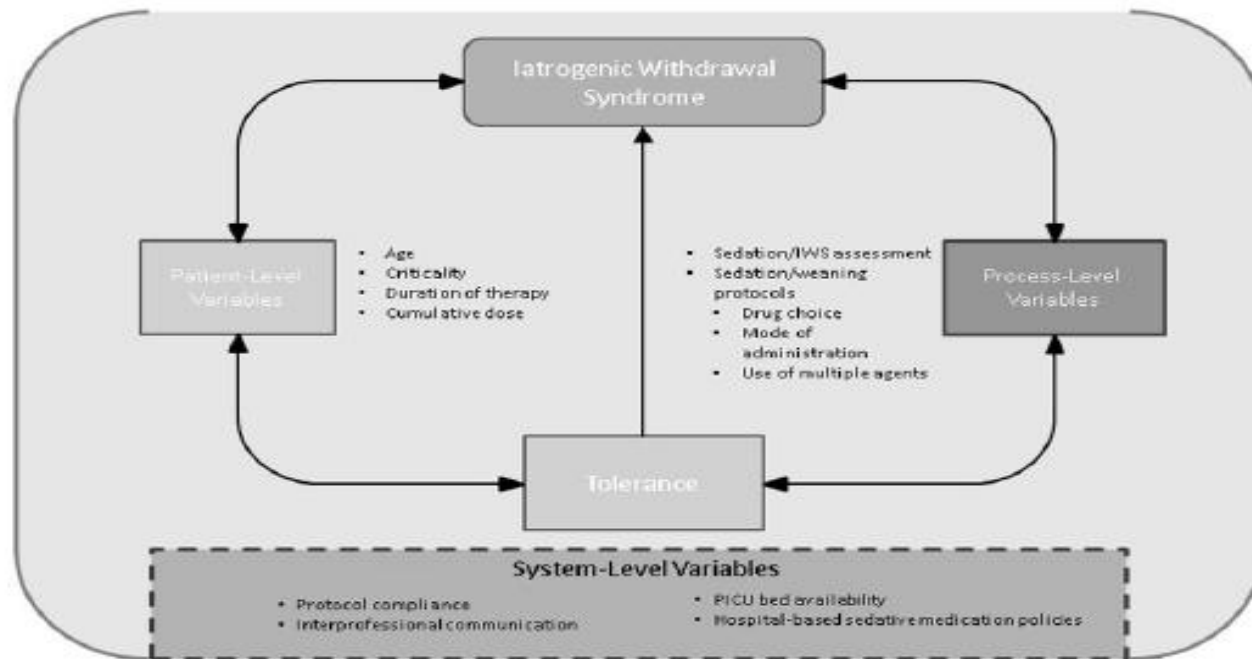
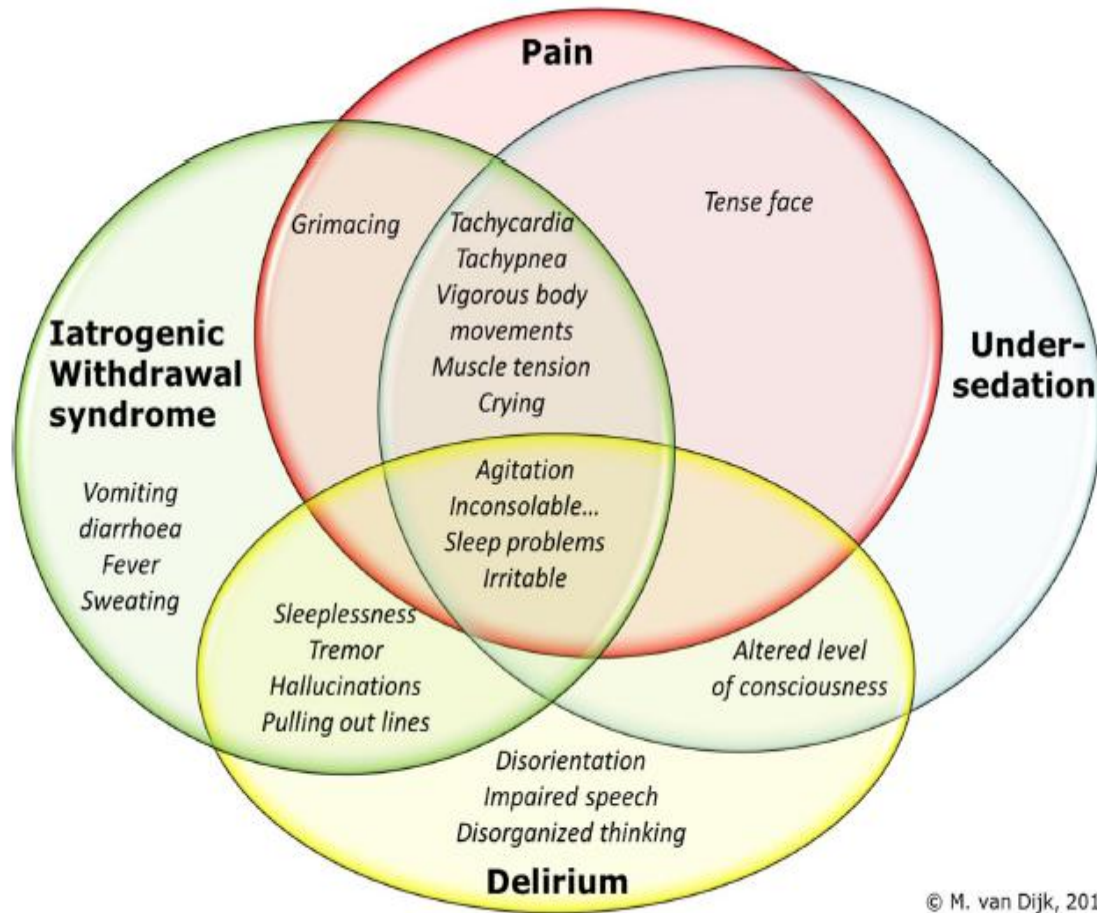


Figure 3. Risk for Iatrogenic Withdrawal Syndrome (IWS). Conceptual model relating three levels of risk factors for IWS in critically ill children

Diagnóstico

- Es complejo, ya que sus síntomas y signos se **solapan** con otras entidades frecuentes en UCIP.
- **Diagnóstico de EXCLUSIÓN** → no hay ningún síntoma específico
- Descartar compromiso hemodinámico o respiratorio graves, alteraciones metabólicas o daño neurológico secundario
- Relación de la clínica con la disminución o retirada de las perfusiones, sobre todo si factores de riesgo
- No existe gold estándar para el diagnóstico y la medición de la intensidad de los síntomas
- Diversas herramientas de valoración derivadas de la escala Finnegan (neonatal)

Diagnóstico



© M. van Dijk, 2011

Fig. 1 Overlap of behavioural cues in pain, sedation, withdrawal syndrome and delirium

Escalas de valoración

- Necesarias para objetivar, cuantificar y valorar la necesidad de tratamiento, evitar la sobre-sedación y las dosis altas acumuladas de sedo-analgésia
- **Escala de Finnegan:** diseñada para neonatos hijos de madres adictas a OP, no validada en niños mayores de 2-3 meses de edad
- **Escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)**
- **Escala Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS)**

*Recomendación A
según guía de
práctica clínica



ÚNICAS VALIDADAS EN NIÑOS

Escala Finnegan

Valora 21 ítems

-0-7 puntos: no SA

-8-12 puntos: SA leve-moderado

-13-16 puntos: moderado-grave

->16 puntos: grave

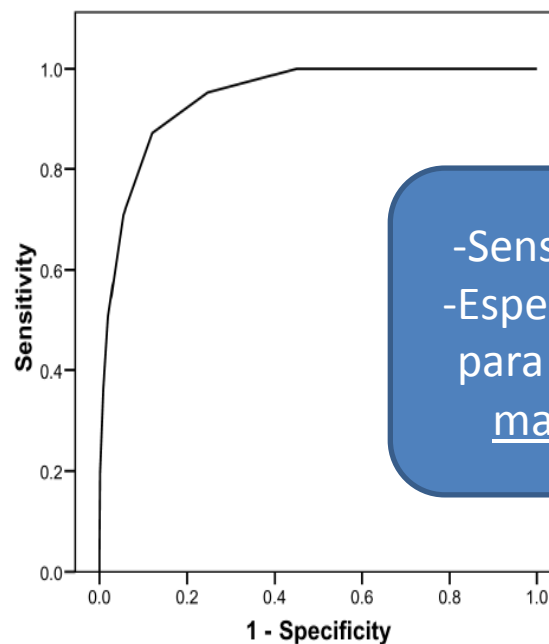
Tabla 1 Escala de Finnegan

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

Escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)

- ❖ Publicada en 2008 (n=83) y reevaluado en 2012 (n=126) por Franck et al
- ❖ Fallo respiratorio agudo y >5 días de sedo-analgésia en infusión continua, desde 2 semanas-18 años de edad
- ❖ **Mejor para detectar síntomas del SA por OP que por BZD**
- ❖ Precisa estimulación incluso dolorosa
- ❖ Implantación satisfactoria por enfermería

ROC Curve



-Sensibilidad del 87%
-Especificidad del 88%
para una puntuación mayor o igual a 3

-Coeficiente Kappa de 0,8
-CCI de 0,98

11 ítems, 12 puntos.
Se realiza 2 veces al día desde inicio del destete hasta 72h después de la última dosis de OP

Tabla 2. WAT-1

Signos o síntomas	Puntuación 0 no, 1 sí
-------------------	-----------------------

Información 12 horas previas:

1. diarrea (0,1)
2. vómitos (0,1)
3. $T^a > 37,8^{\circ}C$ (0,1)

Observación 2 minutos antes de estimulación:

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

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

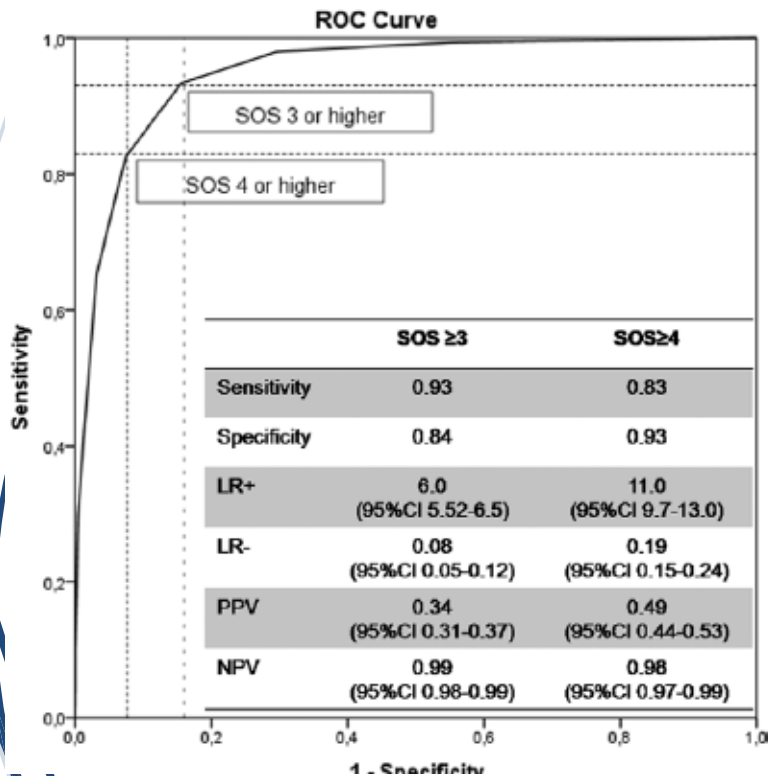
9. sobresalto al tocar (0,1)
10. aumento tono muscular (0,1)

Recuperación tras estímulo:

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

Escala Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS)

- ❖ n=154, pacientes con 5 días de tratamiento sedo-analgésico
- ❖ Coeficiente kappa 0,73 a 1 para los distintos ítems
- ❖ Coeficiente de correlación intraclase: 0,97
- ❖ **VENTAJA: no requiere estimulación**



Sensibilidad del 83% y Especificidad del 93% para el dx de SA cuando se considera un valor ≥ 4

VPN de 0,98 y VPP 0,49

Tabla 1. Escala Sophia (SOWS, de su sigla en inglés Sophia Observational Withdrawal Scale)

Taquicardia (>15% de la basal)
Taquipnea (> 15% de la basal)
Fiebre > 38,4°C
Sudoración
Agitación, si muestra irritabilidad, inquietud o nerviosismo
Ansiedad, si muestra ojos abiertos, cejas tensas y elevadas, expresión desde alerta hasta pánico
Temblores, espontáneos a estímulos ambientales
Movimientos anormales de antebrazos o piernas, espontáneos o ante estímulos, desde sacudidas finas hasta coreoatetosis
Hipertonía muscular, puños y pies apretados
Llanto inconsolable
Muecas o gestos de malestar, cejas contraídas
Insomnio (sueño menor de 1 hora)
Alucinaciones
Vómitos
Diarrea

- 15 ítems, máxima puntuación 15 puntos
- Se realiza 3 veces al día (cada 8h)
- Se recogen datos de las 4h previas
- Se escoge el valor más alto

- Solo aparecen en el SA por BZD
- Mejor sensibilidad para evaluar el SA por BZD que la WAT-1

Prevención

- Estrategia más utilizada: **disminución paulatina de las perfusiones**
- Ningún protocolo de descenso gradual ha conseguido erradicar la aparición del SA, no grandes diferencias entre pautas de descenso rápidas o lentas
- **Tratamiento sustitutivo por vía oral**, fármacos de **vida media larga**
→ metadona (para OP) y diazepam o cloracepato dipotásico (para midazolam)
- Se recomienda cuando la perfusión de sedo-analgésia es >5 días o si dosis acumulada de fentanilo > 0,6mg/kg o midazolam > 40mg/kg
- En el resto de pacientes sin FR: monitorizar el SA sin iniciar tratamiento preventivo

Tratamiento



- La mayoría de centros: **metadona a dosis inicial de 0,1mg/kg/6h**
 - opioide de vida media larga
 - buena biodisponibilidad oral
- Si no aparece SA **se disminuye la dosis** de la metadona entre un **5-25% al día**, con pautas entre 5-10 días
- **Otros agentes: BZD** para la agitación y ansiedad del SA por OP → **obligado si el paciente ha sido tratado con BZD**
 - diazepam a 0,1mg/kg/6h
 - lorazepam a 0,05mg/kg/12h
 - clorazepato dipotásico a 0,2mg/kg/12h
- Lorazepam mejor que diazepam (metabolitos activos de duración variable)
- Ketamina, clonidina o dexmedetomidina

Si HTA o
taquicardia

Protocolo de la SECIP



Si perfusión de OP +/- BZD > 5 días o dosis acumuladas FENT > 0,6mg/kg o de MDZ > 40mg/kg

Administrar METADONA VO a 0,2 mg/kg/6h más BDZ (diazepam, lorazepam o clorazepato dipotásico)

Tras 2ª dosis de metadona

Iniciar descenso de sedoanalgesia

Si aparición de SA

Aumentar dosis de tratamiento sustitutivo gradualmente

En SA moderado-grave con HTA y taquicardia

Clonidina a 1µg/kg/8h vo

Si no se controla adecuadamente

Valorar perfusión de dexmedetomidina IV o ketamina IV

Si agitación importante o alucinaciones

Haloperidol VO 0,01-0,05 mg/kg/día cada 12h

Si no aparece SA durante el destete

Suspender las perfusiones a las 24h

Protocolo de la SECIP

➤ A NIVEL DE PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN



- Iniciar el descenso de metadona y BZD un **20-30%** al día hasta **suspender**
- Si aparece SA, **descender un 10%** al día cuando el SA esté controlado y el paciente esté asintomático durante 24-48h
- Si de nuevo aparece clínica durante el descenso, **aumentar de nuevo la dosis al nivel en que estaba asintomático** y continuar con descenso más lento

Conclusiones

- En UCIP es frecuente el uso de OP y BZD de forma prolongada
- Existe riesgo de SA, mayor si la duración de sedo-analgésia es > 5 días o si altas dosis acumuladas
- Incidencia muy variable según centros, ya que diferentes actuaciones en la práctica clínica
- Produce alteraciones del SNC, SNA y GI
- Es importante la monitorización de estos pacientes con escalas validadas → WAT-1 mejor para SA por OP
→ SOS mejor para SA por BZD
- Dx de exclusión, tener en cuenta el posible solapamiento de los síntomas con otras entidades
- Importancia de la prevención y tratamiento → usar la VIA ORAL
- Es **IMPORTANTE** conocer las medicaciones que han recibido previamente durante su estancia en UCI y la duración y dosis acumulada administrada

Referencias bibliográficas

- 1. Fernández F, Gaboli M, González R, Gómez de Quero P, Fernández S, Murga V et al. Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. Med Intensiva. 2013; 37: 67-74
- 2. Burastero M, Telechea H, González S, Manassi A, Mendez P, Brunetto M et al. Incidencia del síndrome de abstinencia en niños críticamente enfermos. Arch Pediatr Urug. 2017; 88: 6-11
- 3. Fernández F, García P, Pérez A, grupo de sedoanalgesia de la SECIP. Síndrome de abstinencia en UCIP. Protocolos de la Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos [en línea]. Salamanca: SECIP; 2013 [fecha de consulta: 31-01-18]. Disponible en: <https://www.secip.com/publicaciones-relacionadas/protocolos/category/26-abstinencia-sindrome-de-abstinencia-sindrome-de>
- 4. Nelson L, 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: 214-19
- 5. Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to de ward. Pediatric Anesthesia. 2004; 14: 293-98
- 6. Harris J, Ramelet AS, 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: 972-86
- 7. Galinkin J, Koh JL. Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children. Pediatrics. 2014; 133: 152-155

- 8. Ista E, Dijk M, Tibboel D, Hoog M. Assessment of opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in critically ill children: current state of the art. *Neth J Crit Care*. 2009; 13: 247-253
- 9. Best KM, Boullata JI, Curley MA. Risk factors associated with iatrogenic opioid and benzodiazepine withdrawal in critically ill pediatric patients: a systematic review and conceptual model. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: 175-183
- 10. Fisher D, Grap MJ, Younger JB, Ameringer S, Elswick RK. Opioid withdrawal signs and symptoms in children: frequency and determinants. *Heart & Lung*. 2013; 42: 407-413
- 11. Amigoni A, Vettore E, Brugnolaro V, Brugnaro L, Gaffo D, Masola M et al. High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal syndrome in paediatric intensive care patients. *Acta pediátrica*. 2014; 103: 538-543
- 12. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28: 2122-2132
- 13. Frank LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-versión 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9: 573-580
- 14. 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: 142-148
- 15. Ista E, Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ, Dijk M. Psychometric evaluation of the Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14: 761-769
- 16. Phan H, Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients. *Pediatr Drugs*. 2008; 10: 49-69