

# SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN UCIP

Francisco Fernández (Hospital Universitario, Salamanca), Patricia García-Soler (Hospital Carlos Haya, Málaga), Antonio Pérez (Hospital General, Castellón). *Grupo de Sedoanalgesia de la SECIP.*

## INTRODUCCIÓN

Una adecuada sedoanalgesia influye en el pronóstico del paciente, reduce la morbilidad y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). El aumento del uso de sedantes y analgésicos ha producido también un incremento de la incidencia de sus efectos secundarios, incluido el síndrome de abstinencia (SA). Éste, relacionado generalmente con una disminución rápida o el cese brusco del fármaco, aumenta el estrés, interfiere con el destete respiratorio, complica la evolución del paciente y prolonga su estancia en UCIP. Los opiáceos (OP) y las benzodiacepinas (BZD), son los que con mayor frecuencia producen SA por ser los más utilizados actualmente en nuestras unidades. Hoy día no hay ningún protocolo o guía clínica que se pueda considerar gold estándar, por lo que a continuación, tras revisar la literatura, se establecen unas recomendaciones de actuación.

## CONCEPTOS

**Tolerancia.** Disminución del efecto de un fármaco con el tiempo, o necesidad de aumentar la dosis para conseguir la misma eficacia clínica. La misma concentración de fármaco en plasma produce menos efecto.

**Abstinencia.** Conjunto de síntomas y signos físicos que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, una vez se ha establecido una dependencia física.

**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 SA.

## FISIOPATOLOGÍA

Los OP se caracterizan por poseer afinidad por los receptores opioides. La activación de los mismos se traduce en la inhibición de la neurona y en la 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 excitatoria neuronal, con activación del sistema simpático, produciendo la clínica del SA. Diversos trabajos 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 el mismo.

Las 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 se produce una menor eficacia de una misma concentración de GABA, y una mayor estimulación del sistema nervioso central.

## INCIDENCIA

El SA es un problema con incidencia variable según los centros, el 62% de los centros en 1993 y hasta el 90% en 2004 según encuestas. La incidencia de SA tras uso de OP en perfusión continua prolongada, generalmente fentanilo (FENT) o cloruro mórfico, varía según series entre el 4% y el 57%, comunicando la mayoría de trabajos cifras en torno al 35-50%. También se ha descrito SA tras el uso de remifentanilo. En cuanto a las BZD, los pocos trabajos publicados son casos aislados o estudios retrospectivos, que relatan una incidencia entre el 11 y el 35%, generalmente tras el 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% según duración previa del tratamiento o dosis acumuladas. En un reciente estudio multicéntrico de la SECIP con 163 pacientes, la incidencia global de SA fue del 37,4%, sin diferencias por grupos de edad. También se han comunicado casos de tolerancia o SA tras utilizar otros agentes de uso frecuente en UCIP, como ketamina, propofol, clonidina o dexmedetomidina.

## CLÍNICA

La mayoría de trabajos publicados analizan el SA tras uso de OP, BZD o ambos conjuntamente. Una vez se suspende o disminuye la perfusión del fármaco, la clínica comienza desde 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 larga (diazepam).

El SA a OP se caracteriza fundamentalmente por:

- Alteraciones del SNC: irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, clonus, hipertonia, bostezos, estornudos, delirio, convulsiones, alucinaciones, y en neonatos, llanto agudo y reflejo de Moro exagerado.
- Alteraciones del SNA: taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, fiebre, sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis.
- Alteraciones gastrointestinales: intolerancia digestiva, vómitos, diarrea.

El SA por BZD se diferencia fundamentalmente del secundario a OP en que no suele causar alteraciones gastrointestinales, pero los movimientos anormales y las convulsiones son más frecuentes. Se caracteriza por presentar ansiedad, temblores e insomnio, aunque también se han descrito llanto inconsolable, alucinaciones, taquicardia y fiebre.

Ya que la mayoría de centros utilizan ambos grupos de fármacos y que los síntomas generalmente se solapan, hay autores que proponen hablar de SA como fenómeno único, sin distinguir entre unos fármacos u otros. Tras revisar la literatura, los síntomas más comunes son temblores, agitación, irritabilidad, febrícula o fiebre, taquicardia, insomnio, hipertonia, hipertensión arterial, sudoración, vómitos y diarrea.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SA debe ser de exclusión, al no haber ningún síntoma específico. Hay descartar compromiso hemodinámico o respiratorio graves, alteraciones metabólicas, o daño neurológico secundario a cualquier insulto cerebral. Es necesario relacionar en el tiempo la aparición de la clínica con la disminución o retirada de las perfusiones. Al iniciar el descenso de la sedoanalgesia, es fundamental una estrecha

vigilancia para detectar la aparición de signos o síntomas compatibles con SA, sobre todo en niños que cumplan alguno de los factores de riesgo descritos:

- Tratamiento en perfusión continua más de 5 días.
- Dosis acumulada de FENT mayor de 0,5 mg/kg y dosis acumulada de MDZ mayor de 40 mg/kg.

Una escala clínica nos ayuda a objetivar, cuantificar y valorar la necesidad de tratamiento. Los primeros test disponibles se diseñaron para detectar el SA en neonatos. Aunque no todas las escalas descritas han establecido su validez científica en niños mayores:

-La escala de Finnegan (Tabla 1). Valora 21 datos con distinta puntuación según la gravedad. Como ya se ha dicho, no está validada para niños mayores, por lo que sólo se debe utilizar en los primeros 2-3 meses de vida.

-Escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) (Tabla 2). Propuesto para niños mayores por el grupo del Great Ormond de Londres, evaluaron con 83 pacientes que reciben 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. Al final quedaron 11 síntomas y una puntuación máxima de 12, siendo diagnóstica una puntuación de 3 o superior con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88%. Validado recientemente, presenta la desventaja de que requiere varios minutos para llevarlo a cabo, precisa estimulación incluso dolorosa del paciente, y detecta mejor los síntomas por OP que por BZD.

-Escala Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) (tabla 3). Tras revisar la literatura, estudiar la ocurrencia de unos síntomas con otros y consultar a expertos, se construye una escala diagnóstica con 15 síntomas. También se ha validado recientemente, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93% para un punto de corte igual o superior a 4.

## **PREVENCIÓN**

Se han propuesto diversas estrategias para prevenir la tolerancia y aparición de SA:

-La estrategia más utilizada es la disminución paulatina de las perfusiones. El ritmo de descenso propuesto dependerá del tiempo durante el que se ha recibido el fármaco, encontrando pautas desde un 50% hasta un 2-5% al día.

-La instauración de un tratamiento sustitutivo generalmente por vía oral, con fármacos similares a los recibidos en perfusión continua. Generalmente se utiliza metadona como sustitutivo de los OP, y diazepam o cloracepato dipotásico como sustitutivo del MDZ en perfusión continua.

-Optimizar la sedoanalgesia con el uso de escalas clínicas para monitorización de la sedación o con sistemas como el índice biespectral (BIS), para evitar la sobredosificación y administrar menor cantidad de fármaco.

-Otros autores proponen:

- Interrupciones programadas de la perfusión cada día, debido a que algunos estudios experimentales relacionan el tiempo de ocupación del receptor con el desarrollo de tolerancia y SA. La principal desventaja es que aumenta el riesgo de extubación accidental en niños pequeños.
- Utilizar los fármacos en bolos en lugar de en perfusión continua.

-Rotar o cambiar de fármacos de modo programado para evitar la ocupación prolongada del receptor. Hay estudios que demuestran con ello disminución del tiempo de ventilación mecánica y de las dosis recibidas de fármacos, sin analizar todavía su repercusión en el SA.

-Administración conjunta de otros fármacos con el OP: perfusión de naloxona a dosis bajas (no concluyente), perfusión de ketamina (casos aislados con éxito) o clonidina oral o perfusión i.v. (se utiliza en algunos centros con buen resultado), para disminuir las dosis necesarios de OP y reducir la tolerancia y SA.

## **TRATAMIENTO**

La mayoría de centros emplean metadona, un opioide de vida media larga y con buena biodisponibilidad por vía oral, como tratamiento sustitutivo o sintomático del SA por OP, con el objeto de minimizar en lo posible la clínica. En general, se administra antes de comenzar el descenso de las perfusiones como método preventivo, para facilitar el destete, y así sustituir el OP intravenoso por otro vía oral.

Las dosis utilizadas varían entre 0'1 mg/kg cada 12 horas hasta 0'4-0'5 mg/kg cada 6 horas. Algunos autores intentan calcular la dosis equivalente de fentanilo y metadona, basándose en la potencia farmacológica, la vida media y la biodisponibilidad, de modo que la mayoría de fórmulas coinciden en que una dosis de FENT de 1 µg/kg/hora sería similar a 0'1 mg/kg de metadona cada 6 horas, aunque con las fórmulas hay más riesgo de sobredosificación y efectos adversos.

Al iniciar el tratamiento con metadona y sin clínica compatible, se disminuye la dosis de la misma entre un 5 y 25% al día, generalmente con pautas entre 5 y 10 días, aunque algunos lo mantienen el tratamiento hasta 4-5 semanas.

Además de metadona, también se utilizan otros agentes en el tratamiento sintomático del SA. Las BZD son útiles para mitigar la agitación y ansiedad típicas del SA por OP. Además, su empleo como tratamiento sustitutivo es obligado en el caso de que el paciente haya recibido previamente BZD. Son útiles fármacos con vida media prolongada y buena biodisponibilidad por vía oral, como el diazepam, lorazepam o clorazepato dipotásico.

Otras alternativas pueden ser la ketamina, ya que se ha descrito algún caso de SA a OP y BZD en el que desaparecen los síntomas tras instaurar una perfusión de ketamina a 1 mg/kg/hora. La clonidina, también se utiliza en el tratamiento de SA por OP por inhibir el sistema simpático, disminuyen los síntomas asociados, sobre todo la taquicardia y la hipertensión arterial, en general con buenos resultados. La dexmedetomidina se ha comenzado a utilizar también en el tratamiento del SA, también con éxito como con clonidina.

El fenobarbital está en desuso 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, por no presentar ventajas respecto a otros fármacos, además de poder producir alteraciones extrapiramidales, hematológicas y cardiovasculares.

## **RECOMENDACIONES**

En caso de perfusión de opiáceos +/- benzodiacepinas >5 días, o si dosis acumulada de fentanilo >0,5 mg/kg o midazolam >40 mg/kg:

1. Administrar metadona vía oral: 0,2 mg/kg cada 6 horas, y al mismo tiempo,
2. Administrar benzodiazepinas vía oral:
  - diazepam 0,1 mg/kg cada 6 horas, o
  - clorazepato dipotásico (tranxilium pediátrico®, sobres 2,5 mg): 0,2 mg/kg/día repartido cada 12 horas.
3. Tras la segunda dosis de metadona, iniciar el descenso de perfusión de sedoanalgesia: un 20% de la dosis de la que se parte cada 12 horas hasta suspender en 3 días, si duración de perfusión previa entre 5 y 8 días; o un 10% cada 12 horas hasta suspender en 5 días, si duración de perfusión previa 9 o más días.
4. Monitorización de SA mediante alguna de las escalas validadas para niños: Finnegan sólo en menores de 2-3 meses, WAT-1 o Sophia (SOS) para cualquier edad.
5. Si aparición de clínica de SA, aumentar dosis del tratamiento sustitutivo gradualmente, valorando respuesta: metadona hasta 0,3-0,4 mg/kg cada 6 horas; diazepam hasta 0,2-0,3 mg/kg cada 6 horas; y/o clorazepato dipotásico hasta 0,3-0,4 mg/kg/día, cada 12 horas. Además, valorar punto 6:
6. Iniciar tratamiento con clonidina dosis inicial 1 µg/kg cada 8 horas vía oral, aumentando hasta 4-5 µg/kg según evolución.
7. Si a pesar de ir aumentando las dosis anteriores del tratamiento sustitutivo, no respuesta o agravamiento del cuadro, descenso de perfusiones más lento, un 10% cada 12 horas si perfusión entre 5 y 8 días; un 5% cada 12 horas si 9 o más días.
8. Valorar perfusión de dexmedetomidina 0,2-1,4 µg/kg/hora i.v.
9. Si clínica grave sin respuesta a tratamiento previo, valorar perfusión de ketamina 0,2-1 mg/kg/hora i.v.
10. Si agitación importante o alucinaciones, haloperidol vía oral, 0,01-0,05 mg/kg/día repartido cada 12 horas.
11. Si no ha aparecido SA durante el proceso de destete, a las 24 horas de suspender totalmente las perfusiones, iniciar el descenso de metadona y benzodiazepinas, un 20-30% al día hasta suspender. Si ha aparecido SA, comenzaremos el descenso de metadona y benzodiazepinas, un 10% al día, cuando el SA esté controlado y el paciente esté 24-48 horas asintomático.
12. Si de nuevo aparece clínica compatible durante el descenso de metadona y benzodiazepinas, aumentar de nuevo las dosis al nivel en que estaba asintomático, y continuar con descenso más lento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal síndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care* 2009; 14(1):26-37
2. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict Dis* 1975; 2(1-2):141-58
3. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:344-51
4. Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MA. The Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1): An assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:573-80

5. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive Care Med* 2007; 33:1396-1406
6. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: A first evaluation. *Crit Care Med* 2008; 36:2427-32
7. Ista E, van Dijk M, de Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med* 2009; 35:1075-81
8. Ista E, de Hoog M, Tibboel D, van Dijk M. Psychometric properties of the Sophia Observation Withdrawal Symptoms-Scale (SOS). *Intensive Care Med* 2011; 37 (Suppl 2):S436-7
9. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994 May; 22(5):763-7
10. Oschman A, McCabe T, Kuhn RJ. Dexmedetomidine for opioide and benzodiazepine withdrawal in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68: 1233-1238.
11. 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(6):2122-32

**TABLAS**

<b>Tabla 1. Score de Finnegan</b>	
<b>Signos o síntomas</b>	<b>Puntuación</b>
1. Llanto	
agudo.....	2
continuo.....	3
2. Duración del sueño tras la toma	
<1 hora.....	3
<2 horas.....	2
<3 horas.....	1
3. Reflejo Moro	
aumentado.....	2
muy aumentado.....	3
4. Temblores	
leves con estímulo.....	1
moderados con estímulo.....	2
leves espontáneos.....	3
moderados espontáneos.....	4
5. Hipertonía.....	2
6. excoriaciones cutáneas.....	1
7. Mioclonías.....	3
8. Convulsiones.....	5
9. Sudoración.....	1
10. Fiebre	
<38'4.....	1
>38'4.....	2
11. Bostezos.....	1
12. Cutis marmorata.....	1
13. Congestión nasal.....	1
14. Estornudos.....	1

15. Aleteo nasal.....	2
16. Frecuencia respiratoria	
>60.....	1
>60 y tiraje.....	2
17. Succión excesiva.....	1
18. Inapetencia.....	2
19. Regurgitaciones.....	2
20. Vómitos.....	3
21. Diarrea	
pastosa.....	2
acuosa.....	3

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



Tabla 2. WAT-1	
Signos o síntomas	Puntuación 0 no, 1 sí
<u>Información 12 horas previas:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. diarrea (0,1)</li> <li>2. vómitos (0,1)</li> <li>3. T<sup>a</sup>&gt;37'8°C (0,1)</li> </ol>	
<u>Observación 2 minutos antes de estimulación:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>4. tranquilo 0, irritable 1</li> <li>5. temblores (0,1)</li> <li>6. sudoración (0,1)</li> <li>7. movimientos anormales o repetitivos (0,1)</li> <li>8. bostezos o estornudos (0,1)</li> </ol>	
<u>Estimulación 1 minuto</u> (llamada por su nombre, tocar de modo suave, estímulo doloroso si no responde a las previas):	
<ol style="list-style-type: none"> <li>9. sobresalto al tocar (0,1)</li> <li>10. aumento tono muscular (0,1)</li> </ol>	
<u>Recuperación tras estímulo:</u>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>11. tiempo hasta que se calma               <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 2 min 0</li> <li>2-5 min 1</li> <li>&gt; 5 min 2</li> </ul> </li> </ol>	

Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1). 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. Una puntuación igual o superior a 3 indica SA.

<b>Tabla 3. SOS (Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale)</b>
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

Sophia Observations withdrawal Symptoms-scale (SOS). 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.