

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**EXPERIENCIA EN EL USO DE CLONAZEPAM Y DEXMEDETOMIDINA EN EL
TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS**

Por

DRA. YANYN AMEYALY CABRERA ANTONIO

**Como requisito para obtener el grado de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA**

Febrero 2022

**EXPERIENCIA EN EL USO DE CLONAZEPAM Y DEXMEDETOMIDINA EN EL
TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS**

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Arturo Gerardo Garza Alatorre
Director de la tesis

Dra. Verónica Rodríguez Martínez
Asesora de Tesis

Dr. med. Arturo Gerardo Garza Alatorre
Jefe del servicio de Medicina Crítica Pediátrica

Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del servicio de Pediatría

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres que me acompañan en cada paso que doy.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, Rigoberto y Alejandra mis padres, Nestor mi hermano, que han sido mi mayor apoyo en la vida e inspiración para ser leal a lo que quiero, son la piedra angular mi persona y quienes siempre me motivan a ir por más, ustedes son mi principal inspiración para lograr mis metas, no hay forma de agradecer todo lo que hacen y representan para mí, los amo.

A mis maestros, Dr. Arturo Gerardo Garza Alatorre y Dra. Verónica Rodríguez Martínez mi más grande y sincero agradecimiento, que con su ejemplo más que ser intensivistas, fermentaron ejemplos de seres humanos en mi persona, gracias por compartir su experiencia, por la paciencia, la confianza y compromiso.

A mis compañeros de residencia, otro de mis grandes maestros Rodrigo, al que le voy siguiendo los pasos desde Puebla, a mi querida Grey por el girlpower, a mis grandes colegas Gerardo y Osuna, los atípicos, del año atípico, Juan y Franco que en conjunto hicieron el día a día en la terapia lo más divertido.

A mi novio Luis Francisco y su familia, que durante estos años me acogieron como un miembro más, gracias por su apoyo incondicional.

Y finalmente gracias a nuestros pacientes que son los mejores maestros.

TABLA DE CONTENIDO

HOJA DE PRESENTACIÓN	I
APROBACIÓN DE TESIS	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
TABLA DE CONTENIDO	V
LISTADO DE TABLAS	VI
LISTADO DE GRÁFICAS	VII
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
Fisiopatología	11
Cuadro clínico:	12
Diagnóstico	12
Tratamiento	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
Material y métodos	23
RESULTADOS	30
Discusión	39
Conclusión:	42

LISTADO DE TABLAS

Tabla no. 1	
Factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de abstinencia	12
Tabla no. 2	
Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)	13
Tabla no. 3	
Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS)	14
Tabla no. 4	
Variables a estudiar	24
Tabla no. 5	
Incidencia del síndrome de abstinencia por año.....	30
Tabla no. 6	
Análisis estadístico ...	36
Tabla no. 7	
Tabla comparativa entre diferentes tratamientos y la duración del síndrome de abstinencia.	41

LISTADO DE GRÁFICAS

Gráfica no. 1 Diagrama de selección de pacientes	31
Gráfica no. 2 Distribución de pacientes por sexo	32
Gráfica no. 3 Distribución de pacientes por edad.....	32
Gráfica no. 4 Diagnóstico nutricional de pacientes con síndrome de abstinencia	33
Gráfica no. 5 Diagnóstico nutricional de pacientes sin síndrome de abstinencia	33
Gráfica no. 6 Diagnóstico etiológico.....	34
Gráfica no. 7 Foco de la sepsis.....	34
Gráfica no. 8 Curva ROC: días de sedación.....	37
Gráfica no. 9 Dosis acumulada de sufentanilo que se relacionaba más con el síndrome de abstinencia.....	38

RESUMEN

Los analgésicos y sedantes son medicamentos frecuentemente utilizados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos. Su uso prolongado puede producir un síndrome de abstinencia, relacionado con el aumento del tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. Este es un conjunto de síntomas y signos como alteraciones al sistema nervioso central, sistema nervioso simpático, alteraciones gastrointestinales; que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, una vez se ha establecido una dependencia física. Su incidencia en pediatría varía entre 7.5% y 100%. Para su tratamiento se han tratado de adaptar protocolos que van desde la reducción paulatina de medicamentos dependientes, el tratamiento sustitutivo, y la paliación de síntomas. Los medicamentos más utilizados hasta el momento, no se encuentran a nuestro alcance por lo que en nuestra unidad hemos utilizado otros con mecanismo de acción similar, que a nuestro parecer funcionan por lo que nuestra pregunta de investigación es: ¿Es efectivo el esquema de dexmedetomidina y clonazepam en el tratamiento del síndrome de abstinencia? Metodología: Estudio descriptivo, observacional, ambispectivo. Se analizaron expedientes de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos de Marzo 2019 a Septiembre 2021 con más de tres días de sedo-analgésia con benzodiazepinas y/u opiáceos, se evaluaron por la escala Withdrawal Assessment Tool (WAT-1) los que desarrollaron síndrome de abstinencia y se describió la evolución de los mismos, mediante esta puntuación, tras haber iniciado tratamiento con dexmedetomidina y clonazepam. Resultados: la incidencia del síndrome de abstinencia es del 11.6% en nuestra unidad. Prevalió

mayormente en lactantes menores de 1 año de edad, niños con desnutrición, y con el diagnóstico de sepsis. Resultó que un peso mayor de 7.5kg fue un factor protector para no desarrollar síndrome de abstinencia; y el factor más importante para desarrollarlo fueron los días de sedación, por arriba de 5 días. Con el tratamiento utilizado, la duración del síndrome de abstinencia tiene un promedio de 4.6 días, que en comparación en lo encontrado en la bibliografía podríamos decir que es efectivo, puesto que disminuye la duración del síndrome de abstinencia a la mitad de lo reportado en otras series.

ANTECEDE

NTES

Los analgésicos y sedantes se utilizan frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos para minimizar el dolor, la incomodidad de los pacientes, controlar la agitación y facilitar la tolerancia a la monitorización invasiva y la tecnología de soporte vital. A pesar de los protocolos de deshabitación de estos fármacos, su uso prolongado puede producir un síndrome de abstinencia. El cual se ha relacionado con un aumento del tiempo de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. Los opiáceos y benzodiazepinas son los más utilizados para la sedoanalgesia en niños y son los que con mayor frecuencia se han asociado a este síndrome¹.

Se define como síndrome de abstinencia al conjunto de síntomas y signos que se manifiestan cuando se suspende bruscamente la administración de un fármaco, una vez se ha establecido una dependencia física. Se ha sugerido que este fenómeno puede aparecer posterior a la exposición por un mínimo de 3 días.

Su incidencia en pediatría varía entre 7.5% y 100% de acuerdo a lo reportado en el último estudio sistemático de Duceppe y colaboradores en el año 2018, donde se analizaron los datos de 19 unidades de terapia en Estados Unidos. De este estudio con la escala de valoración Withdrawal Assessment Tool -1 (WAT-1) se reportó una incidencia entre el 37 – 77% y con la valoración de Sophia Observation Symptom Scale (SOS) entre el 18 y 100%¹. La incidencia tras el uso de opioides en infusión

continúa se reporta entre 35- 57%, y en cuanto las benzodiazepinas se reporta entre un 15 y 50%, aunque en la práctica se utilizan de manera conjunta².

Fisiopatología

Los opiáceos como su nombre lo indica son medicamentos que se caracterizan por poseer afinidad por receptores opioides. Su activación inhibe la adenilciclase, provocando una disminución del AMPc, permitiendo la apertura de canales de potasio, y provocando una hiperpolarización de la membrana celular, cerrando los canales de calcio, consiguiendo una disminución de la liberación de neurotransmisores, produciendo analgesia. La disminución en su dosis de forma brusca disminuye esta ocupación de receptores de modo secundario, produciendo un aumento de la actividad excitadora neuronal, con activación del sistema nervioso central y del simpático, produciendo los síntomas que caracterizan al síndrome de abstinencia por opioides.

Las benzodiazepinas interaccionan con la subunidad alfa del receptor ácido-gamma-aminobutírico (GABA) y potencian su acción inhibitoria en el SNC, esto lo logran facilitando la apertura del canal del cloro, provocando una hiperpolarización y por tanto una inhibición de la transmisión sináptica produciendo sedación. Su administración por largo tiempo conduce a un efecto de taquifilaxia con cambios en estos receptores por lo que al retirar las benzodiazepinas de forma abrupta habrá sobreestimulación del sistema nervioso central generando el típico cuadro clínico de ansiedad¹.

Cuadro clínico:

El síndrome de abstinencia asociado a opioides se caracteriza por alteraciones al sistema nervioso central: irritabilidad, insomnio, temblores, hiperreflexia, clonus, hipertonía, bostezos, estornudos; alteraciones del sistema nervioso simpático: taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea, fiebre, sudoración, rinorrea, lagrimeo, midriasis; y alteraciones gastrointestinales: mala digestión (distensión abdominal, flatulencias, vaciamiento retardado), vómitos, diarrea. Al contrario de los síntomas asociados a benzodiacepinas que no cursan con afectación gastrointestinal, pero son más asociados a movimientos anormales, convulsiones y datos de ansiedad².

El inicio de los síntomas generalmente ocurre con un cuadro clínico de ansiedad e insomnio, que se presenta desde el inicio de la disminución o interrupción del fármaco hasta 4 días después, dependiendo de la vida media del fármaco en particular. Posteriormente se presenta toda la sintomatología en su amplia variedad con una duración entre 10 a 14 días, disminuyendo paulatinamente los síntomas dejando un patrón de ansiedad que persiste hasta que se instituye algún tipo de tratamiento³.

Diagnóstico

Para su diagnóstico se deben excluir situaciones que puedan producir síntomas similares y se debe relacionar el inicio de la sintomatología con el inicio del descenso de la sedoanalgesia. Existen factores de riesgo reportados en la literatura, enumerados en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de abstinencia
Perfusión continua de benzodiacepinas u opioides por más de 3 días.

Dosis acumulada de fentanilo mayor de 0,5 mg/kg.
 Dosis acumulada de midazolam mayor de 40 mg/kg.
 Perfusión de fentanilo mayor a 5 µg/kg/hora.
 Perfusión de midazolam mayor a 0,35 mg/kg/hora.
 Lactantes menores de 6 meses.
 Retraso psicomotor.

A nivel pediátrico existen escalas validadas para su diagnóstico, medición de su evolución y respuesta a tratamiento, las principales utilizadas son la escala Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)⁴ (tabla 2) que valora 11 síntomas, con una puntuación máxima de 12 y un corte igual o superior a 3 puntos para la integración del diagnóstico, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 88%. La segunda escala corresponde a la Escala Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS)⁵ (tabla 3) que toma en cuenta 15 síntomas, con un punto de corte igual o superior a 4, tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 91%.

Tabla 2. Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1)	
Signos y síntomas	Puntuación: No = 0 / Si = 1
Información 12 horas previas: 1. Diarrea 2. Vómitos 3. T° > 37,8°C Observación 2 minutos antes de estimulación: 4. Tranquilo (0) / Irritable (1) 5. Temblores 6. Sudoración 7. Movimientos anormales o repetitivos 8. Bostezos o estornudos Estimulación 1 minuto (llamar por su nombre, tocar suavemente o estímulo doloroso si no responde): 9. Sobresalto al tocar 10. Aumento tono muscular Recuperación tras estímulo: 11. Tiempo hasta que se calma < 2 min (0) 2-5 min (1) > 5 min (2)	

Tabla 3. Sophia Observation withdrawal Symptoms-scale (SOS)

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

Tratamiento

Como lo hemos mencionado antes deshabituarse a los pacientes de la sedación de forma rápida los predispondrá a desarrollar un síndrome de abstinencia, por lo que la primera estrategia que tenemos que tomar en cuenta es la prevención de su aparición; sin embargo, la amplia variabilidad manifestada a la tolerancia de la disminución de sedo-analgésia, no ha permitido unificar criterios para su suspensión y en consecuencia se han creado múltiples protocolos con diferentes pautas para su suspensión. En la literatura, los regímenes de disminución para infusiones prolongadas de opioides y benzodiazepinas generalmente sugieren una reducción diaria de 5% a 10% o una disminución inicial de 20% a 40%, seguida de una

reducción del 10% una o dos veces al día, dependiendo de la respuesta del paciente⁶.

Si aparece clínica de abstinencia, a pesar de instaurar estrategias preventivas, como la disminución paulatina de la sedoanalgesia, se debe crear un programa de tratamiento para disminuir los datos de abstinencia, dentro de estos programas se han descrito tres estrategias principales: administración de bolos de rescate de cloruro mórfico, fentanilo o midazolam, para mitigar los síntomas; instaurar y optimizar las dosis del tratamiento sustitutivo, e iniciar tratamiento sintomático específico¹.

Históricamente el principal fármaco utilizado para la supresión de los síntomas fue la metadona, antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y agonista μ de opioides de acción prolongada. Sin embargo, su uso se ha limitado debido a restricciones sobre la prescripción de la metadona y la asociación a la prolongación de la abstinencia⁷. En algunos de los esquemas actuales su uso se recomienda al iniciar el descenso de la sedación con una duración de tratamiento entre 5 a 10 días, necesitando mantenerse hasta 4 – 5 semanas¹. Desde el año de 1979 se han buscado alternativas al uso de metadona, en diversos estudios se encontró que los agonistas alfa 2-adrenérgicos, por sus propiedades farmacológicas, ofrecen un enfoque alternativo como tratamiento sustitutivo, estos son más efectivos que el placebo para ayudar a reducir o suspender los opioides y potencialmente poseen la misma eficacia que la metadona al disminuir los síntomas⁸.

Los alfa 2-agonistas como su nombre lo indica son fármacos que se unen a receptores alfa 2-adrenérgicos, produciendo modificaciones moleculares en las

células que los expresan, dando curso a una variada gama de efectos. A nivel del sistema nervioso central la estimulación de estos receptores inhibe la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina y dopamina, activa los sistemas inhibitorios descendentes en la médula espinal, con disminución de los niveles de sustancia P e hiperpolarización de las neuronas del asta dorsal, provocando analgesia, ansiolisis y sedación mínima⁹. A su vez la disminución en la hiperactividad noradrenérgica, reduce la intensidad de los síntomas de abstinencia¹⁰.

El alfa-2 agonista más usado es la clonidina, la cual se considera la primera opción en el síndrome de abstinencia. El segundo fármaco que se ha utilizado es la Dexmedetomidina, el cual es un agonista alfa-2-adrenérgico siete veces más potente que la clonidina, usada en pacientes en los que no se puede usar la vía oral o casos severos de abstinencia que interfieren con la deshabitación del ventilador⁹. Una diferencia adicional es la vida media más corta de la dexmedetomidina (dos a tres horas) en comparación con la clonidina (12 a 24 h), lo que permite su titulación mediante infusión continua y una reversión más rápida de sus efectos en caso de la presencia de efectos adversos¹⁰. En el 2011 se hizo una revisión sobre el uso de dexmedetomidina en el síndrome de abstinencia por opioides, recolectando 5 series de casos, con un total de 20 pacientes, los resultados de este estudio, arrojaron la dosis promedio de tratamiento en infusión continua de 0.1–1.4 mg/kg/h, en los casos en los que se usaron dosis carga el bolo fue de 0.5–1 mg/kg administrados en 10 minutos; la duración del tratamiento fue de 2 a 16 días, con aparentes buenos resultados, sin embargo dentro de las limitantes del estudio se argumenta la mínima cantidad de pacientes, el 90% de ellos eran menores de cuatro años, además de

las dosis de infusión fueron muy variables a razón de los efectos adversos de la dexmedetomidina, como la bradicardia e hipotensión, se comenta que mismos efectos, eran reversibles al disminuir la dosis¹¹.

Durante el 2020 se publicó una revisión sistemática desde el 2000 hasta 2019 sobre el síndrome de abstinencia en las unidades de terapia pediátricas, en esta revisión, se reveló que la clonidina fue el tratamiento más utilizado con resultados eficaces para aliviar los síntomas de abstinencia. Sin embargo, se comenta que los estudios publicados cuentan con muestras pequeñas por lo que existe falta de precisión para estimar el efecto de la clonidina y la heterogeneidad de los estudios incluidos¹².

En cuanto al síndrome de abstinencia asociado a benzodiazepinas se han incluido estrategias como la reducción gradual del fármaco; cambiar a una dosis equivalente de una benzodiazepina de vida media prolongada antes de suspender su equivalente de acción corta, midazolam, en este caso¹³.

Al respecto se han indicado benzodiazepinas de vida media prolongada y con buena biodisponibilidad por vía oral, como diazepam, lorazepam o Clorazepato Dipotásico. La recomendación con el uso de estos medicamentos es calcular la dosis equivalente con respecto a midazolam e iniciar su administración previa a la suspensión de la infusión, una vez suspendida la infusión, se inicia el descenso paulatino¹⁴.

En el 2019 en el estudio sobre síndrome de abstinencia en el Hospital Infantil del estado de Sonora con una corte de 103 pacientes, con factores de riesgo para síndrome de abstinencia, el 42% de ellos lo desarrollo, se instauró un tratamiento

basado en la terapia de sustitución utilizando la combinación de diazepam y buprenorfina en el 100% de los casos, y en el 49% de los casos se asoció dexmedetomidina, encontrando una media de duración del síndrome de abstinencia fue de 4.4 días¹⁵.

Basados en este esquema de sustitución, el perfil de clonazepam ha sugerido que este fármaco sería eficaz como un tipo de tratamiento sustitutivo después de la desintoxicación de altas dosis de benzodiazepinas¹⁶. Sin embargo son pocos los artículos que hablan sobre su uso en el síndrome de abstinencia, en nuestra investigación encontramos el reporte de Quaglio y su grupo de investigación, con una muestra de 29 pacientes adultos con síndrome de abstinencia posterior al abuso de benzodiazepinas, donde se les trato con flumazenil y clonazepam, en este estudio se utilizó una dosis de 2 a 6 mg / día antes de dormir, mostrando una reducción de las puntuaciones de los síntomas de abstinencia medidas desde el primer hasta el último día de tratamiento, promedio 3 semanas. La mediana de la puntuación de abstinencia fue 27,5 (IC del 95%: 18,5–31,0) el día 1 y 8 (6,0–13,0) al final del tratamiento¹⁷.

En el 2006 Richard C. Oude Voshaar y col. realizan un metaanálisis sobre estrategias para la deshabitación de las benzodiazepinas, en este concluyen que la farmacoterapia sustitutiva, de benzodiazepinas de vida media a las de vida media prolongada, es más eficaz que la reducción gradual de dosis, no obstante se comenta que debido a la variabilidad en los medicamentos y la investigación diseños, no es posible evaluar las condiciones bajo las cuales la farmacoterapia sustitutiva proporcionó un mejor resultado¹⁸. Del mismo modo en el 2009 N. Authier

y colaboradores realizan una actualización sobre el tratamiento del síndrome de abstinencia por benzodiazepinas, en donde se argumenta que existen programas de deshabitación a las benzodiazepinas que van desde la abrupta discontinuación hasta programas con reducción semanal del 25% de la dosis, programas con abstinencia guiada por síntomas que varía desde aproximadamente 4 semanas hasta un año o más. Sin embargo, no existe un estudio donde se comparen directamente los programas en un estudio controlado aleatorio¹⁹.

PLANTEA MIENTO DEL PROBLEMA

En la unidad de terapia intensiva pediátrica es necesario el uso de benzodiazepinas y opioides como parte del tratamiento del paciente crítico. En muchas ocasiones la necesidad de sedación en los pacientes supera las dosis de seguridad, provocando efectos adversos en el paciente en este caso el síndrome de abstinencia.

La mayoría de los datos con los que se cuenta sobre el síndrome de abstinencia en edad pediátrica se basan en el estudio de neonatos y lactantes, habiendo pocos trabajos relacionados a pacientes escolares y adolescentes. Hasta el momento no existe un protocolo de prevención o tratamiento estandarizado para la prevención del síndrome de abstinencia. La guía de mayor peso al menos en las terapias de habla hispana es el protocolo de actuación de la Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) sin embargo la base de su tratamiento en la administración de metadona y 2 benzodiazepinas: diazepam y clorazepato dipotásico. Por lo que realmente no se dispone de datos extrapolables a la población general.

Dentro de nuestra unidad de terapia no disponemos de los principales medicamentos para el síndrome de abstinencia, por lo que en nuestra unidad hemos

optado por buscar otras alternativas con efectos farmacológicos similares para el tratamiento del síndrome de abstinencia.

JUSTIFICACIÓN

Dentro de los protocolos para el tratamiento de síndrome de abstinencia se recomienda la asociación de medicamentos con efecto similar, en este caso al de los opioides y benzodiazepinas, para lograr su reducción.

Dentro de las unidades de terapia intensiva pediátrica, se ha incursionado en el uso de variados medicamentos para su tratamiento desde el uso de antagonistas alfa 2, como la metadona y dexmedetomidina, así como otros medicamentos utilizados por su efecto ansiolítico como la ketamina, pero sin contar con los estudios suficientes para demostrar su eficacia. Los tres principales medicamentos utilizados son la metadona, el diazepam y clorazepato dipotásico, medicamentos con los que difícilmente se cuenta en nuestra unidad. Por lo que siguiendo la premisa del tratamiento base, adaptamos nuestras medidas para la reducción del síndrome de abstinencia en los pacientes con riesgo de desarrollarlo y hemos utilizado dos fármacos principales para su tratamiento en caso de desarrollar síntomas: dexmedetomidina y clonazepam, con resultados favorables a nuestra percepción. Es por esto que la intención del siguiente estudio es describir nuestra incidencia en cuanto al síndrome de abstinencia y nuestra experiencia con el uso de

dexmedetomidina y clonazepam en nuestra población, bajo el encabezado de la siguiente pregunta:

¿Es efectivo el esquema de dexmedetomidina y clonazepam en el tratamiento del síndrome de abstinencia?

Objetivo general:

Describir la evolución y eficacia de nuestros pacientes con el uso de dexmedetomidina y clonazepam como tratamiento del síndrome de abstinencia.

Objetivo específico:

- Determinar la incidencia de síndrome de abstinencia en nuestra unidad.
- Describir la demografía de los pacientes que desarrollan síndrome de abstinencia.
- Describir nuestro protocolo de deshabitación de sedo-analgésia.
- Identificar los factores de riesgo asociados a las dosis de midazolam y sufentanilo para el desarrollo de síndrome de abstinencia.
- Describir la evolución de los pacientes con el tratamiento con dexmedetomidina y clonazepam.
- Determinar el tiempo promedio en el que funciona el tratamiento.

Hipótesis:

El esquema de dexmedetomidina y clonazepam es efectivo en el tratamiento del síndrome de abstinencia.

Hipótesis nula:

El esquema de dexmedetomidina y clonazepam no es efectivo en el tratamiento del síndrome de abstinencia.

MATERIAL**Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, observacional, ambispectivo.

Se analizarán las variables recolectadas por regresión logística univariada y multivariada.

Se tomarán los expedientes de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos de Marzo 2019 a Septiembre 2021 que hayan cursado con más de tres días de sedo-analgésia con benzodiazepinas y/u opiáceos, se evaluará por la escala Withdrawal Assessment Tool (WAT-1) los que desarrollaron síndrome de abstinencia y se describirá la evolución de los mismos, mediante esta puntuación, tras haber iniciado tratamiento con dexmedetomidina y clonazepam.

Criterios de inclusión: expedientes de pacientes pediátricos de 1 mes a 16 años, con más de 3 días de sedo-analgésia con midazolam y sufentanil, se tomarán en cuenta los pacientes que desarrollaron síndrome de abstinencia calificados por una valoración mayor o igual a 3 puntos en la escala de Withdrawal Assessment Tool

(WAT-1) y a los que se les haya iniciado tratamiento con dexmedetomidina y clonazepam.

Criterios de exclusión: se excluirán pacientes con retraso del desarrollo psicomotor y pacientes que por su condición neurológica no puedan ser valorados por la escala WAT-1.

Criterios de eliminación: expedientes incompletos, expedientes de quienes cumplieron con la definición de síndrome de abstinencia pero que no cuenten con una valoración por WAT-1 al menos cada 24 horas, pacientes que fallecieron durante el periodo de deshabitación o durante la evaluación del síndrome de abstinencia, pacientes que no cumplan con la administración mínima de 3 días de midazolam y sufentanilo, pacientes que no reciban a la par el tratamiento con dexmedetomidina y clonazepam.

Tabla 4. Variables a estudiar			
VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO	VALOR
SEXO	NOMINAL, DICHOTÓMICA	EXPEDIENTE	HOMBRE / MUJER
EDAD	NUMÉRICA	EXPEDIENTE	NUMERO DE AÑOS
WAT-1	NUMÉRICA	Escala WAT-1	Puntuación
Peso	NUMÉRICA	EXPEDIENTE	Kg
Diagnóstico	NOMINAL	EXPEDIENTE	N/A

Días de síndrome de abstinencia	NUMÉRICA	CALCULADORA	NÚMERO DE DÍAS
Dosis acumulada de midazolam.	NUMÉRICA	CALCULADORA	Mg/kg
Dosis acumulada de sufentanilo	NUMÉRICA	CALCULADORA	Mcg/kg
Clonazepam	NUMERICA	DOSIS	Mcg/kg
Dexmedetomidina	NUMÉRICA	DOSIS	Mg/kg/h

Tamaño de la muestra

Estudio poblacional, el total de pacientes serán los ingresados a la UTIP del periodo de Marzo 2019 a Septiembre 2021 y que cumplan los criterios de inclusión ya descritos en el protocolo.

Consentimiento informado y asentimiento informado

Se trata de un estudio no intervencionista, sin riesgos para el paciente, en el que solo se captará la información de sus expedientes, para el caso de los pacientes prospectivos, durante el horario de visita se informará a los padres de forma verbal cuando el paciente curse con síndrome de abstinencia, explicando de forma sencilla en que consiste y cuál es el tratamiento que se le administrará. Dado que los pacientes se encuentran intubados en el momento en el que cursan con síndrome de abstinencia los mayores de 7 años de edad, no se encuentran en condiciones

para otorgar un asentimiento informado, por lo que los responsables de otorgar el consentimiento serán los padres. Mismo que será expresado de forma verbal.

Análisis estadístico

Se utilizará una tabla de Excel para recabar las variables previamente mencionadas.

Se describirán las variables de la población total y divididas por grupos (edad, sexo).

Los datos serán representados mediante número y porcentaje, así como usando medidas de tendencia central y de dispersión según corresponda.

Se realizará una comparación entre grupos de las variables analizadas; aquellas cualitativas mediante la prueba de chi cuadrada, y las cuantitativas mediante prueba T de student independiente.

Aquellas que resulten estadísticamente significativas se analizarán en conjunto para determinar factores de riesgo independiente, utilizando regresión logística multivariada corregida para la edad y sexo del individuo.

Se evaluará de forma individual la dosis promedio tanto de midazolam como sufentanilo en los pacientes que desarrollaron abstinencia. Se utilizará una curva de característica operativa del receptor (ROC) para determinar el área bajo la curva y el valor de corte de dosis acumulada para posteriormente calcular la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Del mismo modo se evaluará de forma individual la dosis promedio de clonazepam y dexmedetomidina. Se utilizará una curva de característica operativa del receptor

(ROC) para determinar el área bajo la curva y el valor de corte de dosis efectiva para disminuir el síndrome de abstinencia.

Se considerará el utilizar análisis estadísticos exploratorios para hipótesis generadas durante el estudio de acuerdo con los datos encontrados.

Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizará para el análisis el programa IBM SPSS Statistics®

Confidencialidad de la información

Los datos se obtendrán de los expedientes clínicos por personal capacitado para el estudio y se hará el registro por medio de folios en una base de datos, evitando usar nombres. El listado de la relación de folio y datos del paciente (nombre y/o registro) se resguardarán en un archivo que sólo el investigador principal tendrá acceso. El análisis y evaluación de datos se hará exclusivamente a través de la base con folios.

PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA:

Pacientes con necesidades de dosis altas de sedantes, en este caso midazolam, usamos otros medicamentos coadyuvantes principalmente dexmedetomidina y ocasionalmente ketamina para no aumentar las dosis de midazolam.

Generalmente los pacientes con riesgo de síndrome de abstinencia se encuentran ya en tratamiento con dexmedetomidina cuando iniciamos la deshabitación de la sedación.

Si el paciente tiene riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia por días de sedación o rebasar la dosis acumulada de riesgo realizamos la disminución paulatina de la sedación con benzodiazepinas de la siguiente forma:

- Se disminuye el 20% de la dosis de midazolam inicial y se realiza una valoración por wat a las 6 y 12 horas, si a las 12 horas no presenta sintomatología asociada, se realiza un segundo descenso del 20%.

- Si presenta datos compatibles con síndrome de abstinencia, pero con una puntuación menor a 3, iniciamos terapia sustitutiva con una benzodiacepina de acción intermedia: clonazepam, mientras inicia su efecto, nos mantenemos con la misma dosis de midazolam, se revalora en el transcurso de 6-12 horas una nueva valoración de wat.
- Se continua con la valoración del síndrome de abstinencia, cada 6 horas, hasta lograr la suspensión por completo de la sedación con midazolam.
- Se retira el clonazepam y dexmedetomidina entre 12 y 24 horas después de conseguir una puntuación menor de 3 puntos.

En cuanto al uso de sufentanilo, la suspensión la realizamos de forma rápida, en cuanto el paciente se encuentra apto para protocolo de deshabitación de sedación, se hace el cambio de analgesia a buprenorfina, sin necesidad de disminuir la dosis de forma paulatina, ocasionalmente se agrega paracetamol como coadyuvante.

RESULTAD

OS

Durante el periodo de marzo 2019 a septiembre de 2021 tuvimos un total de 445 pacientes, de los cuales 197 tuvieron sedación con midazolam y sufentanilo por más de 3 días. De estos 42 expedientes estaban incompletos y 27 fueron excluidos por contar con retraso del desarrollo psicomotor asociado a causas genéticas principalmente y que por su condición neurológica no pudieron ser valorados de forma confiable por la escala de WAT-1.

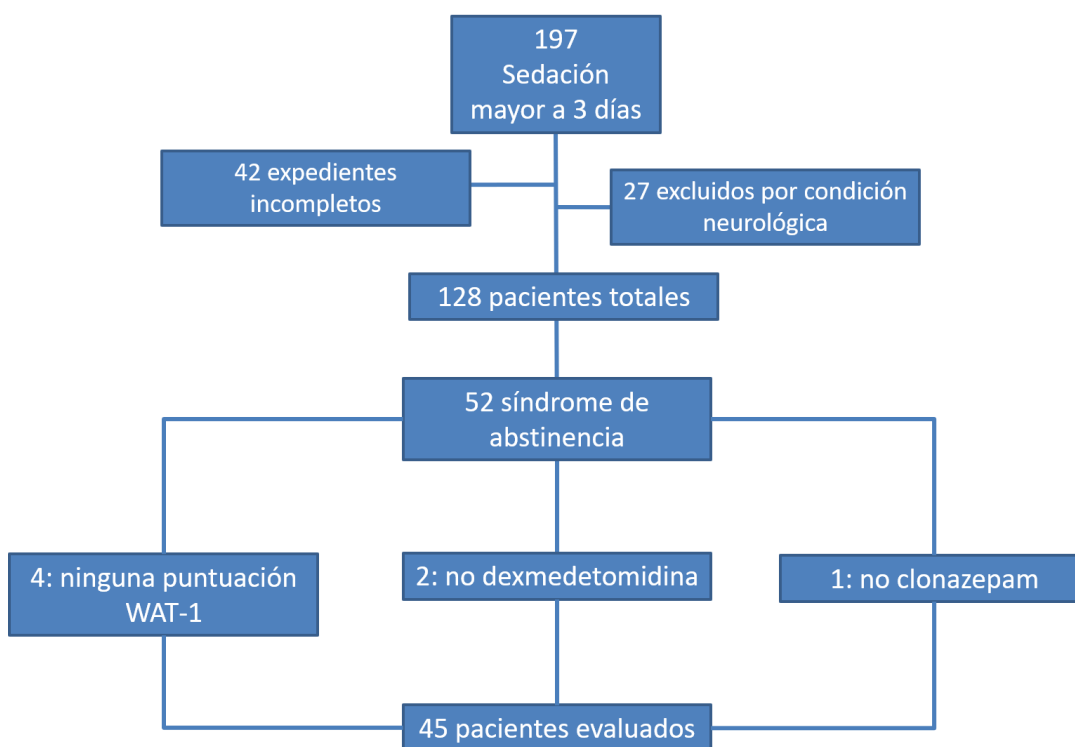
De los 128 pacientes que contaban con los criterios de inclusión, 52 fueron los que desarrollaron síndrome de abstinencia, con una incidencia de 11.6% (Tabla 5).

De estos expedientes, se excluyeron 4 por no contar con puntuaciones de WAT-1, 2 por no haber recibido como tratamiento dexmedetomidina y 1 por no haber recibido clonazepam, obteniendo una muestra total de 45 pacientes (Gráfica 1)

Tabla 5 Incidencia de síndrome de abstinencia por año

	Ingresos	Síndrome de abstinencia	Incidencia (%)
2019	201	23	11.4
2020	130	16	12.3
2021 (6 m)	114	13	11.4
Total	445	52	11.6

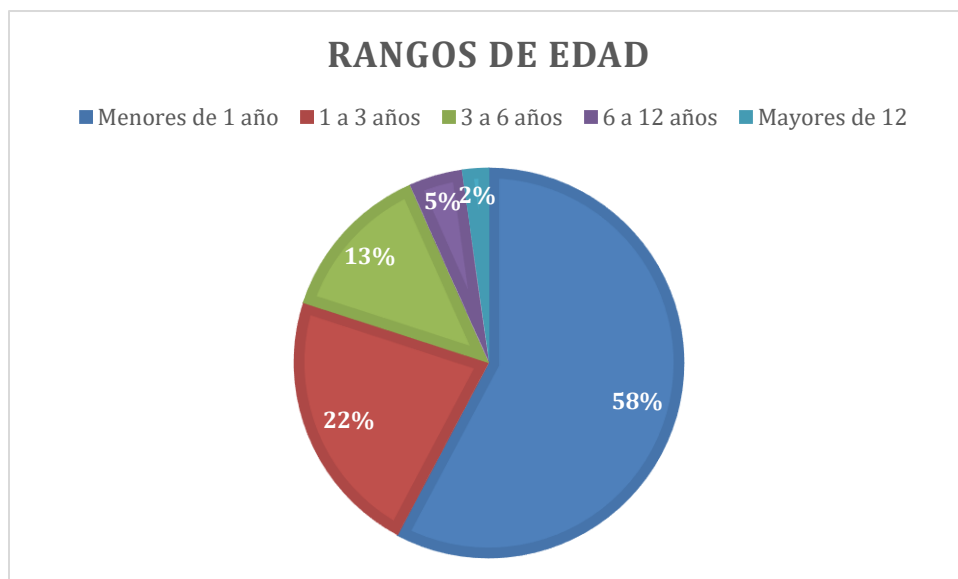
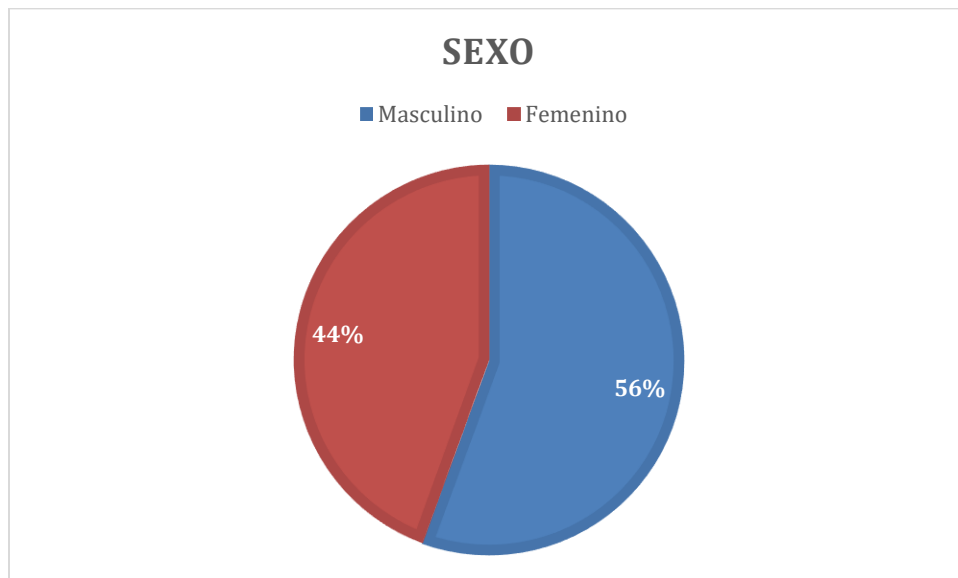
Gráfica 1 Diagrama de selección de pacientes.



De los pacientes con síndrome de abstinencia, el 56% (N: 25) fueron varones y 44% (N:20) mujeres, el síndrome de abstinencia fue mayor en los lactantes, con una

distribución de 58% en los menores de 1 año y 22% en los lactantes mayores, con un promedio de 21 meses y una moda de 3 meses.

Gráfica 2 Distribución de pacientes por sexo

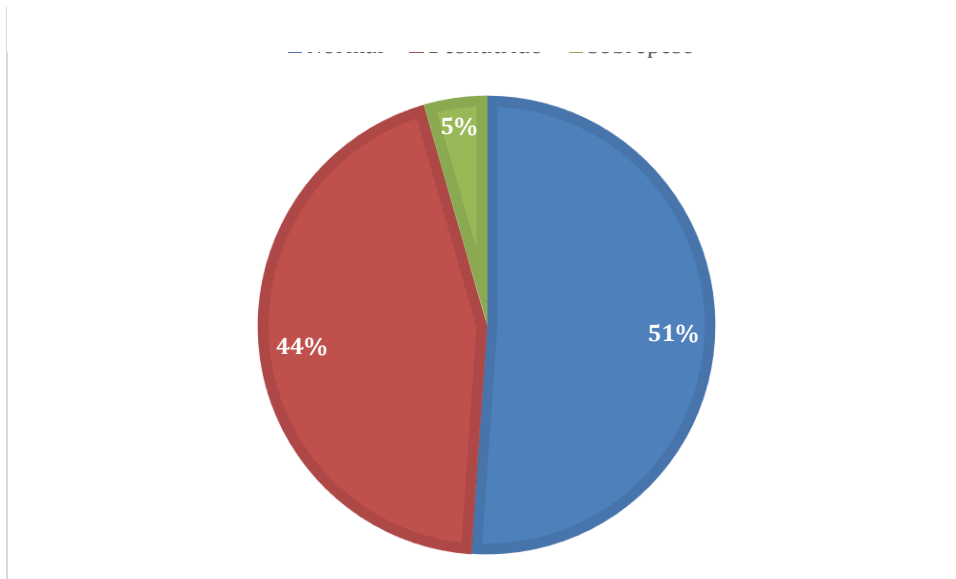


Gráfica 1 Distribución de pacientes por edad

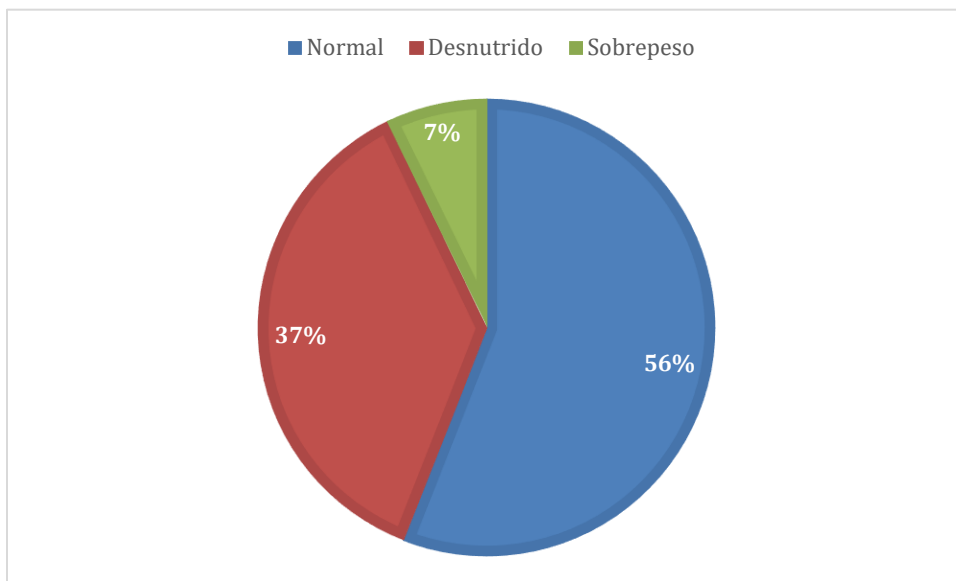
La mayoría de los pacientes cursaron con diagnóstico de desnutrición, con un total de 51% (N: 23), 44% (N: 20) tuvieron un diagnóstico de peso normal y solo 4% (N:

2) cursaron con un diagnóstico de sobrepeso, en comparación con los pacientes que no desarrollaron síndrome de abstinencia.

Gráfica 1 Diagnóstico nutricional de pacientes con síndrome de abstinencia



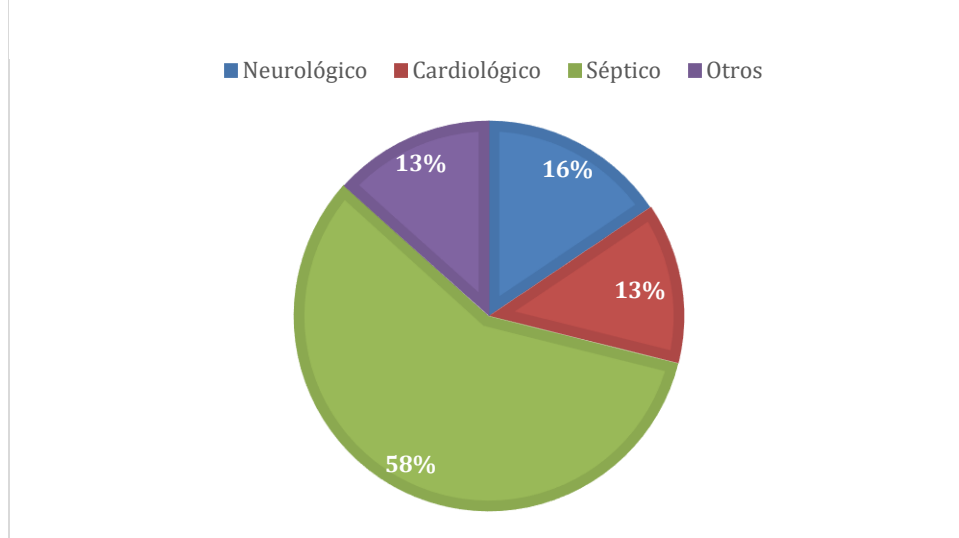
Gráfica 2 Diagnóstico nutricional de pacientes sin síndrome de abstinencia



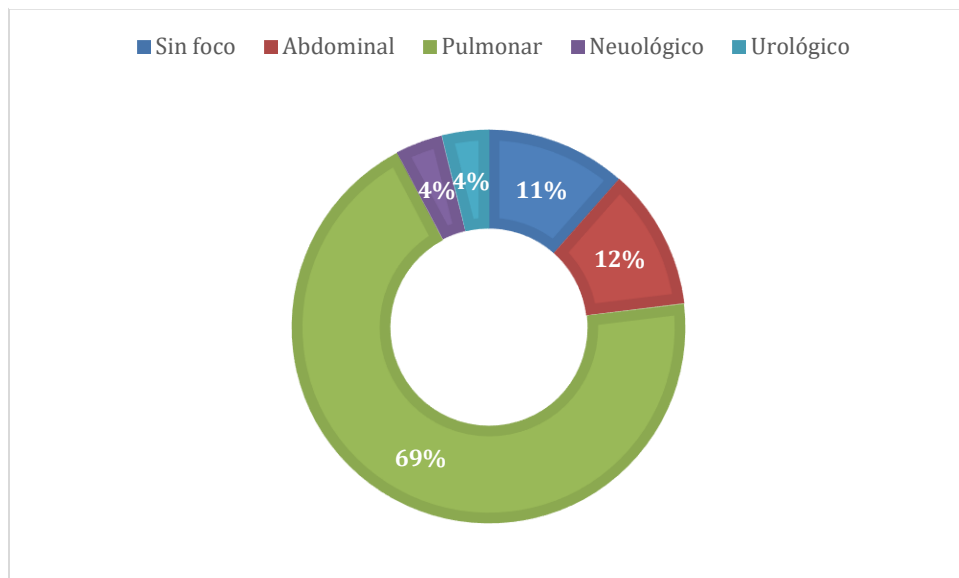
Dentro de los diagnósticos etiológicos el más frecuente fue de origen séptico con 58% (N: 26), seguido de daño neurológico 16% (N: 7), el origen cardiológico ocupó

el tercer lugar con 13% (N: 6), el resto de los diagnósticos como quemaduras, problemas hematológicos, aspiración de cuerpo extraño, patologías quirúrgicas ocuparon el 13% (N: 6). De los diagnósticos de origen séptico, la patología pulmonar fue el primer lugar.

Gráfica 3 Diagnóstico etiológico



Gráfica 4 Foco de la sepsis



La dosis acumulada promedio de midazolam en nuestros pacientes fue de 133 mg/kg y la dosis acumulada promedio de sufentanilo fue de 132mcg/kg.

La dosis manejada en el tratamiento con dexmedetomidina va desde 0.5-1 mcgkghora, con una dosis promedio de 0.8 mcgkghora.

La dosis de clonazepam varia desde 0.01 hasta 0.15 mgkgdía, con una dosis promedio de 0.04 mgkgdía, en los menores de 10 años, mientras que, en los mayores de esta edad, se administró una dosis estándar de 0.25 mg dos veces al día.

La puntuación promedio de WAT-1 que tuvimos fue de 4, y la más repetida de 5 puntos. La duración del síndrome de abstinencia fue desde los 2 días hasta los 9, con un promedio de 4.6 días, con nuestro tratamiento.

Para el análisis de los datos se sometieron las variables de: edad, sexo, diagnóstico nutricional, diagnóstico etiológico, días de sedación, dosis acumuladas de midazolam y sufentanilo, puntuación máxima de WAT-1, días para disminuir esta puntuación, días con clonazepam y dexmedetomidina, dosis de clonazepam y dexmedetomidina con el riesgo de presentar síndrome de abstinencia usando el programa IBM SPSS Statistics®. Representadas en la tabla 2.

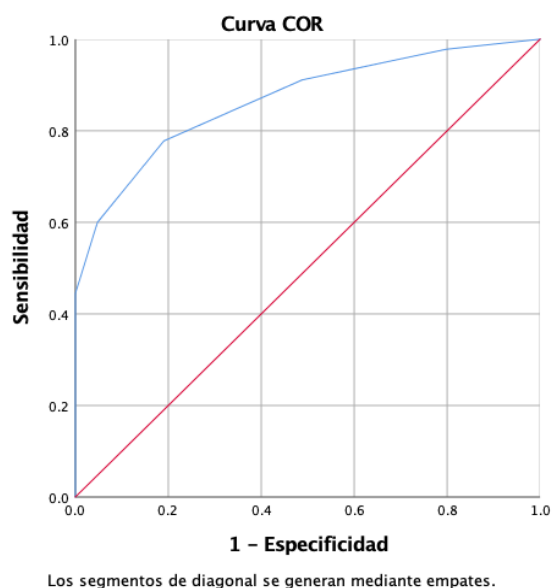
Se realizó una regresión logística para las variables que resultaron estadísticamente significativas en las pruebas de chi cuadrada: peso menor de 7.5 kg, días de estancia hospitalaria, días de sedación, dosis acumulada de midazolam arriba de 40 mg/kg y diagnóstico etiológico.

Se encontró que la variable que más ayuda a predecir la presencia de síndrome de abstinencia es días de sedación hasta un 21% de los casos, de estos datos se realizó una curva de ROC (gráfica 8) encontrando que 5.5 días son un factor predictivo para desarrollar síndrome de abstinencia.

Tabla 6 Análisis estadístico

Variables		Grupo SA	Grupo no SA	Valor de p
Sexo	Masculino	25, (55%)	46, (54%)	0.999 ^{''}
Peso 7.5 kg	Menor	21, (46%)	17, (20%)	0.473 ^{''}
	Mayor	24, (53%)	67, (80%)	
Diagnóstico nutricional	Normal	23, (51%)	47, (55%)	0.64 [*]
	Desnutrido	20, (44%)	31 (36%)	
	Sobrepeso	2, (4.4%)	6, (7%)	
Diagnóstico etiológico	Neurológico	7, (15%)	37, (44%)	≤0.001 [*]
	Cardiológico	6, (13%)	4, (4.7%)	
	Séptico	26, (57%)	20, (23%)	
	Otros	6, (13%)	23, (27%)	
Dosis acumulada midazolam >40mg/kg		42, (93%)	62, (73%)	0.009 ^{''}
Días de sedación, media (SD)		10 (12.6)	4.5 (9.3)	≤0.001 [*]
Días de estancia hospitalaria, media (SD)		17.5 (6.23)	10.1 (1.11)	0.037 [*]
''Prueba de Fisher, *prueba de chi cuadrada, SA: síndrome de abstinencia, SD: desviación estándar				

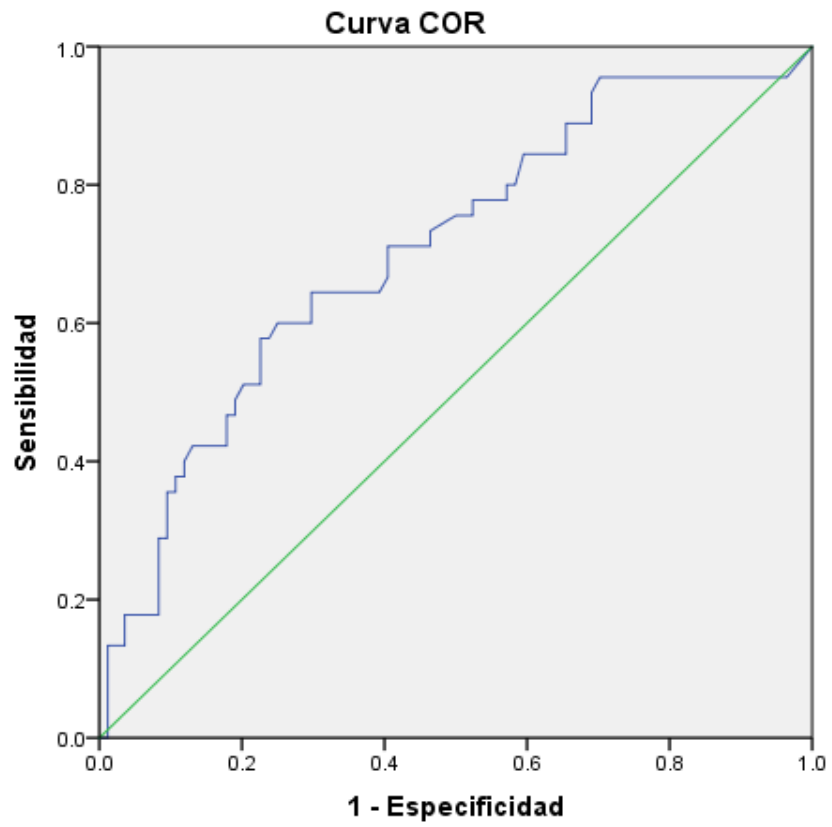
Gráfica 8 Curva ROC: días de sedación



En nuestra unidad de terapia intensiva previamente se había realizado un estudio sobre la incidencia del síndrome de abstinencia del periodo de marzo 2016 a Julio 2017, con un total de 144 pacientes, valorado por escala de SOS, con una incidencia de 19.4%. Como factores de riesgo se encontró que el paciente tuviera un peso menor a 7.5 kg por lo que se analizó esta variable por regresión logística encontrando que un peso mayor a 7.5 kg es un factor protector para no desarrollar síndrome de abstinencia.

Se realizó una curva de ROC para encontrar la dosis acumulada de sufentanilo que se relacionaba más con el síndrome de abstinencia, encontrando un valor de 71 mcg/kg (IC 0.61-0.80), con una sensibilidad del 68% y especificidad del 40%.

Gráfica 9 Dosis acumulada de sufentanilo que se relacionaba más con el síndrome de abstinencia



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

DISCUSIÓN

N

El síndrome de abstinencia es una entidad frecuente en nuestra unidad de cuidados intensivos, con una incidencia promedio de 11.6% en lo registrado para este estudio, con una incidencia similar en los últimos tres años, la cual ha disminuido en consideración a años anteriores 2016 a 2018 donde se había reportado hasta en un 19%. En esto hay que considerar que nuestro protocolo de deshabitación de sedación cada vez lo hemos estandarizado más y es probable que esto haya contribuido a esta disminución; además a raíz de la pandemia por covid-19, acontecida en marzo de 2020, la cantidad de ingresos que tuvimos en comparación a años pasados fue menor, por ejemplo, los ingresos del 2020 comparados con el 2019 fueron casi la mitad.

Al igual que en la literatura el síndrome de abstinencia prevaleció mayormente en lactantes menores de 1 año de edad, con una moda de 3 meses de edad. La distribución por sexos fue muy similar.

Las diferencias en el diagnóstico nutricional fueron muy notorias, siendo más prevalente la abstinencia en niños con desnutrición, sin embargo, esta variable no fue estadísticamente significativa. En el estudio realizado anteriormente en nuestra unidad se calificaba como factor de riesgo tener un peso menor a 7.5 kg, por lo que dicotizamos esta variable, resultando que tener un peso mayor a este puede ser un factor protector para no desarrollar síndrome de abstinencia.

Otra cuestión en particular que encontramos fue que los pacientes que resultaron más afectados por el síndrome de abstinencia, fueron los que se cursaron con un

cuadro de sepsis y de estos los que tuvieron una patología respiratoria, esto puede ser debido a que los pacientes con patología grave respiratoria requieren una sedación más profunda para evitar asincronías con el ventilador y daño pulmonar.

En cuanto a los medicamentos utilizados encontramos que el midazolam es el medicamento que más utilizamos para la sedación y que en muchas ocasiones la dosis acumulada de nuestros pacientes sobrepasa por mucho la dosis descrita como factor de riesgo arriba de 40 mg/kg, por lo que en nuestra estadística resulta un factor importante, al igual que los días de sedación, que resulto en sí el factor más importante para desarrollar síndrome de abstinencia. En cuanto al uso de dexmedetomidina, además de usarlo en nuestro protocolo de tratamiento de síndrome de abstinencia es un medicamento que usamos como coadyuvante de sedoanalgesia de forma frecuente, sin embargo, se ha descrito que también es un medicamento que lo puede causar, por lo que un estudio donde se evalué su importancia como factor de riesgo o protector sería revelador en cuanto a su uso.

En cuanto a la dosis acumulada de sufentanilo no existe una dosis estandarizada declarada como factor de riesgo, ya en el 2018 en nuestra unidad de terapia, se había mencionado una dosis de 84 mcg/kg²⁰, en nuestro estudio tuvimos una dosis de 71 mcg/kg (IC 0.61-0.80), bastante similar, por lo que podríamos decir que una dosis entre estos valores sería un factor de riesgo.

En nuestro tratamiento utilizado no tuvimos una dosis estandarizada de dexmedetomidina las dosis variaron de acuerdo a lo recomendado entre 0.5-1 mcgkghora, con una dosis promedio de 0.8 mcgkghora. La mismo para la dosis de clonazepam que vario desde 0.01 hasta 0.15 mgkgdía, con una dosis promedio de

0.04 mg/kg/día, en los menores de 10 años, mientras que, en los mayores de esta edad, se administró una dosis estándar de 0.25 mg dos veces al día. Dentro de nuestras variables no pudimos encontrar cual es la mejor dosis ni la temporalidad de su uso.

La duración del síndrome de abstinencia vario desde los 2 hasta los 9 días, con un promedio de 4.6 días, con nuestro tratamiento, en comparación en lo encontrado en la bibliografía podríamos decir que es efectivo, puesto que disminuye la duración del síndrome de abstinencia a la mitad de lo reportado en otras series. Es importante destacar que muchos de los estudios que consultamos se basan más en los factores de riesgo y características clínicas que en el tratamiento, por lo que fue difícil encontrar un margen de comparación para evaluar nuestra efectividad en días. Podemos identificar que el estudio más similar al nuestro fue donde se usó diazepam, buprenorfina y dexmedetomidina con una duración similar de tratamiento para quitar los síntomas.

Tabla 7 Tabla comparativa entre diferentes tratamientos y la duración del síndrome de abstinencia.

Método	Duración del tratamiento		
	Mínimo	Promedio	Máximo
Sin tratamiento	10-14 días		4-6 semanas
Metadona	5-10 días		4-5 semanas
Dexmedetomidina	2-16 días		
Diazepam/ buprenorfina/dexmedetomidina		4.4 días	
Clonazepam/flumazenil	8 días		3 semanas
Metadona + benzodiacepina oral	8 días		semanas
Dexmedetomidina/clonazepam	2 días	4.5 días	9 días

CONCLUSI

ÓN

El síndrome de abstinencia no es una entidad desconocida, en nuestra búsqueda encontramos muchos protocolos para su tratamiento, sin embargo, hasta el momento no se cuenta con una guía estandarizada, como lo mencionamos en los antecedentes lo más cercano a esto es el protocolo publicado por la sociedad y fundación española de cuidados intensivos, cuyos medicamentos no encontramos disponibles en nuestra unidad. Conforme nuestro protocolo se ha ido sistematizando a lo largo de los años notamos una diferencia en la incidencia del síndrome de abstinencia, que sería recomendable medir de forma prospectiva en afán de confirmar su eficacia. Después de realizar nuestro análisis estadístico encontramos que el factor más importante en nuestra unidad para el desarrollo del síndrome de abstinencia son los días de sedación, lo que apoya que el uso correcto de nuestro protocolo para evitar el síndrome de abstinencia rinde frutos, por otro lado, pudimos identificar una dosis acumulada de riesgo de sufentanilo, que servirá también como marcador de vigilancia.

En nuestro protocolo pudimos corroborar que comparado con otros medicamentos el uso de clonazepam y dexmedetomidina son eficientes en disminuir los días con síndrome de abstinencia, sin embargo, no encontramos los estudios pertinentes para poder hacer una comparación adecuada, por lo que este primer estudio podrá servir en un futuro como punto de referencia en afán de encontrar el momento oportuno para iniciar tratamiento, las dosis y tiempo adecuado.

BIBLIOGR

AFÍA

1. Fernández Carrión F, Pérez A. Protocolo de síndrome de abstinencia en UCIP. Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos.
2. Duceppe, M. A., Perreault, M. M., Frenette, A. J., Burry, L. D., Rico, P., Lavoie, A., ... & Williamson, D. R. (2019). Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: a systematic review of clinical studies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, *44*(2), 148-156.
3. Petursson, H. (1994). The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*, *89*(11), 1455-1459.
4. Franck, L. S., Harris, S. K., Soetenga, D. J., Amling, J. K., & Curley, M. A. (2008). The Withdrawal Assessment Tool-Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, *9*(6), 573.
5. Ista, E., van Dijk, M., Gamel, C., Tibboel, D., & de Hoog, M. (2007). Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome". *Intensive care medicine*, *33*(8), 1396-1406.

6. Cho, H. H.; O'Connell, J. P.; Cooney, M. F.; Inchiosa, M. A. (2007). Minimizing Tolerance and Withdrawal to Prolonged Pediatric Sedation: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Intensive Care Medicine*, 22(3), 173–179. doi:10.1177/0885066607299556
7. Gowing, L., Farrell, M., Ali, R., & White, J. (2009). Alpha₂-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal.
8. Jahagirdar, D., & Campbell, K. (2018). Alpha₂-adrenergic agonists for the reduction or discontinuation of opioids or opioid substitution therapy: a review of clinical effectiveness and guidelines.
9. Ibacache-Figueroa, M. E. (2014). Mechanisms of cell protection with α 2-agonistas. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37(S1), 251-253.
10. Tobias, J. D. (2006). Dexmedetomidine to treat opioid withdrawal in infants following prolonged sedation in the pediatric ICU. *Journal of opioid management*, 2(4), 201-205.
11. Oschman, A., McCabe, T., & Kuhn, R. J. (2011). Dexmedetomidine for opioid and benzodiazepine withdrawal in pediatric patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(13), 1233-1238.
12. Sneyers, B., Duceppe, M. A., Frenette, A. J., Burry, L. D., Rico, P., Lavoie, A., ... & Perreault, M. M. (2020). Strategies for the Prevention and Treatment of Iatrogenic Withdrawal from Opioids and Benzodiazepines in Critically Ill Neonates, Children and Adults: A Systematic Review of Clinical Studies. *Drugs*, 1-23.
13. Ávila-Alzate, Jennihe Alejandra^a; Gómez-Salgado, Juan^{b,c,*}; Romero-Martín, Macarena^d; Martínez-Isasi, Santiago^e; Navarro-Abal, Yolanda^f; Fernández-

García, Daniel⁹ Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units, *Medicine*: January 2020 - Volume 99 - Issue 5 - p e18502 doi: 10.1097/MD.00000000000018502

14. Warrington SE, Collier HK, Himebauch AS, Wolfe HA. Evaluation of iv to enteral benzodiazepine conversion calculations in a pediatric intensive care setting. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19(11):e569-e575.
15. Félix Ramos, G. (2019). *Síndrome de abstinencia en el paciente pediátrico crítico en el hospital infantil del estado de sonora*. [Tesis de especialidad]. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina. <http://132.248.9.195/ptd2019/julio/0791981/Index.html>
16. Maremmani, A. G. I., Rovai, L., Rugani, F., Bacciardi, S., Pacini, M., Dell'Osso, L., & Maremmani, I. (2013). Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: a case report. *Case reports in psychiatry*, 2013.
17. Quaglio, G., Pattaro, C., Gerra, G., Mathewson, S., Verbanck, P., Des Jarlais, D. C., & Lugoboni, F. (2012). High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry research*, 198(3), 457-462.
18. Voshaar, R. C. O., Couvée, J. E., Van Balkom, A. J., Mulder, P. G., & Zitman, F. G. (2006). Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 189(3), 213-220.
19. Authier, N., Balayssac, D., Sautereau, M., Zangarelli, A., Courty, P., Somogyi, A. A., ... & Eschalier, A. (2009, November). Benzodiazepine dependence:

focus on withdrawal syndrome. In *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 67, No. 6, pp. 408-413). Elsevier Masson.

20. González Esparza, R. (2018). *Incidencia de síndrome de abstinencia en unidad de cuidados intensivos pediátricos*. [Tesis de subespecialidad no publicada]. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina.

**RESUMEN
AUTOBIOGRÁFICO**

Yanyn Ameyaly Cabrera Antonio

Candidato para el grado de:

Especialista en Medicina Crítica Pediátrica

Tesis:

**“EXPERIENCIA EN EL USO DE CLONAZEPAM Y DEXMEDETOMIDINA EN EL
TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE ABSTINENCIA EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS”**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en Puebla, Puebla, México. Hija de Rigoberto Cabrera
Nuñez y Alejandra Antonio Toledo.

Educación: Egresada de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, grado obtenido Médica cirujana 2017 y Especialista en Pediatría por la misma universidad y el Hospital del Niño Poblano en 2021.