

Síndrome de supresión secundaria a la suspensión de la sedoanalgesia en el enfermo grave

**Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Jorge Raúl Carrillo Córdova,† Dr. Luis Daniel Carrillo Córdova,‡
Dr. Carlos Alberto Carrillo Córdova§**

RESUMEN

Para lograr una adecuada sedoanalgesia en el enfermo grave se requiere de la adecuada selección de los medicamentos, sus dosis y combinaciones para lograr objetivos específicos. Se requiere también optimizar la dosis y mantener niveles óptimos para minimizar los riesgos de la sobresedación, infrasedación y los efectos colaterales de los medicamentos. Los síndromes de supresión secundarios a la suspensión de benzodiacepinas, opioides y propofol son frecuentes en la Unidad de Terapia Intensiva y pueden complicar y retardar la recuperación de los enfermos, ya que se incrementan sus demandas hemodinámicas, metabólicas y respiratorias. Hipertensión, taquicardia, fiebre y delirium son las principales manifestaciones. Los agonistas alfa 2, de los cuales es relevante la dexmedetomidina son una buena opción para el manejo del síndrome de abstinencia secundaria a la suspensión de la sedoanalgesia al disminuir la hiperactividad adrenérgica. El apego a las recomendaciones basadas en la evidencia relacionadas al retiro juicioso y progresivo de estos medicamentos disminuyen de manera significativa el riesgo del desarrollo de estos síndromes.

Palabras clave: Sedación, analgesia, síndrome de supresión, dexmedetomidina.

INTRODUCCIÓN

La sedación es parte fundamental del manejo del paciente grave. Para lograr esto se utilizan varios medicamentos, de los cuales los más frecuentemente usados son benzodiacepinas, propofol y opioides aunque también están descritos la dexmedetomidina, barbitúricos (tiopental y pentobarbital),

SUMMARY

Achieving optimal sedation and analgesia of patients in the ICU requires not only that the choice of medication(s) be appropriate for the clinical setting but also that there are specific clinical endpoints for the agents used. It's important to achieve and maintain optimal levels of sedation and analgesia while minimizing the risk of oversedation, infrasedation and side effects. Withdrawal syndrome secondary to discontinuing of benzodiacepines, opioids and propofol are frequent in the Intensive Care Unit and became a limiting factor in the recovery. Patients with withdrawal syndrome had significantly elevated hemodynamic, metabolic and respiratory demands Hypertension, tachycardia, fever and delirium are the principal manifestations. The alpha-2 adrenoreceptor agonists, like dexmedetomidine, decrease sympathetic outflow and noradrenergic activity and attenuate the symptoms of withdrawal. There are studies and consensus that have made recommendations for weaning benzodiacepines, opioids and propofol rates to prevent withdrawal.

Key words: Sedation, analgesia, withdrawal syndrome, dexmedetomidine.

neurolépticos (clorpromazina, droperidol y haloperidol), etomidato y ketamina.¹

Una complicación frecuente de la sedación, sobre todo cuando se utiliza por más de una semana y a dosis elevadas es la tolerancia, la cual puede conducir a diferentes síndromes de supresión o abstinencia si se suspende abruptamente. La tolerancia se define como una reducción progresiva en el efecto de un medicamento cuando se utiliza la misma dosis por un periodo largo de tiempo, lo que lleva al incremento progresivo de la dosis para obtener el mismo efecto. Este efecto farmacológico está relacionado a una disminución en la sensibilidad del medicamento a nivel receptor o postrecep-

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI de la Fundación Clínica Médica Sur.

† Interno de Pregrado.

‡ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. UNAM.

§ Estudiante de Medicina. Universidad Panamericana.

tor. La tolerancia puede ser metabólica o funcional. La primera está relacionada a un incremento en el metabolismo y eliminación del fármaco; la segunda, a una disminución de su efecto en el sistema nervioso central. La tolerancia cruzada es un fenómeno en el cual cuando el sistema nervioso central es tolerante a un medicamento, se adapta de una manera similar pero rápidamente a un segundo.²⁻⁴

El síndrome de abstinencia es un grupo de síntomas que se presentan con la suspensión del medicamento o reducción en su dosis, principalmente cuando se usó a altas dosis y por tiempo prolongado. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al tipo de agente usado y pueden presentarse en corto tiempo si el medicamento tiene una vida media corta (propofol, fentanil) o días después si el medicamento se caracteriza por una vida media larga (diazepam). Los síndromes de abstinencia inducido por sedantes (benzodiacepinas y propofol), se caracterizan por temblor, diaforesis, ansiedad, agitación, depresión, náusea, mialgias, alteraciones cognitivas, distorsión perceptual, taquicardia, hipertensión y dificultad en el retiro del ventilador. El síndrome de abstinencia asociado a opioides se caracteriza por epífora, mialgias, calosfríos y cólicos abdominales. Los síndromes de abstinencia se pueden presentar aun en las primeras 48 horas de suspendido el medicamento. Los factores de riesgo asociados al desarrollo del síndrome de abstinencia son:^{5,6}

- Dosis elevadas de benzodiacepinas, opioides y propofol
- Suspensión abrupta
- Infusión por tiempo prolongado (3 días a 1 semana)
- Empleo de combinación de medicamentos
- Barbitúricos

La incidencia del síndrome de supresión en las UCIs pediátricas y de adultos es de hasta 61.8% en aquellos grupos de pacientes que reunieron factores de riesgo; a pesar de esto, esta complicación es subestimada, lo que se refleja en que sólo el 23.5% de los Centros disminuyen de manera progresiva la dosis de los medicamentos empleados rutinariamente en la sedación.⁷

MECANISMOS Y MODULACIÓN DE LA TOLERANCIA

Los sedantes y los analgésicos actúan a través de receptores de superficie. La mayoría de la in-

formación relacionada a tolerancia y dependencia se deriva del conocimiento del efecto de los opioides. En el SNC se han descrito 4 principales receptores de opioides: mu, delta, kappa y sigma. Los tres primeros producen analgesia por mecanismos similares cuyo resultado involucra la inhibición de la transmisión sináptica en el sistema nervioso. La unión de los opioides al receptor resulta en cambios conformacionales en el receptor, lo que conduce a interacciones con el sistema de proteína G y modificación en la concentración intracelular de AMP cíclico, iones y fosfolipasas. El resultado final es disminución en la liberación de neurotransmisores excitatorios con hiperpolarización de las vías neurales involucradas en la nocicepción. El desarrollo de tolerancia secundaria a opioides está relacionada a disminución en la expresión de receptores, así como alteraciones en la interacción entre el receptor, las proteínas G reguladoras y los sistemas enzimáticos intracelulares. La suspensión súbita de los opioides resulta en aumento de la actividad aferente del SNC con activación del sistema reticular activador ascendente y de los centros simpáticos, lo que resulta en hiperactividad adrenérgica.⁸

Las benzodiacepinas y los barbitúricos actúan a través de receptores específicos de superficie, lo que resulta en disfunción en la conductancia al cloro en el SNC. Un mecanismo semejante se ha descrito para el propofol y los agentes anestésicos inhalatorios. Las benzodiacepinas aumentan la afinidad por el sistema inhibitorio del ácido gamma aminobutírico, lo que incrementa la conductancia al cloro y la hiperpolarización. La suspensión abrupta de benzodiacepinas y propofol resulta en desinhibición del SNC.⁹

Para disminuir la incidencia de tolerancia se han descrito regímenes de rotación de sedantes a diferentes intervalos de tiempo. Otra opción es reciclar un sedante por otro cuando del primero se requiere un escalamiento rápido en las dosis. En modelos experimentales el bloqueo de los receptores opioides delta previene el desarrollo de tolerancia aguda y crónica al receptor agonista mu.^{10,11}

Se han descrito dos estrategias para disminuir el desarrollo de tolerancia y están en relación a la modulación del sistema de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), las que están en relación con el empleo de ketamina y magnesio. El antagonismo de los receptores NMDA retarda el desarrollo de tolerancia a opioides y atenúa determinados síndromes de abstinencia. La ketamina tiene propiedades antagónicas específicas al receptor NMDA

y se ha sugerido que puede tener un papel en la sedación del paciente grave al retardar el desarrollo de tolerancia a opioides. El magnesio bloquea los canales iónicos del receptor NMDA de una manera voltaje-dependiente. La coadministración de magnesio intratecal con morfina retarda el desarrollo de tolerancia a los efectos de la morfina.¹²⁻¹⁴

La dexmedetomidina es un agonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos con una afinidad 8 veces mayor que la clonidina. Sus efectos sedantes e hipnóticos están mediados a través de receptores alfa-2 adrenérgicos postsinápticos que activan al sistema de proteínas GI en el sistema nervioso central, lo que favorece la apertura de canales de potasio y la salida de estos iones con la consecuente hiperpolarización neuronal. No se ha descrito en humanos tolerancia a la dexmedetomidina, aunque en diferentes modelos animales se ha demostrado que este fenómeno está en relación a desensibilización de receptores y a pérdida de éstos, sobre todo con la administración continua por más de 7 horas.¹⁵⁻¹⁷

SÍNDROMES DE ABSTINENCIA

Los síndromes de abstinencia secundarios al empleo de sedantes y opioides en la UTI están bien caracterizados tanto en adultos como en niños y se han descrito en pequeñas series, casos clínicos y revisiones. Las manifestaciones clínicas involucran a:

- SNC
- Alteraciones gastrointestinales
- Hiperactividad simpática

a) Benzodiacepinas

El síndrome de supresión de benzodiacepinas se manifiesta con agitación, delirio, convulsiones, alucinaciones, alteraciones cognitivas, insomnio, temblor, fiebre, náusea, vómito e hiperactividad simpática (taquicardia, hipertensión, taquipnea). La asociación con pentobarbital acentúa el síndrome de supresión. Un síndrome semejante se ha descrito posterior al uso de alprazolam y lorazepam en pacientes críticamente enfermos.¹⁸⁻²⁷

b) Propofol

El síndrome de supresión por propofol se asocia a infusiones por más de 24 horas y a dosis elevadas. En la mayoría de las series el propofol se usaba junto con benzodiacepinas y opioides, por lo que el síndro-

me de supresión puede ser mixto. Se caracteriza por confusión, temblor, alucinaciones, convulsiones tónico-clónicas, taquicardia, taquipnea y fiebre. La infusión por más de 5 días es un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de supresión. El desarrollo de tolerancia a propofol está sujeto a controversia.²⁸⁻⁴⁰

c) Opioides

El fentanil, sulfentanil y remifentanil, por su gran afinidad con receptores opioides, tienen mayor riesgo de inducir tolerancia y supresión que opioides no sintéticos como la morfina, por lo tanto deberá de cuidarse cautelosamente su dosificación. El síndrome de supresión por opioides se caracteriza por: irritabilidad, temblor, clonus, delirio, hipertonicidad, movimientos corioatéticos, alucinaciones, vómito, estridor, diarrea, hipertensión arterial, taquicardia, diaforesis y fiebre. Los factores de riesgo para el desarrollo de movimientos corioatéticos por supresión de opioides son: género femenino, coadministración de midazolam y aminofidina e hipalbuminemia. Una dosis de fentanil de más de 1.5 mg/kg o una duración de la infusión por más de 5 días se asocia a 50% de incidencia de síndrome de supresión. Mientras que una dosis mayor de 2.5 mg/kg por más de 9 días se asocia a una incidencia de 100% de síndrome de supresión.⁴¹⁻⁴⁶

d) Isoflurano

El isoflurano es un agente anestésico inhalatorio que se utiliza con relativa frecuencia en Europa y Gran Bretaña para sedación en pacientes graves sometidos a ventilación mecánica. La concentración alveolar mínima por hora es de 13 a 497 con una media de 131 CAM/hora. Habitualmente se utiliza en asociación con dosis bajas de opioides y benzodiacepinas. Los intervalos de tiempo de esta técnica de sedación van de 29 a 769 horas con una media de 275 horas. El síndrome de supresión después del uso de isoflurano puede verse a las dos primeras horas y se caracteriza por agitación, confusión, convulsiones, alucinaciones, diaforesis, taquicardia, hipertensión y diarrea. Se recomienda para evitar su desarrollo el empleo de benzodiacepinas.⁴⁷⁻⁵¹

ESTRATEGIAS DE MANEJO

Para disminuir la incidencia de los síndromes de supresión a sedantes y opioides en el paciente grave se recomienda:⁵²⁻⁵⁸

- Uso de dosis adecuadas y ajustadas a los objetivos terapéuticos de la sedación y guiada a escala
- Evitar la sobresedación
- Evitar dosis elevadas de sedantes y opioides
- Limitar en lo posible los días de tratamiento
- Valorar los bolos contra las infusiones
- Reducción progresiva y gradual de los sedantes
- Evitar en lo posible la combinación de medicamentos, sobre todo a dosis elevadas
- Valorar el empleo de dexmedetomidina como un facilitador durante la reducción de la dosis de opioides y sedantes
- Valorar el uso de infusiones subcutáneas de benzodiacepinas y opioides
- Evitar la suspensión súbita de los medicamentos sedantes y analgésicos
- Valorar el uso de metadona por vía oral durante el periodo de retiro de fentanil, sobre todo después de infusiones prolongadas y a dosis altas

Dentro de los esquemas recomendados para el retiro y suspensión de medicamentos se tiene:⁵⁹⁻⁶⁸

- Para sedación menor de 5 días se recomienda la reducción del 10 a 15% de la dosis cada 6 a 8 horas hasta suspender
- Para sedación mayor de una semana el retiro puede requerir 2 a 4 semanas
- Para sedación de más de una semana, sobre todo cuando se realiza con medicamentos de lenta eliminación, se recomienda la administración oral o subcutánea de dosis bajas del medicamento
- Para la reducción de opioides se recomienda disminuir de manera inicial de 20-40% de la dosis de base con reducciones progresivas de 10% cada 12-24 horas.
- Posterior a infusiones prolongadas de midazolam se recomienda el cambio a lorazepam por vía oral valorando la relación potencia y vida media midazolam/lorazepam de 1:2 y 1:6 respectivamente. Se deberá tomar en consideración que después de la segunda dosis de lorazepam por vía oral se iniciará la reducción a un 50% de la dosis del midazolam y 50% respectivo posterior a las siguientes dosis por vía oral.
- La metadona es de utilidad para facilitar el retiro de opioides intravenosos, sobre todo cuando se combina su uso con benzodiacepinas. Se deberá tomar en cuenta la relación fentanil/metadona en relación a potencia 100:1, vida media 1:75/100, biodisponibilidad oral de metadona (75-80%). La dosis inicial de metadona será igual a la dosis to-

tal de fentanil intravenoso. Después de la segunda dosis oral de metadona la infusión de fentanil se reducirá a 50% y así subsecuentemente hasta la cuarta dosis. Las manifestaciones de supresión se tratarán con dosis de rescate de morfina. La dosis total de morfina usada para los rescates deberá considerarse para calcular la dosis del siguiente día de metadona. Si hay una sedación excesiva, la metadona puede ser reducida en 10-20% hasta que la sedación se controle. La dosis de metadona será reducida progresivamente en 20% en base semanal. De esta manera los opioides podrán ser discontinuados de 5 a 6 semanas.

- El propofol deberá reducirse cada 6 horas en 10% de sus dosis iniciales, si durante el retiro se presenta datos de abstinencia se deberá volver a la dosis previa o manejarse con benzodiacepinas.
- Hasta el momento no hay reportes de síndrome de abstinencia asociados a dexmedetomidina. A pesar de lo anterior, se recomienda no suspenderla de manera súbita.
- Hay reportes en los que se sugiere que la clonidina y/o la dexmedetomidina pueden ser de utilidad para el tratamiento del síndrome de suspensión asociado a opioides

RECOMENDACIONES BASADAS EN EVIDENCIA

1. Se recomienda el valorar el desarrollo de síndrome de suspensión en todos los pacientes graves que hayan sido manejados con sedantes y opioides, sobre todo cuando se utilizaron dosis elevadas, y combinaciones de medicamentos por más de 48 h.
2. Se recomienda no suspender de manera súbita los sedantes y los opioides en el paciente grave
3. Se recomienda que la suspensión de los sedantes y opioides deberá ser gradual y adecuada en tiempo y concentración a la dosis y duración de la sedación
4. Se recomienda evitar la sobresedación
5. Se recomienda guiar la sedación con alguna escala
6. Se recomienda el empleo de benzodiacepinas y opioides por vía subcutánea durante el retiro de sedación con dosis altas y por tiempo prolongado de opioides
7. Se recomienda la metadona por vía oral durante el retiro de dosis elevadas y por tiempo prolongado de opioides
8. Se recomienda el empleo de lorazepam durante el retiro de infusiones con dosis altas y por tiempo prolongado de midazolam

9. La dexmedetomidina y la clonidina pueden ser facilitadores para el retiro de la sedación a base de propofol y midazolam

CONCLUSIONES

El síndrome de abstinencia secundario a la suspensión de la sedoanalgesia en el enfermo grave es frecuente y complica la evolución del enfermo grave. Para disminuir el riesgo de su presentación se recomienda la suspensión gradual y en base a protocolos, de los diferentes medicamentos empleados para la sedoanalgesia, en especial las benzodiacepinas, opioides y propofol. Los agonistas de los receptores alfa-2 son una buena opción para la interfase y el tratamiento del síndrome de abstinencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119-141.
- Taylor D. Iatrogenic drug dependence: a problem in intensive care? *Intensive Crit Care Nurs* 1999;15:95-100.
- Puntillo K, Casella V, Reid M. Opioid and benzodiazepine tolerance and dependence: application of theory to critical practice. *Heart Lung* 1997;26:317-324.
- Robb ND, Hargrave SA. Tolerance to intravenous midazolam as a result of oral benzodiazepine therapy: a potential problem for the provision of conscious sedation in dentistry. *Anesth Pain Control Dent* 1993;2:94-97.
- Tobias JD. Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal after prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 1999;27:2262-5.
- Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 1999;27:196-199.
- Marx CM, Rosenberg DI, Ambuel B, et al. Pediatric intensive care sedation: survey of fellowship training programs. *Pediatrics* 1993; 91:369-378
- Lutfy K, Yoburn BC. The role of opioid receptor density in morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256:575-580.
- Miller LG, Greenblatt DJ, Roy RB. Chronic benzodiazepine administration: Discontinuation syndrome is associated with upregulation of gamma-aminobutyric acid receptor complex binding and function. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:177-182.
- Hovav E, Weinstock M. Temporal factors influencing the development of acute tolerance to opiates. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;242:251-256.
- Tobias JD, Deshpande JK, Pietsh JB, et al. Pentobarbital sedation for patients in the pediatric intensive care unit. *South Med J* 1995;88:290-294.
- Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991;251:85-87.
- Rasmussen K, Fuller RW, Stockton ME, et al. NMDA receptor antagonists suppress behaviors, but not norepinephrine turnover or locus coeruleus unit activity induced by opiate withdrawal. *Eur J Pharmacol* 1991;197:9-16.
- McCarthy RJ, Kroin JS, Truman KJ, et al. Anticonceptive potentiation and attenuation of tolerance by intratecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth Analg* 1998;86:830-836.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptors agonist. *Anesthesia* 1999;54:146-165.
- Maze M, Scarfini C, Caveliere F. New agents for sedation in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001;17:881-897.
- Reid K, Hayashi Y, Hsu J, et al. Chronic treatment with dexmedetomidine desensitizes alpha-2 adrenergic signal transduction. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;57:63-71.
- Levy AB. Delirium and seizures due to abrupt alprazolam withdrawal. *J Clin Psychiatry* 1984;45:38-39.
- Mellman TA, Uhde TW. Withdrawal syndrome with gradual tapering of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1986;143:1464-1466.
- Freida JJ, Bush HL, Barie PS. Alprazolam withdrawal in a critically ill patient. *Crit Care Med* 1992;20:545-546.
- Sury MRJ, Billingham I, Russell GN, et al. Acute benzodiazepine withdrawal reaction in two children following discontinuation of sedation with midazolam. *Ann Pharmacother* 1993; 27:579-581.
- Fonsmark L, Rasmussen YH, Carl P. Occurrence of withdrawal in critically ill sedated children. *Crit Care Med* 1999;27:196-199.
- Bergman I, Steeves M, Burkart G, et al. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 1991;119:644-649.
- van Engelen BGM, Gimbrere JS, Booy LH. Benzodiazepine withdrawal reaction in two children following discontinuation of sedation with midazolam. *Ann Pharmacother* 1993;27:579-581.
- Rosen DA, Rosen KR. Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991;17:15-19.
- Hantson P, Clemessy J, Baud F. Withdrawal syndrome following midazolam infusion. *Intensive Care Med* 1995;21:190-191.
- Finley PR, Nolan Jr PE. Precipitation of benzodiazepine withdrawal following sudden discontinuation of midazolam. *DICP* 1989;23:151-154.
- Mirenda J, Broyles G. Propofol as used for sedation in the ICU. *Chest* 1995;108:539-548.
- Fulton B, Sorkin EM. Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995;50:636-657.
- Cawley MJ, Guse TM, Laroia A, et al. Propofol withdrawal syndrome in an adult patient in thermal injury. *Pharmacotherapy* 2003;23:933-9.
- Buckley PM. Propofol in patients needing long-term sedation in intensive care: an assessment of the development of tolerance. A pilot study. *Intensive Care Med* 1997;23:969-74.
- Boyle WA, Shear JM, White PF, et al. Tolerance and hyperlipemia during long-term sedation with propofol. *Anesthesiology* 1990;73:A245.
- Setlock M, Palmisano B, Berens RJ, Rosner DR, Troshynski TJ, Murray DJ. Tolerance does not develop to propofol used repeatedly for radiation. *Anesthesiology* 1996;85:207-209.
- Setlock MA, Palmisano BW, Berens RJ, et al. Tolerance to propofol generally does not develop in pediatric patients undergoing radiation therapy. *Anesthesiology* 1996;85:207-9.
- Mayhew JF, Abouleish AE. Lack of tolerance to propofol. *Anesthesiology* 1996;85:1209.
- Valente JF, Anderson GL, Branson RD, et al. Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med* 1994;22:710-2.
- Au J, Walker WS, Scott DHT. Withdrawal syndrome after propofol infusion. *Anesthesia* 1990;45:741-2.

38. Victory RA, Magee D. A case of convulsion after propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:904.
39. Imray JM, Hay A. Withdrawal syndrome after propofol. *Anaesthesia* 1991;46:704.
40. Walder B, Tramer MR, Seeck M. Seizure-like phenomena and propofol. *Neurology* 2002;58:1327-32.
41. Tobias JD. Opioid withdrawal presenting as stridor. *J Intensive Care Med* 1997;12:104-106.
42. Lane JC, Tennison MB, Lawless ST, et al. Movement disorder after the withdrawal of fentanyl infusion. *J Pediatr* 1991;119:644-649.
43. Katz R, Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusion of fentanyl in critically ill children. *Crit Care Med* 1993;21:995-1000.
44. Katz R, Kelly W, His A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who received fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994;22:763-767.
45. Anand KJS, Arnold JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med* 1994;22:334-342.
46. Arnold JH, Truog RD, Rice SA. Prolonged administration of isoflurane to pediatrics patients during mechanical ventilation. *Anesth Analg* 1993;76:520-526.
47. Smith RA, Winter PM, Smith M, et al. Tolerance to and dependence on inhalational anesthetic agents. *Anesthesiology* 1979;50:505-509.
48. Spencer EM, Willatts SM, Prys-Roberts C. Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (> 24 hrs) isoflurane sedation in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1991;73:731-737.
49. Arnold JH, Truog RD, Molengraft JA. Tolerance to isoflurane during prolonged administration. *Anesthesiology* 1993;78:985-988.
50. Hughes J, Leach HJ, Choonara I. Hallucinations on withdrawal of isoflurane used as sedation. *Acta Paediatr* 1993;82:885-886.
51. Tobias JD. Subcutaneous administration of fentanyl and midazolam to prevent withdrawal following prolonged sedation in children. *Crit Care Med* 1999;27:2262-2265.
52. Miser AW, Davis DM, Hughes CS, et al: Continuous subcutaneous infusion of morphine in children with cancer. *Am J Dis Child* 1983;137:383-385.
53. Tobias JD, O'Connor TA. Subcutaneous administration of fentanyl for sedation during mechanical ventilation in an infant. *Am J Pain Manage* 1996;6:115-117.
54. Tobias JD. Outpatient therapy of iatrogenic opioid dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med* 1996;11:284-287.
55. Nathenson G, Golden GS, Litt IF. Diazepam in the management of the neonatal narcotic withdrawal syndrome. *Pediatrics* 1971;48:523-527.
56. Kaltenbach K, Finnegan LP. Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy, and developmental outcome. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986; 8:353-355.
57. Kron RE, Litt M, Eng D, et al. Neonatal narcotic abstinence: Effects of pharmacotherapeutic agents and maternal drug usage on nutritive sucking behavior. *J Pediatr* 1976;88:637-664.
58. Madden JD, Chappel JN, Zuspan F, et al: Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1989;127:199-201.
59. Kandall SR. Managing neonatal withdrawal. *Drug Therapy* 1976;6:47-59.
60. Cobrinik RW, Hood RTJ. The effect of maternal narcotic addiction on the newborn infant. *Pediatrics* 1959;24:288-293.
61. Gold MS, Redmond DER Jr, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet* 1978;ii:599-602.
62. Hoder EL, Leckman JF, Ehrenkranz R, et al. Clonidine in neonatal narcotic-abstinence syndrome. *N Engl J Med* 1981;305:1284-1285.
63. Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: Overview and implications for the treatment of anxiety. *Am J Med* 1988;84:1041-1052.
64. Finkel JC, Elrefai A. The use of dexmedetomidine to facilitate opioid and benzodiazepine detoxification in an infant. *Anesth Analg* 2004;98:1658-1659.
65. Maccioli GA. Dexmedetomidine to facilitate drug withdrawal. *Anesthesiology* 2003;98:575-577.
66. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998;26:947-956.
67. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2122-2132.
68. Celis RE, Besso CJ, Birchenall MA, de la Cal MA, Carrillo ER, Castorena AG, Cerasio D, Dueñas C, Gil F, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva* 2007;31:428-471.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper.
Unidad de Terapia Intensiva.
Fundación Clínica Médica Sur.