

INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA SECUNDARIO A OPIOIDES Y/O BENZODIACEPINAS EN DOS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Octubre 2016

INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA SECUNDARIO A OPIOIDES Y/O BENZODIACEPINAS EN DOS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

Doctora Blanca Isabel Ríos Gálvez

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Cuidados Intensivos Pediátricos

Coautor Doctor Manuel Alvarado

Intensivista Pediatra. Hospital del Niño de Panamá

Asesores Temáticos

Doctora Rosalba Pardo

Pediatra Intensivista

Doctora Adriana Cárdenas

Pediatra Intensivista

Asesor Metodológico

Doctor José Antonio de la Hoz

Epidemiólogo Clínico

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Octubre 2016

Autores

Blanca Isabel Ríos Gálvez

Médico de la Universidad de Panamá

Especialista en Pediatría de la Universidad de Panamá – Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel
de Panamá

Estudiante de la Especialización en Cuidado Intensivo Pediátrico

Universidad Del Rosario

Correo electrónico: blaysa2001@hotmail.com

Instituciones Participantes:

- Centro de Investigación en Salud Colsubsidio
- Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá.
- Universidad Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario
Facultad de medicina
Departamento de Postgrado.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimiento

A Dios por haberme dado la oportunidad de estar aquí hoy, por haberme permitido culminar esta etapa de mi vida profesional darme salud, fortaleza, para estar lejos de mi familia y cumplir con esta meta.

A mi madre, a mi padre, hermana y mi esposo por su apoyo, consejos y cariño brindado durante esta etapa.

A mis asesores de tesis Dra. Rosalba Pardo y la Dra. Adriana Cárdenas por sus valiosas enseñanzas, y por dedicarme su tiempo y esfuerzo para la realización de este trabajo.

A nuestros pacientes y sus familiares porque desde que empecé en esta noble profesión, me han permitido la oportunidad de estar junto a ellos en el momento más vulnerable del ser humano, “la enfermedad”, y por ser fuente de conocimientos para mí formación como profesionales de la salud con énfasis especial en el cuidado de los niños.

A todo el personal de la Unidad de Cuidados intensivos de la Clínica Infantil Colsubsidio y del Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel por el apoyo brindado durante mi formación y la realización de este trabajo.

Índice

	Página.
1. Introducción	12
2. Planteamiento del problema	13
3. Pregunta de investigación	13
3. Justificación	14
4. Marco Teórico	15
5. Objetivos	33
5.1. General	33
5.2. Específicos	33
6. Metodología	34
6.1. Tipo de estudio	34
6.2. Población de referencia	34
6.3. Marco muestral	34
6.4. Tamaño mastral	34
6.5. Criterios de Inclusión	35
6.6. Criterios de Exclusión	35
6.7. Definiciones de las Variables	35
6.8. Recolección de la Información	40
6.9. Plan de Análisis de Resultados	41
6.10. Control de errores y sesgos	42
7. Aspectos Éticos	43
8. Aspectos administrativos	44
8.1 Organigrama	44
8.2 Cronograma	45
8.3 Presupuesto	46
9. Resultados	48
10. Discusión	65
11. Conclusiones	70
12. Recomendaciones	71

13. Referencias bibliográficas	72
14. Anexos	78

Lista de Tablas

	Página
<i>Tabla 1.</i>	Escala FLACC.....16
<i>Tabla 2.</i>	Escala COMFORT.....17
<i>Tabla 3.</i>	Escala de Finnegan.....20
<i>Tabla 4</i>	Escala Withdrawal Assisement Tool-1.....22
<i>Tabla 5.</i>	Escala SOPHIA.....22
<i>Tabla 6.</i>	Opioides más utilizados.....24
<i>Tabla 7.</i>	Protocolo de metadona.....29
<i>Figura 1.</i>	Descripción del estudio.....48
<i>Tabla 8 .</i>	Caracterización clínica de los pacientes con opiodes y/o benzodiazepinas en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos entre 1 de Abril al 30 Septiembre 2016.....49
<i>Tabla 9.</i>	Uso de sedantes en Clínica Infantil Colsubsidio. Abril- Septiembre 2016.....51
<i>Tabla 10.</i>	Uso de sedantes en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá. Abril- Septiembre 2016.....52
<i>Tabla 11.</i>	Caracterización clínica de los pacientes con síndrome de abstinencia en la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril- Septiembre 2016.....54
<i>Tabla 12.</i>	Caracterización clínica de los pacientes con síndrome de abstinencia en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel Panamá. Abril- Septiembre 2016.....55
<i>Figura 2 .</i>	Distribución de acuerdo a la frecuencia de la puntuación según la Escala SOPHIA en los pacientes con síndrome de Abstinencia en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. Abril -Septiembre 2016.....57
<i>Figura 3.</i>	Distribución de acuerdo a la frecuencia de síntomas durante el síndrome de abstinencia en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. Abril- Septiembre 2016.....58

Tabla 13. Uso de sedantes en pacientes con síndrome de abstinencia en la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril- Septiembre 2016.....59

Tabla 14. Uso de sedantes en pacientes con síndrome de abstinencia en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel Panamá. Abril- Septiembre 2016.....62

Tabla 15. Sedantes en pacientes con síndrome de abstinencia en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. Abril- Septiembre 2016.....63

INCIDENCIA DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA SECUNDARIO A OPIOIDES Y/O BENZODIAZEPINAS EN DOS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

- **Introducción:** El síndrome de abstinencia (SA) es el conjunto de síntomas y signos que se producen al suspender bruscamente la administración de un fármaco una vez se haya establecido dependencia física.
- **Objetivos:** Caracterizar los pacientes que presentan SA secundario a opioides (OP) y/o benzodiazepinas (BZ) durante la hospitalización en las unidades de cuidados intensivos pediátricos de la Clínica Infantil Colsubsidio (CIC) y Hospital del Niño de Panamá (HDN) del 1 de abril al 30 de septiembre del 2016.
- **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo. Incluimos 189 pacientes en la CIC y 144 pacientes en el HDN. Se utilizó la escala SOPHIA para el diagnóstico de SA, las escalas COMFORT para evaluar la sedación en pacientes ventilados no relajados y la escala FLACC para evaluar la analgesia. Se utilizó software StataV12® para el análisis estadístico.
- **Resultados:** se reportó una incidencia global de SA de 6.1/100 días personas. La incidencia acumulada de SA fue de 56.08% y 29.86% para la CIC y el HDN respectivamente. En la CIC el 69.81% de los pacientes que requirieron infusión de OP y BZ desarrollaron SA. Se reportó una dosis acumulada de fentanyl de 530.34 ± 276.49 mcg/kg. Con respecto al HDN, de los pacientes que recibieron opioides y benzodiazepinas el 53.49 % desarrollaron SA.
- **Conclusión:** El SA secundario a opioides y/o benzodiazepinas es frecuente en nuestras unidades con una incidencia variable, es mayor la presentación del SA al usar ambos fármacos, mayores dosis acumuladas y más días de infusión continua.
- **Palabras claves:** síndrome de abstinencia, opioides, benzodiazepina, escala SOPHIA, sedación.

INCIDENCE OF WITHDRAWAL SYNDROME SECONDARY TO OPIOIDS AND / OR BENZODIAZEPINES IN TWO UNITS PEDIATRIC INTENSIVE CARE

Introduction: Withdrawal syndrome (WS) is the set of symptoms and signs that occur when abruptly stops the administration of a drug once physical dependence has been established.

- Objective: To characterize patients with secondary WS to opioids and / or benzodiazepines during hospitalization in the pediatric intensive care Clínica Infantil Colsubsidio (CIC) and the Hospital del Niño in Panama (HDN) from 1 April to 30 September 2016.

- Materials and Methods: This was a descriptive, longitudinal, prospective study. We included 189 patients in the CIC and 144 patients in the HDN. The SOPHIA scale was used for the diagnosing of withdrawal; the COMFORT scales for evaluating sedation in unrelaxed ventilated patients and the FLACC scale for evaluating analgesia. The StataV12® software was used for statistical analysis.

- Results: A global incidence rate of WS of 6.1 / 100 days people was reported. The cumulative incidence of WS was 56.08% and 29.86% for the CIC and HDN respectively. At the CIC in the 69.81% of patients who required infusion of opioids and benzodiazepines developed WS. Acumulative dose of fentanyl of 530.34 ± 276.49 mcg / kg was reported. At the HDN, 53.49% of the patients who received opioids and benzodiazepines developed the syndrome.

Conclusion: WS secondary to opioids and / or benzodiazepines is frequent in our intensive care units with a variable incidence, and a higher frequency of WS with the use of both medications, higher cumulative doses and more days of continuous infusion.

- Keywords: withdrawal syndrome, opioid, benzodiazepine, SOPHIA scale, and sedation

1. Introducción

Se conoce como síndrome de abstinencia (SA) al conjunto de síntomas y signos que se producen al suspender bruscamente la administración de un fármaco una vez se haya establecido dependencia física.(1)

En las unidades de cuidados intensivos pediátricos a nivel mundial, es fundamental el manejo del dolor y la ansiedad, como parte del tratamiento de los pacientes para lo que se utilizan medicamentos como opioides (OP) y benzodiacepinas (BZ), hecho que aumenta de forma exponencial la incidencia de SA, prolongándose el tiempo de ventilación mecánica (VM), estancia en las unidades de cuidados intensivos y la estancia intrahospitalaria.(2,3).

Según el Consenso 2001 de la Academia Americana de Medicina del Dolor, y la Sociedad Americana de Medicina de Adicciones, la dependencia se define como "un estado de adaptación que se manifiesta por un SA específico de la clase de fármaco que puede ser producido por el cese abrupto, la reducción rápida de la dosis, disminución del nivel en sangre de la droga, y/o la administración de un antagonista".(4)

Aunque podemos encontrar guías para sedación y analgesia tanto en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) como en las de adultos, no existen protocolos específicos sobre el manejo del SA.(5)

El SA por OP es un problema con incidencia variable según los centros, que se sitúa en 10-30% cuando se evalúa un protocolo de prevención o tratamiento, y aumenta al 50-100% en caso de que no haya intervención. El hecho de que estos trabajos se hayan realizado casi siempre en neonatos, hace que no se tengan datos certeros sobre la incidencia del SA por OP y BZ en niños mayores.(1)

Hasta la fecha se desconoce con exactitud la incidencia de SA en niños críticamente enfermos que requieren sedación con OP y BZ en las unidades de cuidados intensivos pediátricos en países de Latinoamérica como Colombia y Panamá, hecho que a su vez retarda el tratamiento del mismo, prolonga el tiempo de estancia hospitalaria, días en ventilación mecánica y días de estancia en UCIP.

2. Planteamiento del problema

La analgesia y la sedación son terapias comunes en cuidados críticos pediátricos, el uso de dosis elevadas de medicamentos utilizados con estos objetivos, se asocia con el síndrome de abstinencia iatrogénica. Los factores de riesgo más importantes incluyen la duración del tratamiento y la dosis acumulada.(6)

El SA relacionado con la administración rutinaria de sedación y analgesia en la UCIP se ha reconocido desde 1990. Los síntomas comunes incluyen temblores, agitación, llanto inconsolable e insomnio.(4) Aunque es una patología frecuente en las unidades, muchas veces no se reconoce, hecho que retarda el tratamiento, aumenta la estancia y prolonga la necesidad de VM. Se estima que del 10-34% de todos los pacientes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos están en riesgo de presentar SA.(7,8) Las tasas de prevalencia reportadas en los pacientes que recibieron benzodiacepinas y/u opioides durante cinco o más días van de 35% al 75%.(9,10)

A la UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio ingresan al año un promedio de 550 pacientes que en su mayoría requieren algún tipo de sedación; se estima que más de la mitad de estos presentan algún grado de SA, aunque carecemos de estadísticas reales.(11) Al Hospital del Niño de Panamá han ingresado en promedio 247 pacientes al año en los últimos 5 años.(12) De acuerdo a un estudio realizado en el 2015 por Perrot y cols(13), se estima que la frecuencia de síndrome de abstinencia, es de un 67.5% de un total de 34 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el estudio cuya limitante principal fue el tamaño de la muestra.

3. Pregunta de investigación

- ¿Cuáles la incidencia y la caracterización clínica de los pacientes que presentan síndrome de abstinencia secundario a opioides y/o benzodiacepinas durante la hospitalización en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos?

4. Justificación

Uno de los principales objetivos del empleo de la sedoanalgesia en el niño críticamente enfermo es evitar el sufrimiento físico y psicológico. La combinación de sedantes y analgésicos, permiten que el paciente se adapte a la ventilación mecánica gracias en parte a los efectos hipnóticos, depresores de la respiración y del reflejo tusígeno.(14) Sin embargo, la utilización inadecuada de sedantes y analgésicos puede influir negativamente al prolongar los días de VM, la morbimortalidad y los días de estancia en la UCIP.(15)

No existe un fármaco sedante ideal para el niño crítico. La selección del fármaco depende de diversos factores, como la edad, la patología y el fallo de órganos. En las UCIP españolas el midazolam es el fármaco más utilizado para la sedación continua del niño crítico, lo que coincide tanto con las recomendaciones internacionales como con la encuesta realizada en las unidades pediátricas de los Estados Unidos.(16,17,18) El midazolam, que es un medicamento de bajo costo, permite mantener niveles adecuados de sedación y amnesia, aunque el uso habitual en infusión continua prolonga la retirada de la VM y se asocia frecuentemente a SA y delirio en el paciente crítico.(19)

El SA aparece comúnmente en los pacientes hospitalizados en la UCIP. El tratamiento profiláctico que se utiliza ordinariamente es la retirada progresiva de los fármacos sedoanalgésicos (92%). El tiempo medio de retirada es de $4,6 \pm 2,2$ días. Los fármacos más formulados para evitar el SA son la morfina y la metadona. La interrupción diaria de la sedoanalgesia por períodos de tiempo, es una práctica muy común en las unidades de cuidado intensivo que manejan adultos, se utiliza muy pocas veces en las unidades pediátricas, se encuentran reportes de 5,6% mientras que 83% de las unidades nunca han utilizado este método.(20)

En España 14% de las unidades pediátricas emplean escalas para la monitorización del SA.(19,21). En países de América Latina, no hay reportes de uso de mediciones específicas por lo que se desconoce la incidencia de este síndrome lo que crea la necesidad de implantar alguna escala diagnóstica para tener claridad sobre la incidencia de esta condición con el fin de crear protocolos para la prevención y el tratamiento. La mayoría de datos de que se dispone del uso de OP y BZ, que son los fármacos más utilizados en las UCIP, son en neonatos, encontrándose pocos trabajos en niños de mayor edad.

5. Marco teórico

De acuerdo al Documento de Consenso 2001 de la Academia Americana de Medicina del Dolor y de la Sociedad Americana de Medicina de Adicciones, la dependencia se define como "un estado de adaptación que se manifiesta por un SA específica según la clase de fármaco, que puede ser producido por el cese abrupto, reducción rápida de la dosis, disminución del nivel de la droga en sangre, y/o la administración de un antagonista". A pesar de la experiencia, muchos de los niños sometidos a dosis altas de sedación y analgesia, pueden presentar síntomas de abstinencia que pueden ser leves, moderados o graves. Actualmente no existe orientación para el reconocimiento o tratamiento de la abstinencia en esta población.(4)

Más del 90% de los lactantes y niños en la UCIP que requieren VM, reciben alguna forma de terapia sedante, más comúnmente combinaciones de OP y BZ.(21) Aunque la analgesia es utilizada para el manejo del dolor y para facilitar la sedación, a menudo se indica en pacientes pediátricos que no pueden entender la naturaleza de la instrumentación a la que son sometidos, y en los que es difícil conseguir el grado de inmovilidad que el clínico requiere.(23,24)

La monitorización del grado de sedoanalgesia es fundamental para el tratamiento del niño que ingresa a las UCIP. Una de las herramientas que mide la calidad de una UCIP es el manejo de la sedoanalgesia con una monitorización adecuada, esta es necesaria para disminuir o al menos no incrementar la morbimortalidad del paciente, y para hacer más comfortable su estancia. Actualmente las escalas son los instrumentos más frecuentemente usados para la monitorización de la profundidad de la sedoanalgesia.(25) Solo 14% de las unidades emplean habitualmente escalas para la monitorización del síndrome de abstinencia.(1)

Las escalas más usadas en niños para evaluar el dolor y la sedación son FLACC y la de COMFORT. La escala FLACC (Tabla 1) constituye una herramienta observacional utilizada para medir el dolor en pacientes de 0-18 años, con una sensibilidad de 98% y especificidad de 88% para puntuaciones mayor de dos.(26, 27)

<i>Tabla 1. Escala FLACC</i>		
Expresión facial		
Normal		0
Muecas		1
Afligida		2
Posición de las piernas		
Relajadas		0
Móviles		1
Flexión		2
Actividad		
Normal		0
Movimientos permanentes		1
Quieto		2
Llanto		
Sin llanto		0
Gemidos		1
Llanto		2
Consolabilidad		
No requiere		0
Distraible		1
No consolable		2
Interpretación:		
0: relajado y confortable		
1-3 Discomfort moderado		
4-6 Dolor moderado		
7-10 Dolor severo		

Fuente: Mencía S. Monitorización de analgesia , sedación y bloqueo neuromuscular en ucip.(25)

La escala COMFORT (Tabla 2) es la única aprobada para evaluar sedación en niños en VM aunque tiene como limitante que el uso de la misma no es apropiada en niños que requieran uso de relajante muscular.(1,27,28,30) En el 2014, se realizó una revisión sistemática donde se analizaron 15 instrumentos diferentes, encontrando que la escala COMFORT tiene la mayor utilidad clínica en la evaluación de la sedación en pacientes pediátricos en VM.(31)

Bustos y cols(32), en el 2007, realizaron un estudio en donde comparaban los hallazgos en la sedación de paciente ventilados, encontrando que existe buena correlación entre mediciones con el índice biespectral (BIS) y COMFORT para evaluación de nivel de sedación.

Tabla 2. Escala COMFORT

Nivel de conciencia	Frecuencia respiratoria	Tensión arterial	Tono muscular
• Profundamente dormido	1 • No tose y no respira espontáneamente	1 • Presión arterial media por debajo de la basal	1 • Músculos totalmente relajados, no hay tono muscular
• Ligeramente dormido	2 • Respiración espontánea sin resistencia al ventilador	2 • Presión arterial media similar a la basal	2 • Tono muscular disminuido
• Somnoliento	3 • Tos o resistencia al ventilador ocasional	3 • Elevaciones poco frecuentes del 15% o más (1-3)	3 • Tono muscular normal
• Completamente despierto y alerta	4 • Respiraciones activas contra el respirador o tose regularmente	4 • Elevaciones frecuentes del 15% o más.	4 • Aumento del tono y flexión de dedos de pies y manos
• Muy alerta	5 • Lucha con el respirador o tose	5 • Elevación mantenida por encima del 15%	5 • Rigidez muscular extrema y

flexión de los dedos

.

Calma		Movimientos Físicos		Frecuencia cardiaca		Tensión facial	
• Tranquilo	1	• No se mueve	1	• Frecuencia cardiaca por debajo de la basa	1	• Músculos faciales totalmente relajados	1
• Ligeramente ansioso	2	• Pequeños movimientos ocasionales	2	• Frecuencia cardiaca similar a la basal	2	• Tono muscular facial normal, no tensión evidente en algunos músculos faciales	2
• Ansioso	3	• Pequeños movimientos frecuentes	3	• Elevaciones poco frecuentes del 15% o mas (1-3)	3	• Tensión evidente en toda la musculatura facial	3
• Muy ansioso	4	• Movimientos importantes, limitados a las extremidades	4	• Elevaciones frecuentes del 15% o mas (mas de 3)	4	• Músculos faciales tensos, con muecas	4
• Pánico	5	• Movimientos importantes, incluyendo tórax y cabeza	5	• Elevación mantenida del 5%	5		5

forzadas

Interpretación

8-10: sedación muy profunda

10-17: sedación profunda

18-26: sedación optima

27-40: sedación superficial

Fuente: Bustos R. Correlación entre análisis biespectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.(32)

De acuerdo al últimas recomendaciones clínicas para el manejo del dolor, sedación, abstinencia y delirio en niños críticamente enfermos, la escala COMFORT y la escala FLACC tienen recomendación grado A para la evaluación de sedación y analgesia respectivamente, se pueden utilizar desde 0 a los 18 años.(33)

Algunos estudios han demostrado que utilizar escalas de sedación reduce las dosis de OP y BZ que los niños reciben al igual que la incidencia de SA.(34) Vetet y cols(28), en el 2013 en una revisión sistemática que incluyó 25 estudios y un total de 1163 pacientes entre 0-18 años, hallaron que los pacientes en UCIP, se encuentran en un plano de sedación óptima en un 57.6%, sedación superficial en el 10,6%, y sedación profunda en el 31,8%. La sedación profunda es más frecuente que la superficial lo que aumenta la estancia intrahospitalaria, la tolerancia a drogas, y la incidencia de SA.

El SA se puede presentar con la interrupción brusca o demasiado rápida de los OP y/o las BZ. Se estima que el 10-34% de todos los pacientes de la UCIP están en riesgo y para las personas que reciben más de 5 días de OP y BZ, el riesgo es de 50% a 100%.(7,8,10,36).

El SA es el término utilizado para un patrón característico de signos y síntomas que normalmente siguen al cese abrupto de fármacos con efectos depresores del sistema nervioso central. Las manifestaciones predominantes incluyen irritabilidad, desregulación del sistema nervioso autónomo (estornudos, bostezos, sudoración, taquicardia, midriasis), disfunción gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos), dificultad respiratoria (taquipnea), y movimientos motores anormales (temblores, hipertonía, hiperreflexia, movimientos repetitivos).(36)

Bircley encontró que los síntomas más frecuentes son temblores, agitación, irritabilidad, febrícula o fiebre, taquicardia, insomnio, hipertensión, hipertonía, sudoración, vómitos y diarrea.(7,37). No existe un síntoma patognomónico para definir síndrome de abstinencia, por lo que usar escalas clínicas permite un más fácil diagnóstico del mismo y por lo tanto a un tratamiento adecuado.(9) Entre estas escalas tenemos:

Escala de Finnegan(Tabla 3) surge para evaluación de SA en neonatos, en hijos de madres adictas a OP. No está validada para niños mayores.(38,39).

Tabla 3. Escala Finnegan

Signos y síntomas	Puntuación
Llanto	
Agudo.....	2
Continuo	3
Duración del sueño tras la toma	
Menos de 1 horas.....	3
Menos de 2 horas	2
Menos de 3 horas	1
Reflejo de Moro	
Aumentado.....	2
Muy aumentado.....	3
Temblores	
Leve con estímulo.....	1
Moderados con estímulo.....	2
Leve espontáneo.....	3
Moderado espontáneo.....	4
5. Hipertonía.....	2
6. Excoriaciones cutáneas.....	1
7. Mioclonías.....	3

8. Convulsiones.....	5
9. Sudoración.....	1
10. Fiebre	
Menor de 38.4 C.....	1
Más de 38.4 C.....	2
11. Bostezos.....	1
12. Cutis marmorata.....	1
13. Congestión nasal.....	1
14. Estornudos.....	1
15. Aleteo nasal.....	2
16. Frecuencia respiratoria	
> 60 respiraciones.....	1
>60 respiraciones y tiraje.....	2
17. Succión excesiva.....	1
18. Inapetencia.....	2
19. Regurgitación.....	2
20. Vómitos.....	3
21. Diarrea	
pastosa.....	2
Acuosa.....	3

Fuente: Gardner D. Neonatal Abstinence Syndrome (NAS): Transitioning Methadone Treated Infants From An Inpatient to an Outpatient Setting.(38)

Escala de Cunliffe Sedation Withdrawal Score (SWS), adaptada de neonatos a niños mayores pero aun no validada.(40)

Escala Withdrawal Assisement Tool-1, test propuesto para niños mayores por el Grupo Great Ormond de Londres, tiene una sensibilidad de 87% y especificidad 88%.(Tabla 4) El inconveniente es que realizarlo exige mucho tiempo.(20,42,43)

Tabla 4. Escala Withdrawal Assisement Tool-1(WAT-1)

Signos o síntomas	Puntuación No =0 Sí =1
Información 12 horas previas	
1. Diarrea (0,1)	
2. Vómitos (0,1)	
3. T > 37.8 C(0,1)	
Observación 2 minutos antes de la estimulación	
4. Tranquilo (0),irritable (1)	
5. Temblores (0,1)	
6. Sudoración(0,1)	
7. Movimientos anormales o repetidos (0,1)	
8. Bostezos o estornudos (0,1)	
Estimulación 1 minuto(llamada por su nombre , tocar de modo suave, estímulo doloroso sino responde a las previas)	
9. Sobresalto al tocar(0,1)	
10. Aumento del tono muscular (0,1)	
Recuperación tras el estímulo	
11. Tiempo hasta que se calma	
< 2 minutos (0)	
2-5minutos (1)	
> 5 minutos(2)	
Puntuación de 0 -12 puntos	

Fuente: Orive P. Protocolo de Síndrome de Abstinencia.(1)

Escala Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale (SOS), toma en cuenta 15 síntomas, tiene una sensibilidad de 85% y una especificad de 93%, para un punto de corte igual o superior a cuatro.(20,44, 45), Tabla 5.

Tabla 5. Escala SOPHIA

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 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 menor de una hora)

13. Alucinaciones

14. Vómitos

15. Diarrea

Fuente: Orive P. Protocolo de Síndrome de Abstinencia. (1)

Para la confección de esta escala se realizó un revisión sistemática como primer paso, luego se realizó un estudio observacional donde se analizaron mediciones en 76 niños, 932 observaciones se obtuvieron dentro de las 24 horas después de la reducción y/o suspensión del midazolam o los OP. La mayoría de los síntomas frecuentes fueron taquipnea, agitación, trastorno motor, diarrea, fiebre, ansiedad, e hipertensión(14,6 a 29,6%). El escalamiento multidimensional (MDS) se realizó para detectar la estructura empírica subyacente de ocurrencias de los síntomas. Un panel de expertos juzgó relevancia clínica de cada uno de los síntomas de retirada en una escala de cuatro puntos que hacen el diagnóstico de SA. Basándose en los resultados de MDS y opiniones de los expertos, 15 síntomas fueron incluidos en el instrumento final.(43)Anexo 1

El tiempo estimado para la realización de la misma es de máximo 2 minutos comparados con Escala Withdrawal Assisement Tool-1 con un tiempo aproximado de 7 minutos.(44).

Fernández y cols(20) en el 2013, describen la presentación de síntomas en niños de 0 a 16 años que recibieron más de 5 días de infusión intravenosa de opiáceo y benzodiacepinas, 42% de las mediciones

fueron realizadas 24 horas después de suspender la medicación, síntomas representados por la sobreestimulación del sistema nervioso central como ansiedad, agitación, disturbios del sueño, incremento de la tensión muscular, movimientos anormales fueron observados en más del 10% de las evaluaciones.

Los medicamentos que con más frecuencia se utilizan en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, para lograr un plano de sedoanalgesia óptimo son los OP y BZ. El midazolam, el lorazepam, la morfina y el fentanilo son los fármacos más utilizados en las unidades pediátricas.(17)

Opiodes

Los OP tienen afinidad por los receptores opioides. La activación de los mismos da lugar a la inhibición de la adenilciclasa con disminución del AMPc, apertura de los canales de potasio, hiperpolarización de la membrana celular y cierre de los canales de calcio. Esto se traduce en inhibición de la neurona, disminución de la liberación de neurotransmisores y analgesia. El cese abrupto del fármaco con la menor ocupación de los receptores, produce un aumento en la actividad excitatoria neuronal, con activación del sistema simpático y por consiguiente causa SA.(1) La infusión continua de OP puede producir dependencia de opiáceos dentro de los 5 días posteriores al inicio. Los síntomas más frecuentes de SA secundario al uso de OP están representados por alteraciones del SNC.(4) Tabla 6. Principales opioides utilizados.(45)

Tabla 6. Principales opioides utilizados

Opioides	Dosis		Ventajas/indicaciones	Desventajas
	Discontinuas	Continuas		
Cloruro de morfina	VO: 0.2-0.4mg/kg 6horas IV-IM-SC: 0.1-0.2mg/kg 2-3 horas	50-100mcg kg 4- hora	Politraumatismo Quemados Postquirúrgicos Sedación en ventilación mecánica Edema pulmonar Crisis hipóxica Crisis falcémica	Evitar en inestabilidad hemodinámica . Evitar en patología biliar y pancreática. Evitar en insuficiencia renal. Riesgo de liberación de histaminas.
Fentanilo	IV-IM-SC:	2-4mcg/kg/hora	Procedimientos dolorosos	Menor riesgo de

	2-4mcg/kg 1-1.5h		cortos. Analgésicos posoperatorio. Pancreatitis y patología biliar. Inestabilidad hemodinámica.	liberación de histaminas. Bradicardia. Tórax rígido/espasmo de la glotis. Rápida aparición de tolerancia.
Remifentanilo	1mcg/kg	0.5-2mcg/kg/min	Procedimientos dolorosos cortos. TCE: permite valoración neurológica por su vida media corta.	Alto riesgo de depresión respiratoria. No liberación de histamina. Tórax rígido.
Codeína	VO: 0.5-1mg/kg		Dolor moderado Potencia analgésicos no opioides.	Antitusígeno Menor potencial adictivo. Menor depresor respiratorio.
Metadona	0.1-0.7mg/kg/día cada 4-12 horas		Dolor agudo / crónico intenso. Tratamiento sustitutivo de la dependencia a opioides.	Menor sedación, náuseas, y vómitos que la morfina.
Tramadol	1-2mg/kg 6-8horas		Dolor agudo moderado intenso. Dolor neurótico.	Evitar en insuficiencia renal.
Meperidina	IV-IM-SC:0.3-0.7mg/kg cada 3-8horas		Patología biliar o pancreática	Taquicardia con hipotensión. Evitar en insuficiencia renal por riesgo de convulsiones, metabolito tóxico normeperidina.

Fuente: Fernández F. Sedoanalgesia En Ucip. (45)

Benzodiacepinas

Las BZ actúan sobre los receptores GABA A que tienen presente esta subunidad y ejercen su acción aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal.(23)

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC). Actúa sobre receptores específicos denominados GABA A, B y C.(1).

Se han reconocido 3 subtipos de receptores para BZ que se diferencian en su estructura, ubicación y afinidad de ligando:

- BZ1: se encuentran en mayor densidad en cerebelo, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ2: tienen alta afinidad por benzodiacepinas y se localizan principalmente en médula espinal, corteza cerebral, hipocampo y células cromafines de la glándula suprarrenal.
- BZ3: tienen alta afinidad por benzodiacepinas y no se encuentran asociado al receptor GABA A. Se localizan en hígado, riñón, testículo y suprarrenal. A nivel del SNC se encuentran en las membranas mitocondriales y se cree que estarían involucrados en el efecto hipnótico y sedante de esteroides neuroactivos.

Los dos medicamentos de esta clase más comúnmente utilizados para la sedación en la UCIP son el midazolam y el lorazepam. Ambos medicamentos son lipofílicos, aunque el midazolam lo es más aún en el plasma. Esto le permite atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, resultando en un inicio más rápido de la acción (<1 min) que el lorazepam. La lipofílicidad es una propiedad tanto del midazolam como del lorazepam que les permite acumularse en los tejidos adiposos, en el que no se metabolizan rápidamente. El metabolismo habitual es mediante el sistema enzimático CYP450 en el hígado. Por lo tanto, la disfunción hepática aumenta significativamente la duración de la acción, en particular con midazolam. Además, el midazolam se divide en metabolitos activos que se pueden acumular en el contexto de la insuficiencia renal por lo que solo puede usarse en pacientes que tengan una función renal normal.(46)

El midazolam es una BZ de acción muy corta que se utiliza para la sedación consciente, amnesia durante procedimientos quirúrgicos menores, procedimientos de diagnóstico, como inductor anestésico o como adyuvante a la anestesia general. Este medicamento ha sido asociado a depresión y parada

respiratorias, en particular cuando se ha utilizado, por vía intravenosa para la sedación consciente. Si el midazolam se administra durante períodos prolongados, su discontinuación abrupta puede originar un SA que se manifiesta por calambres abdominales, confusión, depresión, sudoración, náuseas y vómitos, fotofobia, taquicardia, hiperacusia, y con frecuencia, convulsiones, alucinaciones, delirio y paranoia.(24)

La administración prolongada de BZ conduce a una disminución de la función de los receptores por lo que se produce una mínima eficacia ante la misma concentración GABA y por consiguiente se promueve estimulación del sistema nervioso central.(1,47)

En el SA por BZ los síntomas gastrointestinales son raros mientras que lo que más se aprecia son los movimientos anormales y las convulsiones.

El cuadro de abstinencia a las BZ puede ser de baja intensidad o se puede presentar un trastorno grave que cursa con ansiedad, cefalea, dolor generalizado, disforia, anorexia, insomnio, náuseas, vómitos, alteraciones de la memoria, alucinaciones, ataxia, temblor fino, calambres musculares, rigidez, alteraciones de la percepción acústica y visual, psicosis aguda, despersonalización, ideación paranoide, depresión psíquica y convulsiones.

Las guías de práctica de sedación del 2013, recomiendan la sedación con fármacos no benzodiacepínicos por sus efectos clínicos en pacientes críticos con ventilación mecánica como un nivel de recomendación 2B.(48)

Según Fernández, en un estudio realizado en pacientes que requirieron infusión por más de 24 horas la incidencia de SA fue de 50%, al igual que lo descrito por Bicudo et al. (20,49,50). Si se seleccionan los pacientes que tuvieron infusión continua por más de 5 días, la incidencia se acerca al 100%, similar al 86% que encontró Franck en otro trabajo con 15 niños menores de 28 meses con perfusión de OP y BZD por más de 5 días.(40)

Se estima que el 10-34% de todos los pacientes UCIP están en riesgo de síndrome de abstinencia.(7,8). La prevalencia reportada de síndrome de abstinencia en los pacientes que recibieron la UCIP benzodiacepinas y/o opioides durante 5 o más días van desde 35% a 57%. (9,51)

Según Fonrsmanck y cols(9) , la prevalencia de SA secundario al uso de benzodiacepinas en un estudio realizado en 40 niños fue de 35%, con una dosis acumulativa de mayor de 60mg/kg. Katz et al(10)., reporta un 57% en un estudio realizado en 23 lactantes que recibieron dosis de fentanilo En los pacientes en los que se usaron ambos medicamentos la prevalencia se encuentra entre 49 a 77%. (7,14,52)

1. Factores asociados a la aparición de síndrome de abstinencia:

1.1 Edad, sexo, estado nutricional

No se han descrito diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron abstinencia (grupo SA) y los que no (grupo no SA) en ninguna de las variables personales (edad, sexo, peso).(20)

1.2 Diagnóstico principal de ingreso.

En el estudio de Fernández y cols(20), los motivos por los que precisaron sedoanalgesia fueron patología respiratoria en el 50%, traumatismos en el 23%, shock séptico el 10,4% y otras causas el 16,6%. El 50% desarrolló SA, pero al seleccionar los pacientes con infusión durante más de cinco días, la incidencia aumenta al 80%.

1.3 Necesidad de ventilación mecánica(VM)

Más del 90% de los lactantes y los niños que ingresan a la unidad de UCIP y que requieren ventilación mecánica reciben alguna forma de terapia sedante, con mayor frecuencia, varias combinaciones de opioides y benzodiacepinas. (52) En los pacientes con VM, la sedación por vía intravenosa se realiza en la misma proporción mediante bolos (47%) o perfusión continua (52%), sin embargo, para la analgesia predomina el uso de los bolos (67%).(17)

1.4. Dosis acumulada y tiempo de retirada

El diagnóstico de SA se hace con una mejor sensibilidad y especificidad y que con mayor probabilidad cuando existe una dosis acumulada de fentanilo (FENT) de 480mcg/kg, una duración de la perfusión de FENT o de midazolam MDZ de 5,75 días, y una dosis acumulada de MDZ de 40mg/kg.(20). Fonsmark et al(30) encontraron que una dosis de MDZ acumulativa de 60 mg/kg o superior está significativamente asociada con el SA.

De acuerdo a las guías de sedación del 2013 para el FENT dosis de más de 1,5 mg/kg o una duración de la infusión de más de 5 días se asocia a una incidencia de SA del 50%, mientras que una dosis total superior a 2,5 mg/kg durante más de 9 días se asocia a una incidencia del 100% en niños.(48)

La duración de la infusión de FENT (13,1+/-11,3 vs. 3,8 +/- 1,5 días, p <0,0001) fue significativamente mayor en aquellos lactantes que desarrollaron SA que en aquellos cuya duración fue menor y en los que se programó una retirada progresiva del fármaco. La dosis total de FENT (2,96 +/- 4,10 vs. 0,53 +/- 0,37 mg / kg, p <0,005) fue mayor en niños que desarrollaron SA.(24,52).

Cuando los pacientes presentan riesgo de desarrollar síndrome abstinencia se debe iniciar protocolo de descenso de sedación e inicio de la metadona (antagonista opioides).(53,54).

Las guías para el descenso de opioides del Hospital de Niños de la Universidad de Minnesota divide a los pacientes según el riesgo de cada uno, con base en la duración y la dosis acumulada del opioide dando la recomendaciones para el manejo de cada grupo.(54).Tabla 7

Tabla 7. Protocolo de descenso de opioides.

Pacientes con bajo riesgo (dosis de opioides menor de cinco días)

Oral (vía de elección)

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona __mg(0.05 Mg/kg/dosis) cada 8 horas	3
2	Metadona __mg(0.05 Mg/kg/dosis) cada 12 horas	2
3	Metadona __mg(0.05 Mg/kg/dosis) cada día	1
4	Discontinuar dosis de metadona	-----

Endovenosa (dosis iv, se debe pasar a vía oral lo más pronto posible iv/ vo 1:2)

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona __mg(0.025Mg/kg/dosis) cada 8 horas	3
2	Metadona __mg(0.025Mg/kg/dosis) cada 12 horas	2
3	Metadona __mg(0.025 Mg/kg/dosis) cada día	1
4	Discontinuar dosis de metadona	-----

Riesgo moderado (dosis de opioides 5-9 días)

Oral

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona __mg(0.1Mg/kg/dosis) cada 6 horas	8
2	Metadona __mg(0.1Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
3	Metadona __mg(0.08Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
4	Metadona __mg(0.06Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
5	Metadona __mg(0.04Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
6	Metadona __mg(0.04Mg/kg/dosis) cada 12 horas	4
7	Metadona __mg(0.04Mg/kg/dosis) cada día	2
8	Discontinuar metadona	-----

Endovenosa

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona __mg(0.05Mg/kg/dosis) IV cada 6 horas	8
2	Metadona __mg(0.05Mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
3	Metadona __mg(0.04Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
4	Metadona __mg(0.03Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
5	Metadona __mg(0.02Mg/kg/dosis) cada 8 horas	6
6	Metadona __mg(0.02Mg/kg/dosis) cada 12 horas	4
7	Metadona __mg(0.02Mg/kg/dosis) cada día	2
8	Discontinuar metadona	-----

Riesgo alto(duración de infusión de opioides mayor o igual a 10 días o dosis acumulativa 1500-2499mcg/ o equivalente)

Oral

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona ___mg(0.1mg/kg/dosis) VO cada 6 horas	8
2	Metadona ___mg(0.1mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
3	Metadona ___mg(0.09mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6

4	Metadona ___mg(0.08mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
5	Metadona ___mg(0.07mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
6	Metadona ___mg(0.06mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
7	Metadona ___mg(0.05mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
8	Metadona ___mg(0.05mg/kg/dosis) VO cada 12 horas	4
9	Metadona ___mg(0.05mg/kg/dosis) VO cada día	2
10	Suspender metadona	-----

Endovenosa

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona ___mg(0.05mg/kg/dosis) VO cada 6 horas	8
2	Metadona ___mg(0.05mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
3	Metadona ___mg(0.045mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
4	Metadona ___mg(0.04mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
5	Metadona ___mg(0.035mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
6	Metadona ___mg(0.03mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
7	Metadona ___mg(0.025mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
8	Metadona ___mg(0.025mg/kg/dosis) VO cada 12 horas	4
9	Metadona ___mg(0.025mg/kg/dosis) VO cada día	2
10	Suspender metadona	-----

Muy alto riesgo (duración de la infusión de opioides o dosis acumulativa de fentanyl mayor o igual 2500mcg/kg)

Oral

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona ___mg(0.2mg/kg/dosis) VO cada 6 horas	8
2	Metadona ___mg(0.2mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
3	Metadona ___mg(0.18mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
4	Metadona ___mg(0.16mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
5	Metadona ___mg(0.14mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
6	Metadona ___mg(0.12mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6

7	Metadona ___mg(0.1mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
8	Metadona ___mg(0.08mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
9	Metadona ___mg(0.06mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
10	Metadona ___mg(0.04mg/kg/dosis) VO cada 8 horas	6
11	Metadona ___mg(0.04mg/kg/dosis) VO cada 12 horas	4
12	Metadona ___mg(0.04mg/kg/dosis) VO cada día	2
13	Suspender metadona	-----

Endovenosa (dosis iv, se debe pasar a vía oral lo más pronto posible IV/ VO 1:2)

Pasos	Dosis de metadona	# de dosis
1	Metadona ___mg(0.1mg/kg/dosis) IV cada 6 horas	8
2	Metadona ___mg(0.1mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
3	Metadona ___mg(0.09mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
4	Metadona ___mg(0.08mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
5	Metadona ___mg(0.07mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
6	Metadona ___mg(0.06mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
7	Metadona ___mg(0.05mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
8	Metadona ___mg(0.04mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
9	Metadona ___mg(0.03mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
10	Metadona ___mg(0.02mg/kg/dosis) IV cada 8 horas	6
11	Metadona ___mg(0.02mg/kg/dosis) IV cada 12 horas	4
12	Metadona ___mg(0.02mg/kg/dosis) IV cada día	2
13	Suspender metadona	-----

Fuente: Lewandowski CM,. Protocolo de Metadona.(54)

Lo más importante es reconocer el riesgo para poder prevenir el desarrollo del síndrome de abstinencia en nuestros niños.

5. Objetivos del estudio

5.1 *Objetivo general:*

- Caracterizar los pacientes que presentan síndrome de abstinencia secundario a opioides y/o benzodicepinas durante la hospitalización en las unidades de cuidados intensivos pediátricos de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño de Panamá del 1 de abril al 30 de septiembre del 2016.

5.2 *Objetivos específicos*

- Describir la incidencia de síndrome de abstinencia secundario a opioides y/o benzodicepinas durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño de Panamá del 1 de abril del 2016 al 30 de septiembre del 2016.
- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico síndrome de abstinencia secundario a opiodes y/o benzodicepinas.
- Describir la frecuencia de presentación del síndrome de abstinencia secundario a opiodes y/o benzodicepinas de acuerdo a las características clínicas de los pacientes, interacciones farmacodinámicas e intervenciones terapéuticas.

6. Metodología

6.1 Tipo de estudio

- Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo.

Diseño general: Se tomaron todos los paciente de 1 mes – 17 años 364 días que ingresaron a la UCIP que requirieron infusión de sedantes (OP y/o BZ), se monitorizó la sedación con la escala COMFORT en caso de estar ventilado y la escala FLACC si solo requiere analgesia. Durante su estancia en la UCIP se monitorizó la presencia síntomas sugestivos de síndrome de abstinencia utilizando la escala SOPHIA, al iniciar el descenso de sedantes o suspenderlo o si tiene más de cinco días con sedantes en infusión continua.

Los datos de cada paciente se anotaron en la hoja de recolección de datos.

6.2 Población referencia

Pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidades de cuidados intensivos pediátricos (Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel de Panamá) que recibieron opiodes y/o benzodicepinas.

6.3 Marco muestral

Pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño de Panamá en el periodo comprendido entre 1 de abril del 2016 y 30 de septiembre del 2016 que requirieron uso de opioides y/o benzodicepinas.

6.4 Tamaño de la muestra

Se ingresaron al estudio todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión hospitalizados en la UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio, en donde el total de pacientes que ingresan durante un

año es de 550, y para el Hospital del Niño de Panamá es de 240. Para la obtención de la muestra utilizamos un nivel de confianza 95% , poder del 80%, certeza del 5% , un riesgo de presentar SA de un 34% reportado en el estudio de Sfoggia y cols: la muestra necesaria para la Clínica Infantil Colsubsidio de 213 pacientes y para el Hospital del Niño de Panamá de 141 pacientes. La muestra fue calculada con el programa Epiinfo versión 7.0.

6.5 Criterios de inclusión

- Todo paciente que ingresó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño de Panamá), en el cual se utilizó sedación y analgesia con OP y/o BZ a quien se le monitorizó la sedación con Escala COMFORT o analgesia con escala FLACC y al iniciar descenso de sedantes, suspender o tener más de cinco días con infusión continua de OP o BZ se aplicó la escala SOPHIA.
- Todo paciente que ingresó a la unidad mayor de 1 mes hasta 17 años 364 días.

6.6 Criterios de exclusión

- Pacientes que han sido trasladados de otras instituciones donde han requerido infusión de sedantes OP y/o BZ.
- Pacientes que fallecen y a quienes por su condición crítica durante toda su estancia en la UCIP, nunca se les pudo aplicar las escala COMFORT y SOPHIA.

6.7 Variables

Dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Valor
Síndrome de abstinencia	Se definirá SA como un síndrome que muestre varios de los síntomas descritos según la escala de sophia con puntuación mayor de 4, en relación temporal	Se clasificará como $SOS \leq 3$ sin síndrome de abstinencia y $SOS >4$ con síndrome de abstinencia	Cualitativa	Nominal	SA----- 1 NO SA-----2

con la suspensión o disminución progresiva de una perfusión continua prolongada de algún sedante o analgésico, y tras exclusión de cualquier otra patología habitual del niño grave que pueda simular dicho cuadro

Independientes

Variable	Conceptual	Operacional	Tipo	Escala	Valor
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de ingreso a la UCIP, se medirá en meses .	Meses transcurridos desde su nacimiento hasta el momento de ingreso a la unidad	Cuantitativa	Continua	meses
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de ingreso a UCIP, se medirá en, meses. Se categorizará.	Se registrar el valor de la edad al momento del ingreso	Cualitativa		Lactante menor--- 1 Lactante mayor ---2 Preescolares ---3 Escolares ---4 Adolescentes--- 5
Sexo	término que hace referencia al género	Masculino Femenino	Cualitativo	Nominal	Masculino---1 Femenino---2
Diagnóstico principal de ingreso	se consideró según el diagnóstico principal de ingreso referido en el expediente clínico de UCIP	Clasificación: a. Infecciones Respiratorias: son enfermedades que afectan el aparato respiratorio pueden tener su origen en procesos infecciosos mecánicos obstructivos o alérgicos y que afectan al paciente evolucionando a falla respiratoria requiriendo soporte ventilatorio. b. Metabólicas: todas las enfermedades hereditarias o adquiridas relacionadas con una perturbación del metabolismo;	Cualitativas	Nominal	Infecciones respiratorias -1 Metabólicas- 2 Cardiacas 3 Infecciosas--4 Gastrointestinales- 5 Traumas 6 Quirúrgicas- 7 Otras- 8

debidas a la interrupción de una cadena de síntesis, por ausencia de una enzima, metabolismo de los glúcidos, lípidos o alteración del equilibrio ácido base.

- c. **Cardiacas:** conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. que pueden ser congénitos o adquiridos. y que condicionan a fallo de la bomba (corazón).
- d. **Infeciosas:** las patologías infecciosas incluyen el espectro de definiciones de la Conferencia Internacional de Sepsis Pediátrica publicado en el 2012 que incluyen:*
- **Infeción:** respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos del huésped normalmente estériles, puede ser sospechada o comprobada
 - **Sepsis:** respuesta inflamatoria sistémica en presencia o como resultado de infección comprobada o sospechada.
 - **Sepsis Severa:** sepsis asociada a disfunción cardiovascular o SDRA o más de dos órganos comprometidos.
 - **Shock Séptico:** sepsis asociada a disfunción
-

cardiovascular.

- Se excluyen las infecciones respiratorias.
- e. **Gastrointestinal es:** todas las patologías de cualquier parte del aparato digestivo.
- f. **Traumas:** se refiere a un golpe, herida o lesión en uno o más órganos que pueden poner en peligro la vida del paciente.
- g. **Quirúrgica:** patologías que requirieron procedimiento quirúrgico antes de su ingreso a la ucip
- h. **Otras:** otras patologías no incluidas en las anteriores como patologías neurológicas, intoxicaciones, mordedura de ofidio.

Estado nutricional	Es el estado el resultante del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes.	Desde el nacimiento hasta los 5 años de edad años se utilizará el peso/talla para lo cual se consideró: < -3DS: peso muy bajo para la talla o desnutrición aguda severa < -2DS: peso bajo para la talla o desnutrición aguda >-2DS o < -1DS : riesgo de peso bajo para la talla >-1DS: peso adecuado para la talla >1DS a <2DS: riesgo de sobrepeso >2DS: Sobrepeso >3DS: Obeso A partir de los 5 años se utilizó IMC(índice de masa corporal) <-2DS: delgadez >-2DS a < -1DS: riesgo de delgadez > -1DS: peso adecuado para la talla > 1DS a <2DS: sobrepeso >2DS: obeso Se utilizarán las tablas de Organización Mundial de la Salud. Anexo B.	Cualitativos	ordinales	Desnutrición aguda severa—1 Desnutrición aguda—2 Riesgo de peso bajo para la talla—3 Peso adecuado para la talla—4 Riesgo de sobrepeso—5 Sobrepeso ---6 Obeso--- 7 Delgadez – 8 Riesgo de Delgadez – 9
---------------------------	---	---	--------------	-----------	--

Ventilación mecánica	Necesidad de algún tipo de soporte ventilatorio durante su estancia en UCIP.	Sí o No	Cualitativa	Nominal	Sí---1 No---2
Días en ventilación mecánica	Tiempo transcurrido desde el inicio del soporte ventilatorio hasta la extubación.		Cuantitativa	Continua	Días
Días de estancia en UCIP	Período comprendido desde su ingreso a la unidad hasta traslado a piso		Cuantitativa	Continuo	Días
Benzodiacepina	Medicamento utilizado para obtener el plano de sedoanalgesia requerido.	Midazolam	cualitativa	nominal	Sí---1 No--2
Opioide	Medicamento sedante y analgésico utilizado.		Cualitativa	Nominal	Si ---1 No ---2
Opioide utilizado	Tipo opioide utilizado para dar sedación al paciente	Fentanyl Remifentanyl Morfina	Cualitativa	Nominal	Fentanyl---1 Remifentanyl --2 Morfina -3
Opioide y Benzodiacepina	Uso de ambos medicamentos en infusión continua para alcanzar plano óptimo de sedación	Morfina más midazolam Fentanyl más midazolam Remifentanyl más midazolam	Cualitativa	Nominal	Sí -1 No-- 2
Utilización concomitante de relajante muscular	Necesidad de inicio bloqueador neuromuscular, de acuerdo a la disponibilidad hospitalaria.	Sí o no	Cualitativa	Nominal	Si---1 No ---2
Días de uso de relajante muscular	Tiempo transcurrido desde el inicio de la infusión del relajante muscular hasta la suspensión del mismo.		Cuantitativa	continua	Días
Escala FLACC	Escala utilizada para evaluar analgesia en pacientes no ventilados de 0-18 años.	Interpretación: 0 : relajado y confortable 1-3 Discomfort moderado 4-6 Dolor moderado 7-10 Dolor severo	cuantitativa		Interpretación: 0 : relajado y confortable. ---1 1-3 Discomfort moderado----2 4-6 Dolor moderado-----3 7-10 Dolor severo---4
Escala COMFORT	Escala utilizada para evaluar sedación en el paciente en ventilación mecánica, no relajados	Interpretación 8-10: sedación muy profunda 10-17: sedación profunda 18-26: sedación optima 27-40: sedación superficial	cuantitativa		Interpretación 8-10: sedación muy profunda --1 10-17: sedación profunda-- 2 18-26: sedación optima --3 27-40: sedación superficial--4
Tiempo transcurrido desde que se	Período de tiempo en días desde inicio de sedantes hasta la		cuantitativo	continuo	continuos

inicia el sedante hasta la presentación de los síntomas de abstinencia	presentación de los síntomas de abstinencia			
Dosis total suministrada al momento del diagnóstico de síndrome de abstinencia	Dosis acumulada del fármaco al momento del diagnóstico.	cuantitativa	Continuo	continuo
Dosis total recibida durante su estancia en UCIP	Dosis total acumulada durante su estancia en UCIP expresada en Mcg/kg o en mg/kg	Cuantitativa	continua	continua
Dosis promedio del fármaco	Dosis promedio utilizada del fármaco durante sus estancia en UCIP. Expresada en mcg kg hora, mcg kg min, mg kg hora de acuerdo al fármaco utilizado.	cuantitativa	continua	continua
Días totales que recibió sedante	Tiempo transcurrido desde el inicio del sedante hasta la suspensión del mismo. Expresada en días.	cuantitativa	continua	continua

6.8 Procedimiento para la recolección de la información

- Previo al inicio del estudio se realizó la presentación del trabajo al personal médico y de enfermería, con el fin de sensibilizarlos con los objetivos del trabajo. Se dejó en cada expediente las escalas para evaluar sedación y analgesia (FLACC y COMFORT) y para evaluar síndrome de abstinencia (Escala SOPHIA).
- A todo paciente que ingresó a la UCIP que requirió uso de infusión de OP y/o BZ, se le aplicó desde su ingreso la escala COMFORT para monitorización de la sedación en niños en VM sin bloqueador neuromuscular y la escala FLACC para monitorizar la analgesia en niños no ventilados, dichas escalas son de uso rutinario en las UCIP. A su vez se aplicó la Escala SOPHIA para monitorización de los síntomas sugestivos de SA una vez se suspendió, se inició el descenso progresivo de la de la sedación o en caso de tener cinco o más días con uso de sedante. Esta escala consta de 15 puntos con valor de un punto cada una, una puntuación mayor o igual a cuatro hace el diagnóstico de SA, se anotó en ese momento los síntomas presentados

y las dosis de sedantes recibidas hasta ese momento. Dichas escalas fueron aplicadas por el personal médico en cada evaluación y anotadas por los investigadores en la hoja de recolección de datos.

- Para completar la base de datos, se hizo revisión de datos en las historias clínicas de algunos pacientes en el Hospital del Niño de Panamá, por falta de algunos datos de la hoja de recolección.
- Se completó la hoja de recolección de datos, tomando en cuenta las diferentes variables.
- Se tomaron en cuenta factores como edad del paciente, diagnóstico principal de ingreso, necesidad de ventilación mecánica, días de utilización de OP y BZ, dosis acumulada del medicamento, dosis total recibida. Hoja de recolección de datos. Anexo 3
- La recolección de datos se realizó en la base de datos creada en EXCEL y el análisis estadístico en Stata V12®.

6.9 Plan de análisis

Se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio, donde las variables cuantitativas se presentaron con medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (desviación estándar [DE] y rango intercuartílico [RIQ]) de acuerdo a su distribución obtenida por medio de gráfico de distribución y prueba de Shapiro Wilks. Las variables cualitativas se presentaron por medio de frecuencias y proporciones. El síndrome de abstinencia fue presentado como incidencia acumulada y densidad de incidencia.

Los resultados se presentaron de manera global y de acuerdo al tipo de institución participante. Por último se presentaron las características de los pacientes de acuerdo a la presencia o no de síndrome de abstinencia y de acuerdo a cada institución participante.

6.10. Control de errores y sesgos

- a. Sesgo de información: para disminuir este sesgo se tomaron los datos de los pacientes obtenidos durante la evaluación en cada turno generalmente realizados por especialistas diferentes.
- b. Sesgos de selección: para evitar este tipo de sesgo incluimos todos los pacientes que ingresaron a la UCIP y que cumplían con los criterios de inclusión. Excluimos los pacientes trasladados de otras instituciones donde habían recibido sedantes como OP o BZ en infusión o a los cuales no se les pudo aplicar las escalas de evaluación.
- c. Sesgo de medición: Tratamos de minimizar los errores de medición aleatorios con el uso de un cuestionario estructurado para la captura de información y las escalas con valores ya determinados y validadas.

7. Aspectos éticos

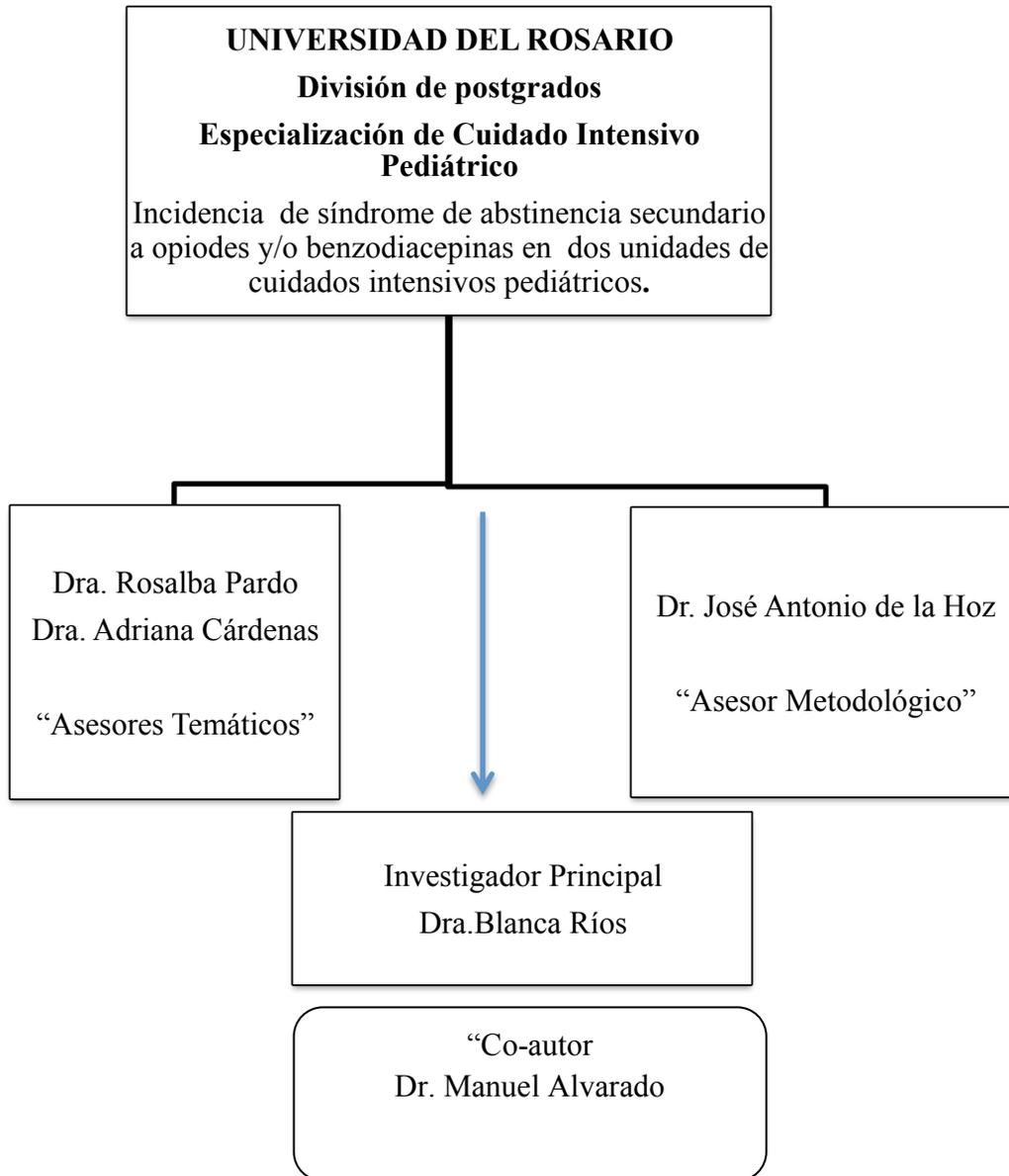
El estudio siguió los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Seúl, Corea del Sur, Octubre de 2008) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”). De acuerdo a la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia esta es una investigación sin riesgo ya que es un estudio prospectivo que emplea el registro de datos de procedimientos comunes. Dado que la utilización de sedantes en las unidades de cuidados intensivos pediátricos es algo que se realiza comúnmente, se estima que alrededor del 43.9% de los pacientes que ingresan requieren algún grado de sedación.

Para este estudio se mantuvo la confidencialidad de los nombres de los pacientes y sus familiares y registro de los mismos. Los investigadores involucrados se comprometieron a firmar un documento de confidencialidad de los datos del paciente al igual que de la institución en la cual se recolectará la información. Anexo 4.

El estudio fue sometido al comité de bioética en la Clínica Infantil Colsubsidio el 8 de marzo del 2016, y en el Hospital del Niño de Panamá el 4 de Abril del 2016, mediante la cual fue aprobado. Anexo 5.

8. Aspectos administrativos

8.1 Organigrama



8.2 Cronograma

CRONOGRAMA	MESES															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Búsqueda de literatura	■	■	■													
Diseño del protocolo	■	■	■													
Presentación al comité de investigación y de ética médica				■	■											
Recolección de datos						■	■	■	■	■	■					
Proceso de verificación y digitación de la información						■	■	■	■	■	■					
Análisis estadístico de los datos Generación de conclusiones e informe final												■	■	■		

8.3 Presupuesto

Recursos	Horas mensuales	Mensual(pesos colombianos)	Total
Humano			
• Dra. Blanca Ríos	50	100000	1400000
Fellow de cuidados intensivos pediátricos Universidad del Rosario			
• Dra. Rosalba Pardo Pediatra Intensivista Clínica Infantil Colsubsidio	20	200000	2800000
• Dra. Adriana Cárdenas Pediatra Intensivista Clínica Infantil Colsubsidio	20	200000	2800000
• Dr. Manuel Alvarado Pediatra Intensivista Hospital del Niño de Panamá	20	200000	2800000
• Doctor José Antonio de la Hoz		100000	
Asesor metodológico	3		1400000
Materiales			
Fotocopias	300	30000	30000
Internet	100horas	200000	200000

Esferos	5000	5000	5000
	pesos		
Transporte			100000
Equipo	Mac book		2000000
	air		

Total: ***13535000 pesos***

9. Resultados

En el período de estudio, comprendido del 1 de Abril al 30 de Septiembre del 2016, en la Clínica Infantil Colsubsidio 190 pacientes recibieron infusión de OP y/o BZD, se excluyó 1 paciente porque desde su ingreso estuvo bajo efecto de bloqueador neuromuscular y no se le aplicó la escala COMFORT ni SOPHIA, con lo que se incluyeron 189 pacientes. En el Hospital del Niño de Panamá 170 pacientes recibieron infusión de OP y/o BZD se excluyeron 26 pacientes que fallecieron y no se les aplicó las escalas COMFORT ni SOPHIA y se incluyeron 144.(Figura 1)

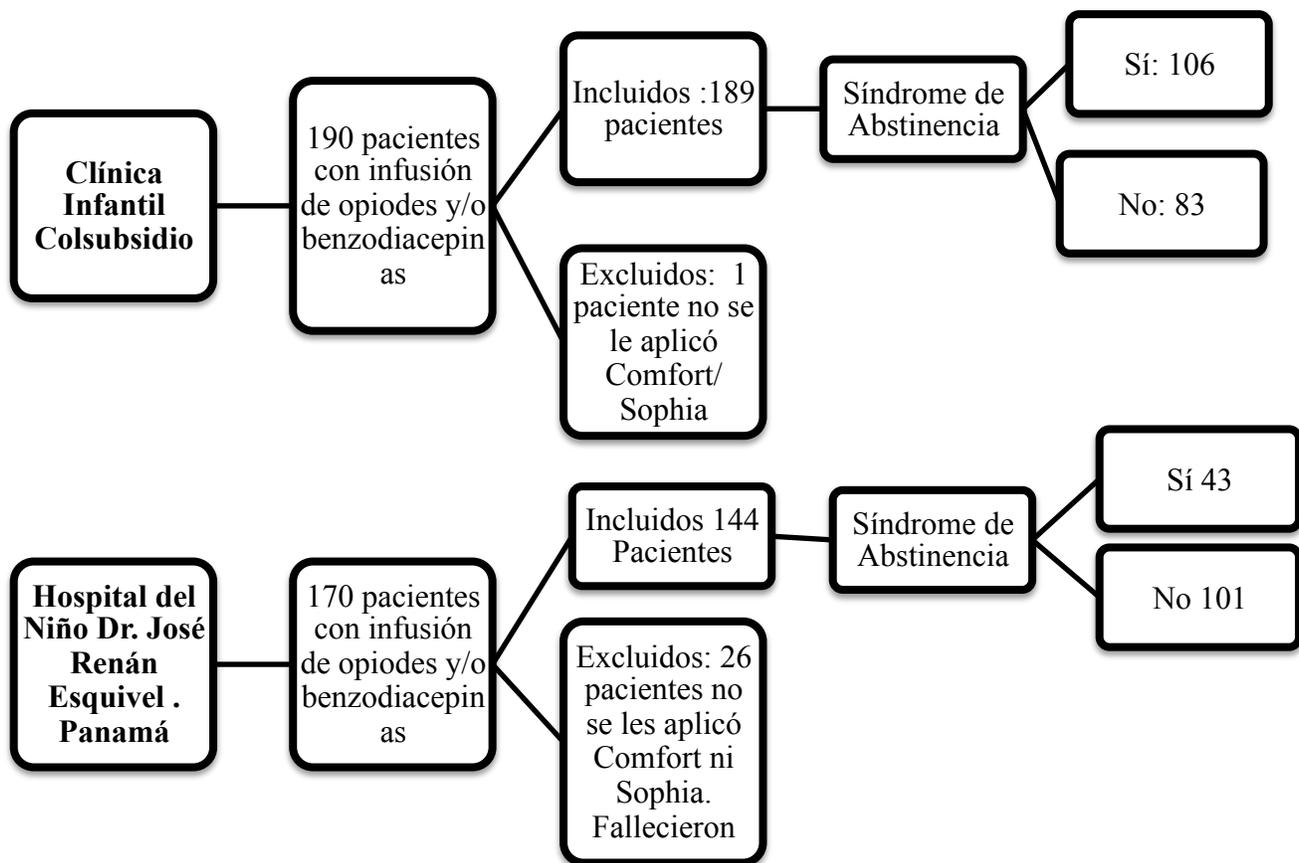


Figura 1. Descripción del estudio.

Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril- Septiembre 2016

Características generales

En cuanto a las características clínicas de los pacientes que ingresaron al estudio, en su mayoría del sexo masculino en un 55.5% del total de casos, predominantemente lactantes menores y su ingreso a UCIP originado, por patologías respiratorias en ambas instituciones como se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Caracterización clínica de los pacientes con opiodes y/o benzodiazepinas en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos entre 1 de Abril al 30 Septiembre 2016

	Clínica Infantil Colsubsidio	Hospital del Niño de Panamá
Pacientes incluidos	189	144
	n (porcentaje %)	n (porcentaje %)
Sexo		
Masculino	104 (55.3)	81(56.23)
Femenino	85(44.97)	63(43.75)
Edad en meses, mediana		
	8(RIQ=8-18)	11(RIQ= 4-24)
Grupo Etario		
Lactante menor	117(61.90)	74(51.39)
Lactante mayor	38(20.11)	35(24.31)
Preescolar	22(11.64)	14(9.72)
Escolar	5(2.65)	11(7.64)
Adolescente	7(3.70)	10(6.94)
Diagnóstico de ingreso		
Respiratorio	155(82.01)	75(52.08)
Metabolicas	2(1.06)	1 (0.69)
Cardíacas	7(3.70)	23(15.97)
Infeciosas	9(4.76)	20(13.89)
Trauma	1(0.53)	7(4.86)
Quirúrgica	5(2.65)	7(4.86)
Otras	10 (5.29)	11(7.64)

Estado nutricional		
Desnutrición aguda severa	12(6.35)	20(13.89)
Desnutrición aguda	8(4.23)	11(7.65)
Riesgo de peso bajo para la talla	7(3.70)	8(5.55)
Peso adecuado para la talla	136(71.96)	81(56.25)
Riesgo de sobrepeso	2(1.06)	0
Sobrepeso	20(10.58)	9(6.25)
Obesidad	3(1.59)	8(5.55)
Riesgo de Delgadez	0	4(2.78)
Delgadez	1(0.53)	3 (2.08)
Ventilación mecánica		
Sí	184(97.35)	143(99.31)
No	5(2.65)	1(0.69)
Promedio de días en ventilación mecánica		
	7.91±5.01	5.27±6.07
Promedio días de estancia en UCIP		
	9.06±5.31	6.73±6.23

* Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril- Septiembre 2016

Características de uso de sedantes

En cuanto al uso de sedantes, en la Clínica Infantil Colsubsidio se utilizó en un 59.26% OP más BZ, 39.15% OP y 1.59% BZ. En su mayoría el OP utilizado fue el fentanyl en un 79.03% con una dosis promedio de 2.31mcg kg hora, seguido por la morfina en un 19.89%; en cuanto al midazolam el mismo se utiliza en una dosis de 0.12±0.16mg kg hora, con un promedio de días de 7.17 ±4.17días.

De los 189 pacientes del estudio a un 53% se les colocó bloqueador neuromuscular en infusión. El 79.35% de los pacientes permaneció en un nivel óptimo de sedación, 9.78% sedación profunda, 8.7%

sedación superficial y 2.17% muy profunda. Solo 5 pacientes no requirieron VM, por lo que se utilizó la escala FLACC lográndose plano adecuado de analgesia. Tabla 9.

Tabla 9. Uso de sedantes en la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril- Septiembre 2016

	n	porcentaje(%)
Opioides	74	39.15
Benzodiazepinas	3	1.59
Opioides y benzodiazepinas	112	59.26
Opioide utilizado		
Fentanyl	147	79.03
Remifentanyl	2	1.06
Morfina	37	19.89
Dosis promedio utilizada de opioides		
Fentanyl	2.31±0.57*	
Remifentanyl	0.15±0.07**	
Morfina	95.50±31*	
Días promedio de uso de opioide		
	8.50±6.89	
Dosis promedio de uso de benzodiazepina		
	0.12±0.16***	
Días promedio de benzodiazepinas		
	7.17 ± 4.17	
Uso de bloqueador neuromuscular		
Sí	100	53
No	89	47

Días de uso de bloqueador neuromuscular	4.69±2.98	
Nivel de sedación		
Sedación muy profunda	4	2.17
Sedación profunda	18	9.78
Sedación óptima	146	79.35
Sedación superficial	16	8.7

*mcg kg hora ** mcg kg min***mg kg hora

* Fuente: expedientes clínicos de pacientes admitidos a la UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril Septiembre 2016

Con respecto, al Hospital del Niño de Panamá, se utilizó 65.28% OP, 2.78% BZ y 31.94% OP y BZ, siendo el fentanyl en infusión el que se utilizó en el 78.57% de los pacientes, con una dosis promedio de 3.68mcg/kg/hora, con utilización del mismo por 5.99 días. El nivel de sedación óptima se observó en la mayoría de los pacientes como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Uso de sedantes en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá. Abril- Septiembre 2016

	n	porcentaje(%)
Opioides	94	65.28
Benzodiazepinas	4	2.78
Opioides y benzodiazepinas	46	31.94
Opioide utilizado		
Fentanyl	110	78.57
Remifentanyl	8	5.72
Morfina	22	15.71
Dosis promedio de opioide utilizada		
Fentanyl	3.68±0.83*	
Remifentanyl	0.23±0.14**	

Morfina	154±73.90*	
Días promedio de uso de opioide	5.99 ±6.23	
Dosis promedio de uso de benzodiazepina	0.08±0.03 ***	
Días promedio de benzodiazepinas	5.81 ±7.30	
Uso de bloqueador neuromuscular		
Sí	58	40.28
No	86	59.72
Días de uso de bloqueador neuromuscular	4.54±4.81	
Nivel de sedación		
Sedación muy profunda	0	0
Sedación profunda	5	3.50
Sedación óptima	112	78.30
Sedación superficial	26	18.18

*mcg kg hora **mcg kg min *** mg kg hora

* Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP del Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril-Septiembre 2016

Incidencia de Síndrome de abstinencia

La densidad de incidencia de SA por uso de OP fue de 6.7/100 días persona en la Clínica Infantil Colsubsidio y de 5.1 /100 días persona en el Hospital del Niño; encontrando una incidencia global de 6.1/100 días personas. Con respecto a la BZ se reporta una densidad de incidencia de 8.8/100 días persona para la Clínica Infantil Colsubsidio y 8.07 /100 días persona para el Hospital del Niño.

Para la Clínica Infantil Colsubsidio se encontró una incidencia acumulada de SA del 56.08% (106/189 pacientes), en su mayoría del sexo masculino en un 55.6%, lactantes menores con patologías respiratorias, requiriendo 11.90 ±5.24días de estancia promedio en comparación con los pacientes sin síndrome de abstinencia de 5.45±2.45 días y 10.33±5.13 días en VM en comparación con los que no desarrollaron SA de 4.62±2.18 días. Tabla 11.

Tabla 11. Caracterización clínica de los pacientes con Síndrome de Abstinencia en la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril- Septiembre 2016

	n	Porcentaje(%)
Incidencia acumulada de Síndrome de Abstinencia	106	56.08
Sexo		
Masculino	59	55.6
Femenino	47	44.4
Edad en meses(media)	6.5(RIQ= 2-13)	
Grupo etario		
Lactante menor	70	66.03
Lactante mayor	23	21.7
Preescolar	10	9.43
Escolar	1	0.95
Adolescente	2	1.89
Estado nutricional		
Desnutrición aguda severa	8	7.55
Peso bajo para la talla	5	4.71
Riesgo de peso bajo para la talla	6	5.66
Peso adecuado para la talla	72	67.92
Riesgo de sobrepeso	1	0.94
Sobrepeso	12	11.32
Obeso	2	1.9
Diagnóstico de ingreso		
Respiratorio	93	87.74
Metabólicas	1	0.95
Cardíacas	4	3.77
Infeciosas	4	3.77

Trauma	0	0
Quirúrgica	1	0.95
Otras	3	2.82
Ventilación mecánica	106	100
Días en ventilación mecánica		10.33±5.13
Estancia en UCIP promedio		11.90±5.24

* Fuente: expedientes clínicos de pacientes admitidos a la UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril Septiembre 2016.

En el estudio, en el Hospital del Niño de Panamá, 43 pacientes presentaron SA, lo que representa una incidencia acumulada para SA de 29.86%. Siendo un 62.79% del sexo femenino y, 60.47% lactantes menores para una mediana de edad de 10 meses, la mayoría presentaron diagnóstico de ingreso de patología respiratoria. Todos los pacientes requirieron VM a su ingreso, con un promedio de días en ventilación mecánica de 10.30±8.38días; por otra parte los pacientes que no desarrollaron SA tuvieron VM por 3.11±2.72días. La estancia en la UCIP fue de 12.25±8.30 días para los que desarrollaron SA en contraste con los que no desarrollaron el síndrome de 4.38±2.81 días, como se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Caracterización clínica de los pacientes con Síndrome de Abstinencia en el Hospital de Dr. José Renán Esquivel Panamá. Abril- Septiembre 2016

	n	Porcentaje(%)
Incidencia acumulada de Síndrome de Abstinencia	43	29.86
Sexo		
Masculino	16	37.21
Femenino	27	62.79
Edad en meses(mediana)	10(RIQ=4-14)	
Grupo etario		

Lactante menor	26	60.47
Lactante mayor	10	23.26
Preescolar	1	2.33
Escolar	3	6.98
Adolescente	3	6.98
Estado nutricional		
Desnutrición aguda severa	6	13.95
Peso bajo para la talla	2	4.65
Riesgo de peso bajo para la talla	1	2.33
Peso adecuado para la talla	30	69.77
Riesgo de sobrepeso	0	0.00
Sobrepeso	2	4.65
Obeso	2	4.65
Diagnóstico de ingreso		
Respiratorio	26	60.47
Metabólicas	1	2.33
Cardíacas	3	6.98
Infeciosas	6	13.95
Trauma	4	9.30
Quirúrgica	0	0.00
Otras	3	6.98
Ventilación mecánica	43	100
Días en ventilación mecánica		10.30±8.38
Estancia en UCIP promedio(días)		12.25±8.30

* Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP del Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril-Septiembre 2016

Para evaluar el SA se utilizó la escala SOPHIA, con un puntaje positivo mayor o igual a 4 puntos, como se observa en la Figura 2.

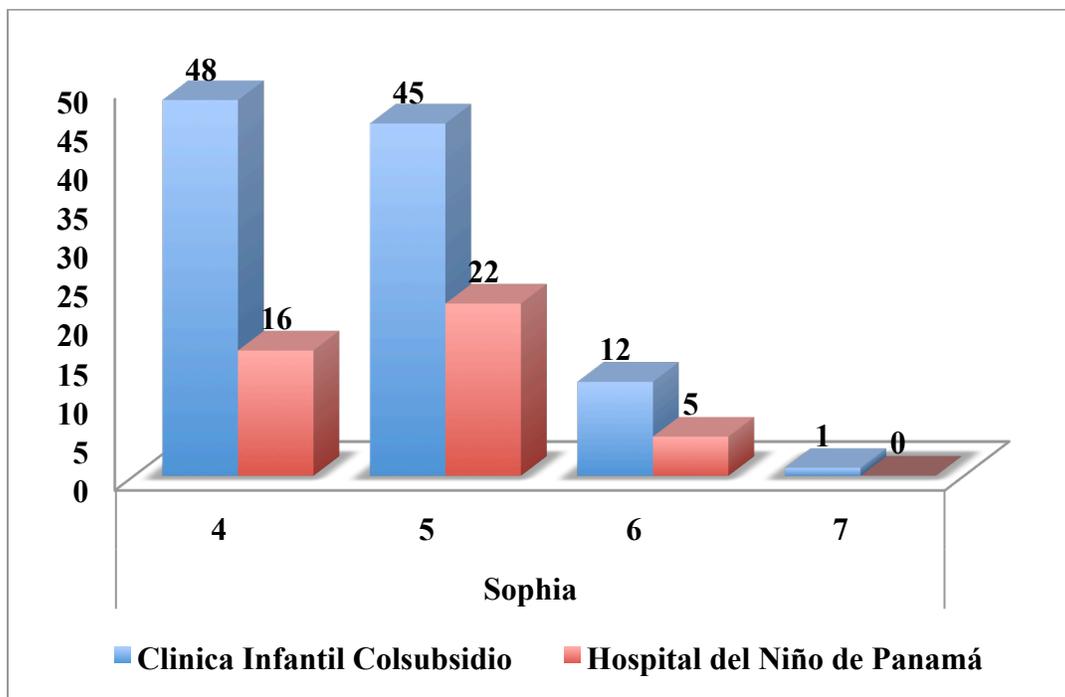


Figura 2. Distribución de acuerdo a la frecuencia de la puntuación según la Escala SOPHIA en los pacientes con síndrome de abstinencia en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. Abril - Septiembre 2016

* Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril- Septiembre 2016.

Los síntomas que con más frecuencia se presentaron como parte del SA utilizando la Escala SOPHIA para ambos hospitales fueron taquicardia, taquipnea agitación y temblor como lo muestra la Figura 3.

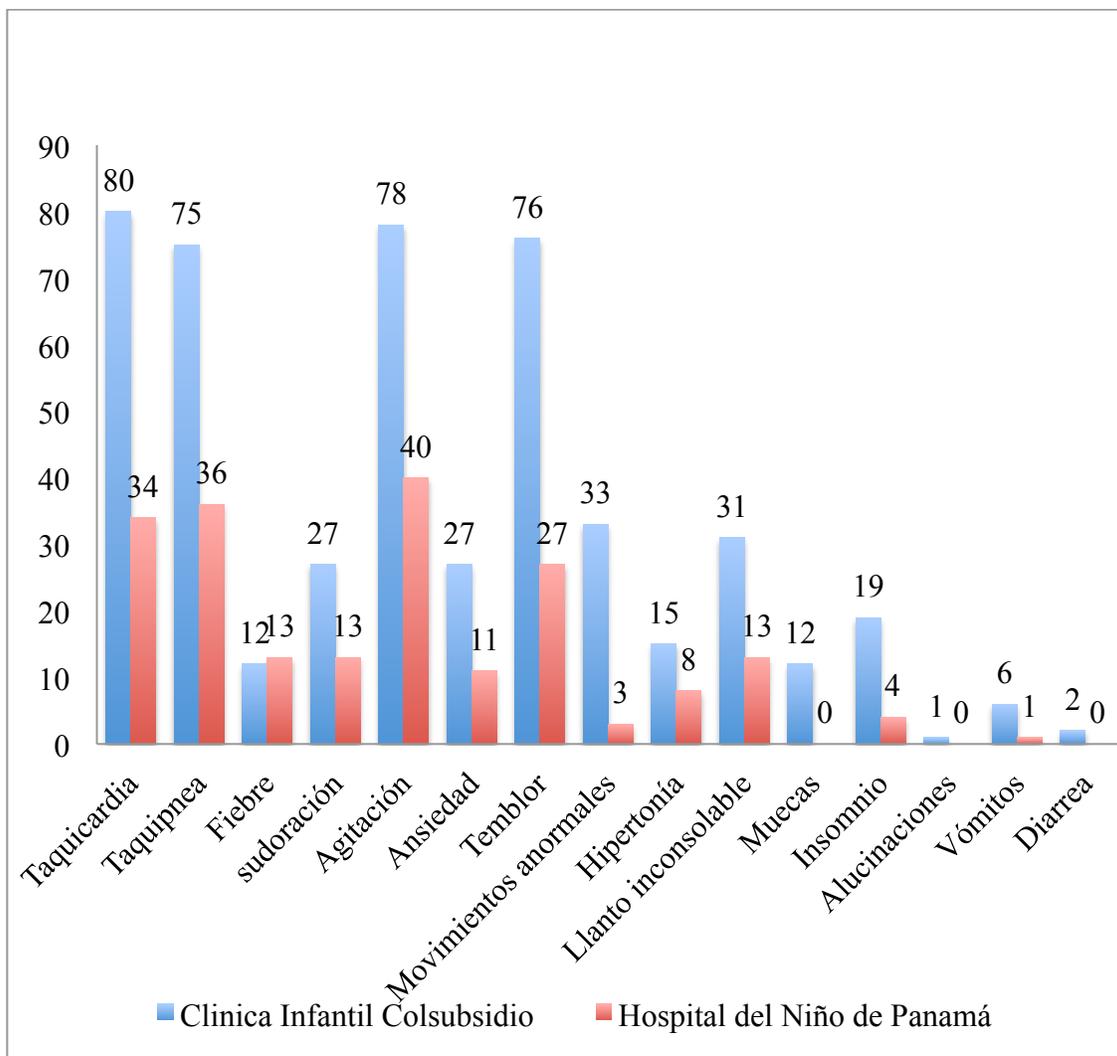


Figura 3. Distribución de acuerdo a la frecuencia de síntomas durante el síndrome de abstinencia en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. Abril- Septiembre 2016

* Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril- Septiembre 2016.

En la Clínica Infantil Colsubsidio, en los pacientes que desarrollaron el SA se encontró que un 69.81% recibieron una combinación de OP Y BZ. La BZ usada fue midazolam en la totalidad de los niños. En cuanto a los OP usados en este grupo, en el 77.36%(82/106) se utilizó fentanyl, en el 22.64% morfina. De los pacientes en los que se utilizó fentanyl y presentaron SA la dosis promedio usada fue de 2.53 mcg /kg/ hora, los que no presentaron SA recibieron en comparación una dosis menor que fue en promedio 2.18±0.52mcg/kg/hora. Respecto a la morfina la dosis promedio asociada a SA 100mcg/kg/hora. La dosis acumulada que se asoció a SA fue en promedio 530.34 ± 276.49 mcg/kg para el

fentanyl, y 22190 ± 15870 mcg/kg para morfina . Con el midazolam se reportó una dosis promedio de 0.13mg/kg/hora, para una dosis acumulada de 19.95 mg/kg. En el 75% de los pacientes con SA se utilizó bloqueador neuromuscular, durante un promedio de 5.27 ± 3.0 días. Los niños que no desarrollaron SA recibieron en comparación menor tiempo de infusión continua, 2.32 ± 1.23 días.

Del total de pacientes que recibieron OP y BZ el 66.5% desarrollaron SA, mientras que en lo que se usó sólo OP lo presentaron en un 43%. No se reportó ningún caso de SA en pacientes en los que sólo se utilizó BZ. Es importante indicar que cuando se utilizó únicamente OP o únicamente BZ se adicionó ketamina en infusión para optimizar el nivel de sedación.

El total de días de opioides que recibieron los pacientes con SA fue de 11.30 ± 7.81 en contraste con los que no presentaron SA de 4.75 ± 2.23 días. Con respecto a las BZ, 8.20 ± 4.04 días para los que presentaron síntomas y 5 ± 2.16 días lo que no presentaron. Tabla 13.

Tabla 13. Uso de sedantes en pacientes con síndrome de abstinencia en la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril- Septiembre 2016

	SA		NO SA	
	n(106)	porcentaje(%)	n(83)	porcentaje(%)
Opioides	32	30.19	42	50.6
Fentanyl	18	56.25	31	73.8
Remifentanyl	0	0	2	4.76
Morfina	14	43.75	9	21.42
Benzodiazepinas	0	0	3	3.61
Opioides y benzodiazepinas	74	69.81	38	45.78
Fentanyl + Midazolam	64	86.48	34	89.47
Morfina + Midazolam	10	13.52	4	4.8
Opioide utilizado				
fentanyl	82	77.36	65	81.25

Remifentanyl	0	0	2	2.5
Morfina	24	22.64	13	16.25
Dosis promedio utilizada de opioides				
Fentanyl	2.53±0.50*		2.18±0.52*	
Remifentanyl	0		0.15±0.07**	
Morfina	100±24.80*		90 ± 10.16*	
Días totales que recibió opioides				
Fentanyl	11.72 ± 9.21		5.29 ± 2.06	
Remifentanyl	0		0.11	
Morfina	14.98± 6.91		6 ± 2.16	
Dosis total promedio de opioides				
Fentanyl	609.64± 317.04 ****		276.35± 141.95****	
Morfina	126970.2±30071.04 ****		11550±3850.3*****	
Dosis promedio de uso de benzodiazepina	0.13±0.20***		0.09 ± .02***	
Días promedio de benzodiacepinas				
Morfina +Midazolam	8.20±4.04		5 ± 2.16	
Fentanyl + midazolam	7.30±3.11		4.32±0.95	
Dosis total de Benzodiacepina	21.78±13.99*****		9.99 ± 5.53*****	
Uso de bloqueador neuromuscular	80	75	20	24.09
Días de uso de bloqueador neuromuscular	5.27±3.0		2.33±1.24	
Nivel de sedación				

Sedación muy profunda	3	2.83	1	1.28
Sedación profunda	13	12.26	5	6.41
Sedación óptima	86	81.13	60	76.92
Sedación superficial	4	3.77	12	15.38

* mcg kg hora; ** mcg kg min; *** mg kg hora; **** mcg kg; ***** mg kg

*Fuente: expedientes clínicos de pacientes admitidos a la UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio. Abril Septiembre 2016.

En el Hospital del Niño de Panamá, en los pacientes que desarrollaron el SA se encontró que un 53.49% recibieron una combinación de OP y BZ, de estos pacientes en el 82.6% se utilizó fentanyl y en el 13.05% morfina. Encontramos una dosis promedio de fentanyl de 3.89 mcg/kg/hora en los pacientes que desarrollaron SA en comparación con los pacientes que no desarrollaron el síndrome que recibieron unas dosis promedio de 3.79 ± 0.91 mcg/kg/hora. La duración promedio de la infusión de fentanyl al momento del diagnóstico de SA fue de 9.06 días. Con respecto a la morfina, la dosis promedio en los pacientes que desarrollaron SA fue de 230 ± 100 mcg/kg/hora. La dosis acumulada promedio al momento del diagnóstico de SA fue de 970.94 mcg/kg para el fentanyl y 38640 mcg/kg para morfina. El midazolam reportó una dosis promedio de 0.07 ± 0.02 mg/kg/hora, y una dosis acumulada al momento del diagnóstico de SA de 16.04 mg/kg. En los pacientes que desarrollaron SA, en el 77% se utilizó bloqueador neuromuscular, con un promedio de días de infusión continua de 6.37 ± 5.58 , en cambio los que no presentaron síntomas de SA requirieron infusión de bloqueador neuromuscular por 2.2 ± 1.89 días. Tabla 14 y 15.

Del total de pacientes que recibió OP y BZ el 51% desarrollaron SA, mientras que solo el 21% de los pacientes que únicamente recibieron OP presentaron SA. No se reportó ningún caso de SA en pacientes en los que sólo se utilizó BZ.

Tabla 14. Uso de sedantes en pacientes con síndrome de abstinencia en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel Panamá. Abril- Septiembre 2016

	SA		NO SA	
	n(43)	Porcentaje(%)	n(101)	Porcentaje(%)
Opioides	20	46.51	74	73.26
Fentanyl	18	90	55	74.32
Remifentanyl	0	0	4	5.4
Morfina	2	10	15	20.27
Benzodiazepinas	0	0	4	3.96
Opioides y benzodiazepinas	23	53.49	23	22.78
Fentanyl	19	82.6	18	78.26
Remifentanyl	1	4.35	3	13.04
Morfina	3	13.05	2	8.7
Opioide utilizado				
Fentanyl	37	86.05	73	75.25
Remifentanyl	1	2.33	7	7.2
Morfina	5	11.63	17	7.21
Dosis promedio utilizada de opioides				
Fentanyl	3.89±0.50*		3.79±0.91 *	
Remifentanyl	0.16**		0.18 ±0.14 **	
Morfina	230±100.40*		150±14.14*	
Días totales que recibió opioides				
Fentanyl	12.36 ± 10.84		3.36 ± 1.50	
Remifentanyl	7		4	
Morfina	7.67 ± 1.53		6.38± 3.71	
Dosis total promedio de opioide				
Fentanyl	1154.68 ± 966.54****		322.74± 185.35****	
Remifentanyl	27.68****		17.4± 13.51****	
Morfina	41040± 2990.19****		15920.5±1820.8****	

Dosis promedio de uso de benzodiazepina	0.07± 0.03***		0.06 ± 0.05***	
Días promedio de benzodiacepinas				
Fentanyl + midazolam	9.88 ± 10.46		2.59± 1.01	
Remifentanyl + midazolam	7 ±1		3.67± 0.58	
Morfina +Midazolam	6.33±1.15		3.5 ± 0.71	
Dosis total de Benzodiacepina	16.56± 16.92*****		5.29±3.37783*****	
Uso de bloqueador neuromuscular	33	77	25	24.75
Días de uso de bloqueador neuromuscular	6.37±5.58		2.2 ± 1.89	
Nivel de sedación				
Sedación muy profunda	0	0	0	0
Sedación profunda	0	0	5	5
Sedación óptima	41	95.35	71	71
Sedación superficial	2	4.65	24	24

* mcg kg hora ** mcg kg min ***mg kg hora**** mcg kg ***** mg kg

Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP del Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril-Septiembre 2016

Tabla 15 . Sedantes en pacientes con síndrome de abstinencia en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. Abril- Septiembre 2016

	Clínica Infantil Colsubsidio	Hospital del Niño de Panamá
Días promedio de uso de opioide hasta el diagnóstico de SA		
Fentanyl	8.53±3.17	9.06±6.03

Remifentanyl	0	8
Morfina	9.40±3.405	7±1
Dosis acumulada de opioide al momento de diagnóstico de SA		
Fentanyl	530.34 ± 276.49 ****	970.94±796.65****
Morfina	22190±15870****	38640±27670****
Dosis acumulada de benzodicepina al momento de diagnóstico de SA	19.27±12.62*****	16.04±15.14*****

***** mcg kg ***** mg kg

Fuente: expediente clínico de pacientes admitidos a UCIP de la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel. Abril- Septiembre 2016

10. Discusión

La incidencia acumulada para SA encontrada en la Clínica infantil Colsubsidio y en el Hospital del Niño de Panamá fue de 56.85% y 29.86% respectivamente. Se estima que el 10-34% de todos los pacientes de la UCIP están en riesgo de presentar SA y para las personas que reciben más de 5 días de opiáceos y benzodiazepinas el riesgo aumenta a 50% a 100%. (7,8,52,35) Fernández-Carrión y cols(20), en su estudio de cohorte retrospectiva en el que incluyeron 48 pacientes pediátricos que recibieron sedoanalgesia en infusión continua con midazolam y fentanilo durante al menos 48 horas, reportaron una incidencia de 50%. Katz y cols(10) en un estudio prospectivo en paciente con infusión de fentanyl por cinco o más días determinaron una incidencia de 57 %. En el 2013, Fisher y cols(55) realizaron un estudio descriptivo prospectivo utilizando la escala WAT encontrando 45% de los paciente con SA a opioides. Amigoni y cols(41), realizaron un estudio observacional encontrando una incidencia de SA a BZ de un 37%. Celis-Rodríguez y cols(48) en el 2013, en las guías de sedación, describen un riesgo de SA de un 50% luego de cinco o más días con infusión de opioides o benzodiazepinas y de un 100% luego de nueve días con infusión. Sfoggia y cols(8) en un estudio de cohorte realizado en niños hasta 15 años reportaron una incidencia global del 34%, y hasta del 49% en el subgrupo que recibió dosis mayores de fármacos después de siete días de infusión.

Se observa que la incidencia de SA es muy variable oscilando entre 30 a 100%, hecho que aumenta por factores como dosis acumulada, días de infusión continua y el uso concomitante de OP y BZ más que por las dosis diarias.

Entre los factores que pueden contribuir a la diferencias en la incidencia de SA secundario al uso de OP y/o BZ en la Clínica Infantil Colsubsidio y el Hospital del Niño de Panamá están: la estancia intrahospitalaria promedio que es mayor en la Clínica Infantil Colsubsidio, hecho secundario posiblemente a la mayor gravedad de los pacientes a su ingreso, lo que prolonga los días que los pacientes reciben sedantes en infusión continua; el uso de OP y BZ en conjunto para alcanzar un plano óptimo de sedación es mayor en Colsubsidio y de estos pacientes más del 50% desarrollaron SA. Aunque no se describen en la literatura diferencia en la incidencia SA por el uso de diferentes marcas de medicamentos, en este caso es importante indicar que las marcas de los medicamentos utilizados entre ambas instituciones fueron diferentes.

En cuanto, al género en el Hospital del Niño de Panamá, fue más frecuente el SA en mujeres, con un total de 62.79% de pacientes. En la literatura no existen estudios que indiquen que el género o el estado nutricional sean factores de riesgo.(20)

Con respecto a la edad, la mayoría de los pacientes que presentaron SA eran lactantes menores en un 66.03% y 60.47% respectivamente; con una edad mediana de 6.5 (RIQ=2-13) meses y de 10 (RIQ=4-14) meses para la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño respectivamente. Es importante señalar que este grupo etario es el que con mayor frecuencia se maneja en la UCIP. Los hallazgos coinciden con lo descrito por Best y cols(6), en una revisión sistemática donde reportan que pacientes de menor edad experimentan mayor incidencia de SA.

En esta investigación se utilizó la escala SOPHIA para diagnosticar el SA, cuya recomendación actual es grado A para el diagnóstico del síndrome en niños de 0 a 18 años. (33,44) Los síntomas de SA que se presentaron con mayor frecuencia fueron taquicardia, taquipnea, agitación y temblor seguidos por movimientos anormales, llanto inconsolable, sudoración y ansiedad en ambos hospitales. Bircley y cols(37) realizaron una revisión de la literatura en el 2009 en búsqueda de los síntomas más frecuentes sugestivos de abstinencia encontrando datos similares a los descritos en esta investigación. Bicudo y cols(49), en un estudio realizado en Sao Paulo utilizando la escala Finnegan encontraron que 100% de los pacientes con SA tuvieron insomnio, temblores, taquipnea, y que el 83% de los pacientes presentaron fiebre como síntomas principales del síndrome.

Fisher y cols (55) en un estudio descriptivo prospectivo donde buscaron la frecuencia y determinantes de los síntomas y signos relacionados al SA a OP señalaron los siguientes síntomas: diarrea (35%), sudoración (25%), fiebre (21%), vómitos (20%). Estos hallazgos difieren con los de este estudio. En esta investigación se encontró diferencia en la sintomatología en el SA secundario a OP y a OP y BZ.

En la Clínica Infantil Colsubsidio, la mayoría de los casos de SA se presentaron en pacientes que tenía infusión de OP y BZ de forma simultánea en un 69.81%, siendo el fentanyl el OP más utilizado, hallazgos similares se describen para el Hospital del Niño de Panamá, donde se utilizó esta combinación en el 31.24% del total de pacientes; de estos el 53.49% desarrollaron SA. La combinación fentanyl más midazolam para ambos hospitales fue con la que, con mayor frecuencia, se presentó SA.

Esto coincide con lo descrito en la literatura que muestra que el uso de OP como fentanyl tiene mayor incidencia de SA que otros OP como morfina o remifentanyl.(56,57)

Factores como la dosis acumulada y los días de infusión continua constituyen los principales factores para el desarrollo del SA. En este estudio, en la Clínica Infantil Colsubsidio se encontró que se presenta con una dosis acumulada promedio de 530.34 ± 276.49 mcg/kg. Estos datos son similares a lo descrito por Fernández-Carrión y cols(20) que indican que el diagnóstico de SA se hace con una mejor sensibilidad, especificidad y con mayor probabilidad cuando existe una dosis acumulada de fentanyl de 480mcg/kg con una duración promedio de infusión de 5.75 días. Los datos del Hospital del Niño mostraron una dosis acumulada promedio mayor (970 mcg/kilo). El momento en el que se presenta el SA fue similar en las 2 instituciones, al revisar los días de infusión continua, fue de 8.53 ± 3.17 días y 9.06 ± 6.03 días para la Clínica Infantil Colsubsidio y Hospital del Niño de Panamá respectivamente. Este hecho puede sugerir que más que la dosis acumulada, los días de infusión continua tiene una mayor influencia sobre el desarrollo del SA, aunque al ser un estudio descriptivo, no podemos determinar este riesgo.

A pesar de los datos obtenidos en ambos hospitales difieren entre ellos, es importante indicar que las dosis acumuladas encontradas para el desarrollo del SA fueron mucho menores a las descritas en otros estudios lo que indica que el SA se presenta con dosis menores que las que conocemos hecho que aumenta la incidencia del SA, con respecto a lo descrito en la literatura.

Con respecto midazolam, la dosis acumulada de benzodiacepinas es un 50% menor que la descrita en estudios previos al momento del diagnóstico de SA, lo que puede deberse a la sinergia con los opioides para alcanzar plano óptimo de sedación, hecho que podría potencializar la incidencia de SA. Debido a que en ningún paciente se utilizó infusión de midazolam como único sedante por más de 72 horas, no se encontraron casos de SA por este sedante, hecho que nos limita a la hora de conocer la dosis de midazolam acumulada para desarrollar SA.

Fernández-Carrión y cols(20), en su estudio describen una dosis acumulada de midazolam de 70.57mg kg. Fonsmark y cols(30) encontraron que una dosis de midazolam acumulativa de 60 mg/kg o superior está significativamente asociada con el SA.

En cuanto al uso de bloqueador neuromuscular, Fernández–Carrión y cols(20), encontraron que el uso de bloqueador neuromuscular fue significativamente superior en el grupo que presentó SA respecto al grupo que no lo presentó; aunque tras estratificar los datos se comprobó que el relajante muscular era un factor de confusión ya que los pacientes que los recibieron también habían recibido mayores dosis de fentanyl y de midazolam. Estos hallazgos coinciden con este estudio en donde en el 75% de los pacientes con SA requirieron infusión de bloqueador neuromuscular en la Clínica Infantil Colsubsidio y el 77% en el Hospital del Niño de Panamá. Además los pacientes que desarrollaron SA requirieron más días de bloqueador neuromuscular que los que no desarrollaron SA.

Birchley y cols(37), explicaron en su estudio que aquellos pacientes que habían recibido más de un día de dosis de bloqueador neuromuscular a la vez habían recibido altas dosis de sedonalgesia y que en estos pacientes era difícil obtener un nivel de sedación deseado, lo que podría contribuir al desarrollo del SA.

En cuanto a la necesidad de VM, el 100% de los pacientes requirieron soporte ventilatorio desde su ingreso hallazgos encontrados en ambos hospitales. Los pacientes que presentaron SA requirieron más días en ventilación mecánica, más días de estancia en UCIP en comparación con los que no desarrollaron SA, hecho que puede deberse al desarrollo del síndrome, aunque también ser secundario a la gravedad del paciente durante su estancia en la UCIP. Hasta la fecha, no existen estudios que evalúen este riesgo.

El total de días de opioides que recibieron los pacientes con SA fue de 11.37 ± 7.18 días en comparación con los que no desarrollaron el SA que fue de 3.60 ± 2.86 días. Con respecto a las benzodicepinas 9.29 ± 9.55 días los que presentaron SA y 2.73 ± 1.00 días sin SA. En el Hospital del Niño de Panamá el total de días de opioides que recibieron los pacientes con SA fue de 11.30 ± 7.81 y los que no presentaron SA recibieron en cambio 4.75 ± 2.23 días. Con respecto a las benzodicepinas, 8.19 ± 4.12 días para los que presentaron síntomas y 4.16 ± 2.02 días para los que no los presentaron. Duración similar a la descrita por Fernández y cols(20), que muestran una media de la infusión de 13 días en los pacientes con SA, y de tres a cuatro días en el grupo que no tuvo SA.

Dentro de las principales limitaciones en nuestro estudio encontramos que no se logró la muestra total en los pacientes de la Clínica Infantil Colsubsidio (faltaron 24 pacientes), con lo que la variabilidad en los resultados puede verse afectada. La recolección de los datos de los pacientes continuara hasta lograr la muestra total, y posterior a esto se realizará el análisis final que será entregado a las directivas de la institución.

El alto número de defunciones en el Hospital del Niño de Panamá, pueden contribuir a una menor incidencia del síndrome. Es importante recalcar, que en los hospitales participantes se utilizaron medicamentos de diferentes marcas lo que también pudo contribuir al hecho de la diferencia en la dosis usada en las dos instituciones.

Entre las fortalezas del estudio encontramos que todo el personal médico fue concientizado en la importancia del uso de las escalas de evaluación de sedación, analgesia y en lo esencial de hacer el diagnóstico del SA.

Nos pudimos dar cuenta de la falta de protocolos de manejo y prevención del SA en ambas unidades, por lo que se enfatizó en la necesidad de creación de los mismos. Este estudio contribuyó a que en los dos hospitales se instauraran las escalas, se hiciera un diagnóstico temprano y a que los profesionales tengan como objetivo lograr la disminución de la incidencia del síndrome, la disminución de la estancia de los niños en UCIP, los días en VM y de esta forma disminuir costos intrahospitalarios y otras comorbilidades del paciente crítico.

11. Conclusiones

Este estudio nos permitió conocer que existe una incidencia acumulada de 56.09% y 29.86% de síndrome de abstinencia en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica infantil Colsubsidio y del Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel respectivamente en pacientes que requieren sedantes en infusión continua como los OP y BZ. A su vez conocer la densidad de incidencia estimada de síndrome de abstinencia por uso de OP fue de 6.7/100 días persona en la Clínica Infantil Colsubsidio y en el Hospital del Niño 5.1/100 días persona; para definir una incidencia global de 6.1/100 días persona. Con respecto a la BZ reporta una densidad de incidencia de 8.8/100 días persona para la clínica infantil Colsubsidio y 8.07 /100 días persona para el Hospital del Niño. Tal como se describe en la literatura.

Se encontró que es mucho más frecuente el SA en pacientes en quienes se les utilice OP y BZ en conjunto, ya que más de la mitad de estos pacientes desarrollaron SA. Es por esto, que de ser posible debemos evitar el uso concomitante de estos fármacos para la sedación del niño críticamente enfermo. Se encontró que los pacientes con patología respiratoria, lactantes menores con una edad mediana de 6.5(RIQ=2-13) meses y de 10(RIQ=4-14) meses para la Clínica Infantil Colsubsidio y el Hospital del Niño de Panamá respectivamente; y eutróficos fueron los que con mayor frecuencia presentaron SA, para ambas unidades; aunque es importante señalar que fue el grupo de paciente que con mayor frecuencia ingresó.

La escala SOPHIA es un instrumento de fácil aplicación validada para niños con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SA.

Pudimos darnos cuenta de la falta de protocolo de descenso de sedantes y por ende de manejo de la abstinencia en nuestras unidades hecho que aumenta la incidencia de este síndrome, que cada día vemos más en nuestros hospitales.

12. Recomendaciones

Es importante la monitorización de la analgesia y sedación del paciente crítico, por lo que es fundamental el uso de escalas de evaluación, para sí evitar dosis excesivas que podrían aumentar el riesgo de síndrome de abstinencia.

Crear protocolos de manejo y prevención del síndrome de abstinencia.

Recomendamos evaluar el uso de opioides y benzodiacepinas en infusión continua de forma prolongada ya que estos al usarse en combinación aumentan la frecuencia de síndrome de abstinencia contribuyendo a aumentar los días en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, días en ventilación mecánica, días de estancia intrahospitalaria.

Es necesario, la realización de más estudios que evalúen las estrategias para disminuir la incidencia del SA y determinar qué factores de riesgo son los de mayor influencia para el desarrollo del síndrome.

13. Referencias bibliográficas

1. Orive P, López Fernández , Morteruel Arizkuren E. Protocolo de Síndrome de Abstinencia. Soc y Fund Española Cuid intensivos pediátricos. 2013.
2. Moon YE. Paradoxical reaction to midazolam in children. Korean J Anesthesiol.2013;65(1):2–3.
3. 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. Intensive Care Med.2007;33(8):1396–406.
4. Valdivielso-Serna A. Analgesia, sedación y relajación en el niño con ventilación mecánica. Med Intensiva. 2008;32 Supl 1:115-24 115
5. Galinkin J, Koh JL. Recognition and management of iatrogenically induced opioid dependence and withdrawal in children. Pediatrics. 2014;133(1):152–5.
6. Best KM, Boullata JI, Curley MAQ. Risk Factors Associated With Iatrogenic Opioid and Benzodiazepine Withdrawal in Critically Ill Pediatric Patients. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(2):175–83.
7. Jenkins I, Playfor SD, Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. Paediatr Anaesth. 2007;17:675–83.
8. Sfoggia A, Scolari P MA. Sedation and analgesia in children submitted to mechanical ventilation could be overestimated? J Pediatr (Rio J) 2003;79(4)343-8.
9. Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. Critical care medicine. 1999. p. 196–9.
10. Katz R, Kelly HW HA. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill childreil who receive fentanyl by continUO \ IS infusion. Critical Care Medicine. 22(5):763-767, May 1994.
11. Pediátricos U de CI. Estadísticas Clínica Infantil Colsubsidio. Bogotá Colombia; 2015.
12. Estadísticas Hospital del Niño de Panamá. Panamá; 2015.
13. Perrot L, Barrios K. Frecuencia del síndrome de abstinencia en la unidad de terapia intensiva del

- hospital del niño doctor José Renán Esquivel. Marzo-mayo 2015. Archivos biblioteca Hospital del Niño de Panamá. 2015
14. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1395–401.
 15. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 1998;114:541–8.
 16. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006;32(8):1125–36.
 17. Twite MD, Rashid A, Zuk J, Friesen RH. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(6):521–32.
 18. Nolent P, Laudénbach V. Sédation et analgésie en réanimation – Aspects pédiatriques. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008;27(7–8):623–32.
 19. Mencía SB, López-Herce JC, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:S71–82.
 20. Fernández-Carrión F, Gaboli M, González-Celador R, Gómez de Quero-Masía P, Fernández-de Miguel S, Murga-Herrera V, et al. Síndrome de abstinencia en Cuidados Intensivos Pediátricos. Incidencia y factores de riesgo. *Med Intensiva*. 2012;37(2):67-74.
 21. Volkow ND, McLellan TA. Characteristics of Opioid Prescriptions in 2009. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011;305(13):1299–301.
 22. Rhoney DH, Murry KR. National survey on the use of sedatives and neuromuscular blocking agents in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(2):129–33.
 23. Patel SB, Kress JP. Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(5):486–97.
 24. Devlin J, Roberts RJ. Pharmacology of Commonly Used Analgesics and Sedatives in the ICU: Benzodiazepines, Propofol, and Opioids. *Anesthesiology Clin* 29(2011):567–585
 25. Mencía S. Monitorización de analgesia, sedación y bnm en ucip. Protocolo del grupo de

sedoanalgesia de la secip. *Secip.* 2013;1–10.

26. Bai J, Hsu L, Tang Y, Van Dijk M. Validation of the COMFORT Behavior Scale and the FLACC Scale for Pain Assessment in Chinese Children after Cardiac Surgery. *Pain Manag Nurs. American Society for Pain Management Nursing*; 2012;13(1):18–26.
27. Voepel-Lewis T, Zanutti J, Dammeyer JA, Merkel S. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2010;19(1):55–61.
28. Vet NJ, Ista E, De Wildt SN, Van Dijk M, Tibboel D, De Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1524–34.
29. Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, Capellier G, Feissel M, Gall O, et al. Sédation-analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(7–8):541–51.
30. Andersen RD, Bernklev T, Langius-Eklöf A, Nakstad B, Jylli L. The COMFORT behavioural scale provides a useful assessment of sedation, pain and distress in toddlers undergoing minor elective surgery. *Acta Paediatr.* 2015;104(9):904–9.
31. Dorfman TL, Sumamo Schellenberg E, Rempel GR, Scott SD, Hartling L. An evaluation of instruments for scoring physiological and behavioral cues of pain, non-pain related distress, and adequacy of analgesia and sedation in pediatric mechanically ventilated patients: A systematic review. *Int J Nurs Stud. Elsevier Ltd*; 2014;51(4):654–76.
32. Bustos R, Fuentes C. Correlación entre análisis biespectral y escala COMFORT en la evaluación de sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Chil pediatría.* 2007;78(6):592–8.
33. 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. Springer Berlin Heidelberg*; 2016;42(6):972–86.
34. Neunhoffer 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. 2015;25:786–94.

35. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*. 1998;7(5):364–9.
36. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2004;20:344–51.
37. Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care*. 2009;14(1):26–37.
38. Gardner D. NIH Public Access. Neonatal Abstinence Syndrome (NAS): Transitioning Methadone Treated Infants From An Inpatient to an Outpatient Setting. 2013;32(6):425–30.
39. Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addictive diseases*. 1975:141–58.
40. Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatric Anaesthesia*. 2004. p. 293–8.
41. 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 Paediatr*. 2014;103(12):e538–43.
42. Franck LS, Scoppettuolo L, Wypij D, Curley M. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2012;153(1):142–8.
43. Ista E, Van Dijk M, Hoog M, Tibboel D, Duivenvoorden HJ. Construction of the Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS) for critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1075–81.
44. 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.
45. Fernández F, Sara M. Sedoanalgesia En Ucip. *SECIP* 2013:1–20. Disponible en: www.secip.com/publicaciones.../92-protocolos-gt-sedoanelgesia-2...
46. Bauer T, Ritz R, Haberthür C, Haefeli W, Hunkeler W, Sleight J, et al. Prolonged sedation due

- to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *The Lancet*. July 1995;356(8969):145–7.
47. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM. Sedation and Analgesia in Critically Ill Children. *AACN Adv Crit Care*. 2012;23(4):415–34.
 48. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, De la Cal M.A, Arellano GC, Jimenez EJ, García JOS, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva* 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.04.001>. 2013;(xx).
 49. Bicudo JN, Souza N De, Mângia CMF, Carvalho WB. Síndrome de abstinência associada à interrupção da infusão de fentanil e midazolam em pediatria. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(1):15–8.
 50. Dominguez KD. Withdrawal from Lorazepam in Critically Ill Children. *Annals of Pharmacotherapy*. 2006. p. 1035–9.
 51. Poh YN, Poh PF, Buang SNH, Lee JH. Sedation Guidelines, Protocols, and Algorithms in PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):885–92.
 52. Franck LS, Scoppettuolo LA, Curley MAQ. Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients. *NIH Public Access*. 2013;153(1):142–8.
 53. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(4):329–33.
 54. Lewandowski CM,. Protocolo de Metadona. University of Minnesota Amplatz Children's Hospital. *Eff Br mindfulness Interv acute pain Exp An Exam Individ Differ*. 2015;1:1689–99.
 55. Fisher D, Grap MJ, Younger JB, Ameringer S, Elswick RK. Opioid withdrawal signs and symptoms in children: Frequency and determinants. *Hear Lung J Acute Crit Care*. Elsevier Inc; 2013;42(6):407–13.
 56. Subramaniam R, Playfor SD. Sedation and analgesia in critically ill children. *Pediatrics and Child Health*. 2011;25(4): 177-181.

57. Hernández-Delgadillo GP, Cruz SL. Mecanismos de tolerancia analgésica a los opioides. Salud Ment.2005;28(3):22–31

14. Anexos

Anexo 1

Table 3 Construction of the SOS based on two methods (MDS and expert opinion)

SBOWC	SBOWC–MDS	SBOWC–expert opinion	SOS
		%	
Anxiety	✓	✓	95.3
Agitation	✓	✓	84.7
Increased muscle tension	✓	✓	85.9
Motor disturbance	✓		
Slight muscle jerks		✓	72.9
Uncoordinated, robust movements		✓	78.8
Tremors	✓	✓	92.9
Inconsolable crying	✓	✓	88.2
High pitched crying	*	✓	68.2
Grimacing	✓	✓	76.5
Sleep disturbance			
<1 h	✓	✓	71.8
Seizures	×	×	35.3
Pupil dilation	×	✓	56.6
Hallucinations	✓	✓	76.5
Vomiting	✓	✓	61.2
Diarrhea	✓	✓	50.6
Feeding	✓		
Poor feeding		✓	55.3
Feeding retention		×	43.5
Tachycardia	✓	✓	89.4
Tachypnea	✓	✓	69.4
Hypertension	*	✓	67.4
Fever	✓	✓	50.6
Sweating	✓	✓	90.6
Sneezing	×	×	24.7
Yawning	×	×	44.7
Mottling	✓	×	45.9

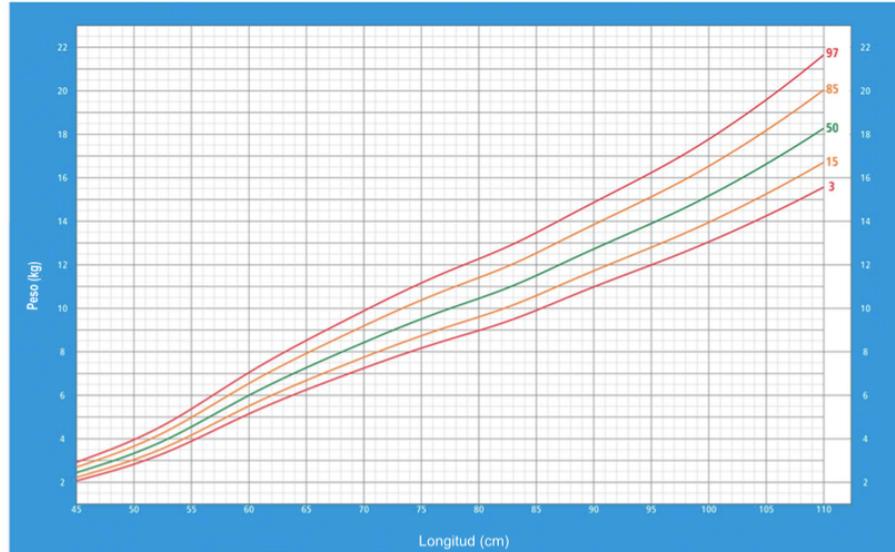
*Not performed in the MDS analysis because of many missing observations, ✓ meet criteria for inclusion, × do not meet inclusion criteria, SBOWC Sophia benzodiazepine and opioid withdrawal checklist

Anexo 2

CURVAS DE OMS

Peso para la longitud Niños

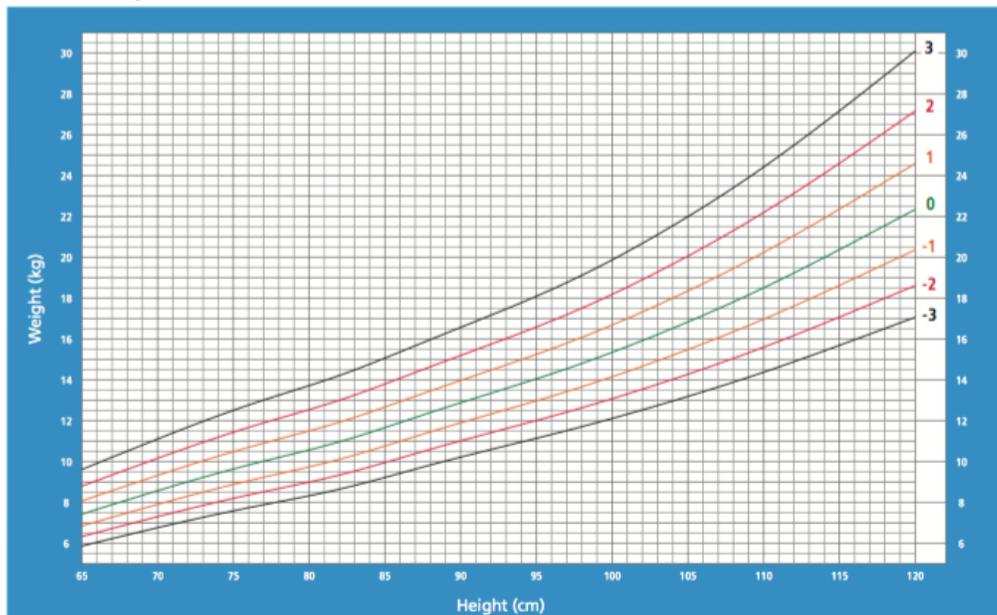
Percentiles (Nacimiento a 2 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Weight-for-height BOYS

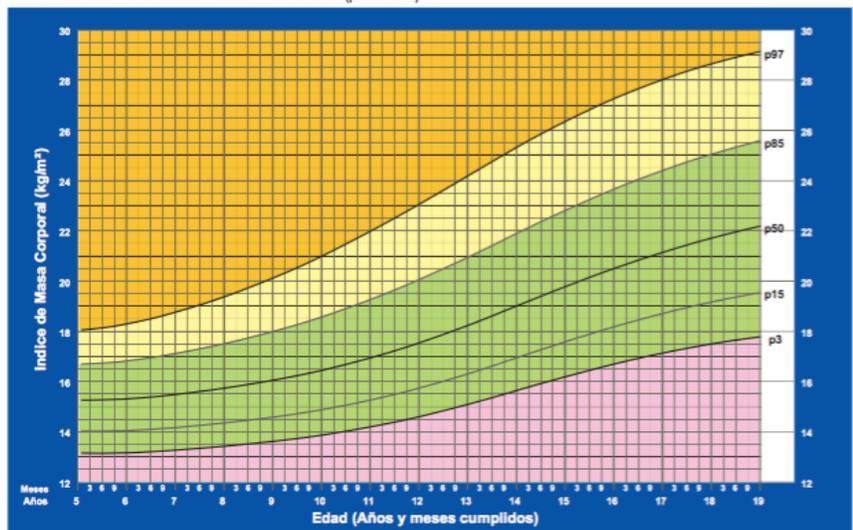
2 to 5 years (z-scores)



WHO Child Growth Standards

Índice de Masa Corporal - NIÑOS y ADOLESCENTES

Patrones de crecimiento de la OMS 2007 - 5 a 19 años (percentiles)



Note: Este patrón describe el crecimiento normal de un niño en un ambiente óptimo desde los 5 años hasta los 19 años y puede aplicarse a todos los niños y adolescentes en cualquier lugar del mundo, independientemente de su etnia, estado socioeconómico y tipo de alimentación. Las curvas se basan en el patrón publicado por OMS en el año 2007. Para mayor información visite el sitio oficial de la OMS en <http://www.who.int/childgrowth>. Puede descargar una versión para imprimir en formato PDF en la dirección: <http://www.saludinfancia.com/informacion>

$\text{Índice de Masa Corporal} = \frac{\text{peso (kg)}}{[\text{altura (m)}]^2}$
■ Sobrepeso ■ Riesgo de sobrepeso ■ Normal ■ Bajo peso



Peso para la longitud Niñas

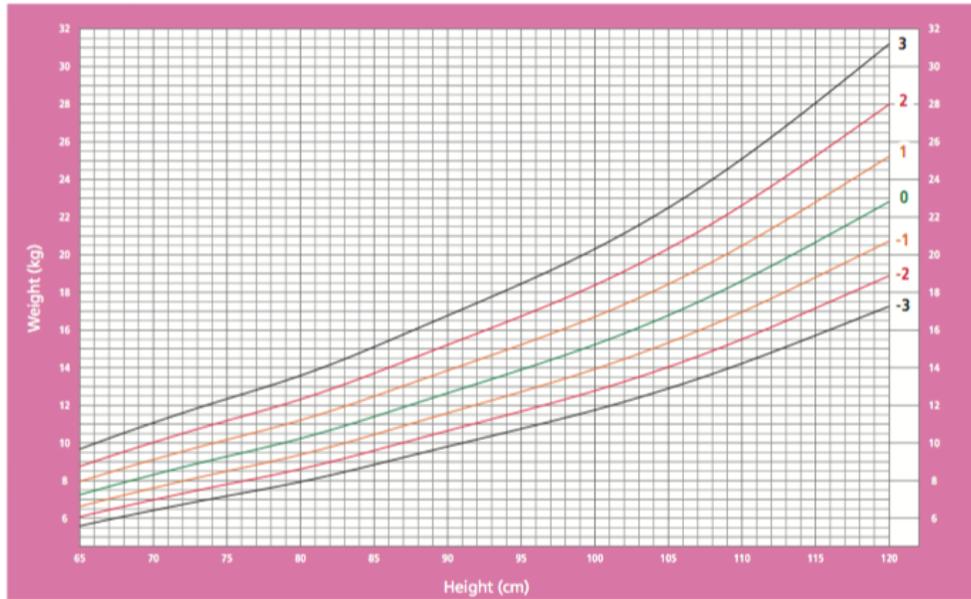
Percentiles (Nacimiento a 2 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Weight-for-Height GIRLS

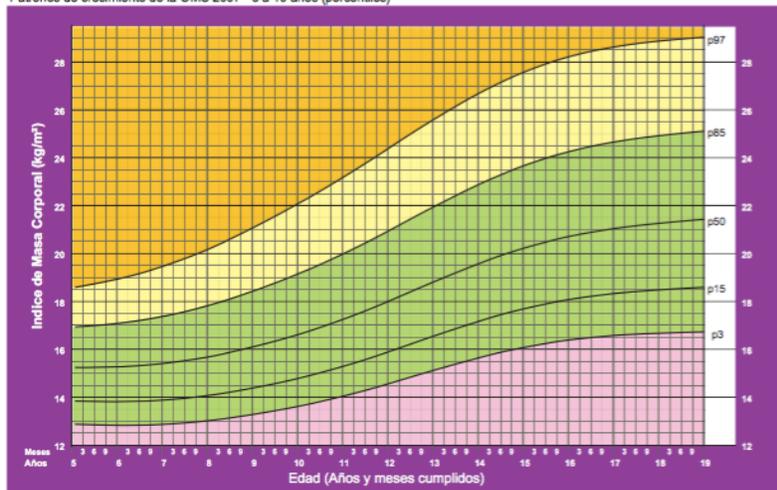
2 to 5 years (z-scores)



WHO Child Growth Standards

Índice de Masa Corporal - NIÑAS y ADOLESCENTES

Patrones de crecimiento de la OMS 2007 - 5 a 19 años (percentiles)



Note: This chart reflects the expected normal range of BMI in an average girl, from 5 years to 19 years. It is not intended to be used for clinical purposes. It is based on the WHO Child Growth Standards. The curves are based on the data published by WHO in 2007. For more information visit the WHO website at <http://www.who.int/childgrowth/>. Puede descargar una versión para imprimir en formato PDF en la dirección: <http://www.saludpublica.com/formularios/>



Formula Índice de Masa Corporal= peso (kg) /altura(m)²
 Sobrepeso Riesgo de sobrepeso Normal Bajo peso

Anexo 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Incidencia y caracterización clínica de los pacientes que presentan síndrome de abstinencia a opioides y/benzodiacepinas durante su hospitalización en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos						CASO # _____
Registro		Edad		UCIP		Colsubsidio <input type="checkbox"/> HDN <input type="checkbox"/>
Fecha de ingreso a ucip		Ventilación mecánica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sexo		F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Fecha de egreso a la ucip		Total de días en Ventilación		Días de estancia en ucip		
Peso		Talla		Estado nutricional		
Diagnostico de ingreso				Eutrofico		
a. infecciones respiratorias			h. otras	Riesgo nutricional		
b. metabólicas				Compromiso nutricional severo		
c. cardíacas				sobrepeso		
d. infecciosas				Obeso		
e. gastrointestinal						
f. traumas						
g. quirúrgicas						
Sedante utilizado		Dosis día recibida(mg/ kg)				
		Día 1/ Día 2	Día 3/ Día 4	Día 5/ Día 6	Día 7/ Día 8	Día9/ Día10
MARCA DE SEDANTE						
opioides						
benzodiacepina						
opioides y benzodiaceína		Dosis acumulada al momento del diagnóstico de SA		Dosis total recibida		
Relajante muscular	si <input type="checkbox"/>	Cual: _____	no <input type="checkbox"/>	Días con sedantes al momento de iniciar el descenso/ o suspensión		Días totales que recibio sedantes
Fecha de inicio de relajante						
Fecha de retiro de relajante						

Anexo 4

CARTA CONFIDENCIALIDAD INVESTIGADORES

Yo, Blanca Ríos, de nacionalidad panameña, mayor de edad, titular de la cédula de identidad No. _8-776-575 CE509660, en mi carácter de investigador del Proyecto, por el presente documento declaro: que me obligó a guardar confidencialidad sobre toda información de los pacientes involucrados en este estudio, al igual de la institución de la cual se obtengan dichos datos. De igual forma, comprometo a no divulgar y mantener en reserva la información tecnológica, científica y financiera, relacionada con el software y/o la información contenida en la base de datos, todo lo cual es resultado de la ejecución del proyecto titulado: **INCIDENCIA DE SINDROME DE ABSTINENCIA SECUNDARIO A OPIOIDES Y/O BENZODIACEPINAS EN DOS UNIDADES CUIDADOS INTENSIVOS PEDIATRICOS.**

Firma: Dra. Blanca Ríos

Registro: CE 509660 PASAPORTE 1910972

Anexo 5



Bogotá, 09 de marzo de 2016

Doctores:

Blanca Ríos
Investigador principal

Rosalba Pardo
Asesor clínico

En reunión ordinaria del Comité de Bioética según el *acta número 176* del día 8 de marzo de 2016, se evaluó el proyecto de investigación ***"Incidencia y caracterización clínica de los pacientes que presentan síndrome de abstinencia secundario a opiodes y/o benzodiacepinas durante la hospitalización en 2 unidades de cuidados intensivos pediátricos."***, presentado como proyecto de investigación.

En la reunión se determinó lo siguiente:

- El trabajo tiene un adecuado diseño metodológico.
- No representa riesgos para la población estudiada.
- Es beneficioso tanto para pacientes como para los servicios de salud.
- Se ha hecho explícito un compromiso de confidencialidad sobre la información de los pacientes.
- Cumple con requisitos metodológicos, al igual que de pertinencia y viabilidad.

Por lo anterior el comité da el aval para la realización del trabajo en la Unidad de Cuidado Intensivo de la Clínica Infantil Colsubsidio.

Les deseamos muchos éxitos en la elaboración de la investigación propuesta, estaremos atentos para prestarle la colaboración que deseen, esperando que una vez concluido el estudio presente una copia del trabajo a esta oficina.



Les recordamos su compromiso de dar créditos –en el informe final y en las publicaciones que sobre el mismo se realicen– al Centro de Investigación en Salud.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Rosselli', is positioned above the printed name.

Ana Isabel Rosselli
Presidente del comité de bioética (e).

Copia: CINCO, archivos del comité



Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel

Panamá, Ave. Balboa, Calle 34.

Teléfono: 512-9815 Fax: 512-9830

Web: www.hn.sld.pa

Apartado postal: 0816-00383

CBIHN-M -0034

Panamá, 05 de Abril de 2016.

MEMORANDO

Para: Blanca Isabel Ríos Gálvez
Investigadora Principal

De: 
Dr. Luis Coronado
Presidente del Comité de Bioética en Investigación

Asunto: Aprobación de Estudio

.....

En reunión del Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel, celebrada el día 04 de Abril 2016, se reviso y aprobó El estudio del Protocolo "Incidencia y Caracterización clínica de los pacientes que presentan Síndrome de Abstinencia Secundario a opioides y/o benzodicepinas durante las hospitalización en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos"

Los Miembros del Comité de Bioética en Investigación deciden por unanimidad:

Aprobar

Aplazar

Rechazar

LC/fv
c.c. Archivos del Comité.

COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO

Título del Protocolo: "Incidencia y Caracterización clínica de los pacientes que presentan Síndrome de Abstinencia Secundario a opioides y/o benzodiazepinas durante la hospitalización en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos"

Investigador Principal: Dra. Blanca Isabel Ríos Gálvez
Nombre y Dirección: - Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, Colombia
- Hospital del Niño, Panamá

El Comité de Bioética ha revisado y aprobado lo siguiente:

Documentos	Versión
Título del Estudio: "Incidencia y Caracterización clínica de los pacientes que presentan Síndrome de Abstinencia Secundario a opioides y/o benzodiazepinas durante la hospitalización en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos" Investigadora Principal Dra. Blanca Isabel Ríos Gálvez	

NOMBRE DEL COMITÉ: COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO

Dirección: Avenida Balboa, Calle 34 Apartado 0816-003-83, Zona 5, Panamá, República de Panamá.

Fecha de la reunión Ordinaria: 04 de Abril de 2016.

Firma del Presidente:  **Fecha:** 7/4/16
Dr. Luis Coronado

(Nombre del Presidente del Comité de Bioética en letra imprenta)

Firma de la Secretaria: _____ **Fecha** _____
Licenciada Adelina de Rodríguez

(Nombre de la Secretaria del Comité de Bioética en letra imprenta)

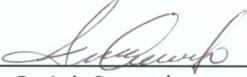
COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO

Miembros del Comité de Bioética que participaron en la aprobación de los documentos arriba mencionados:

NOMBRE	PROFESIÓN	CARGO
Dr. Luis Coronado	Médico-Pediatra	Presidente
Licda. Judith Córdoba	Enfermera	Miembro
Licda Adelina de Rodríguez	Trabajadora Social	Secretaria
Dra. Ilenia Forero	Pediatra	Miembro
Dr. Demetrio Chong	Medico Pediatra	Vocal

Miembros del Comité de Bioética que no participaron en la aprobación de los documentos arriba mencionados:

Licda. Tania Valdelamar	Abogada	Miembro de la Comunidad- SENNIAF
Licda. Cynthia Cepeda	Laboratorista	Miembro

Firma del Presidente:  Fecha: 7/4/16
Dr. Luis Coronado

(Nombre del Presidente del Comité de Bioética en letra imprenta)

Firma de la Secretaria:  Fecha 7-4-2016
Licenciada Adelina de Rodríguez

(Nombre de la Secretaria del Comité de Bioética en letra imprenta)