

**FORMACIÓN MÉDICA**

## Uso de metadona para el destete de sedación en paciente pediátrico

Ferreras Vega R (1), Ruiz Escobar A (2), Romero Layos M (1), Méndez Marín MD (1).

(1) H.U. 12 de Octubre, Madrid.

(2) H.U. Infanta Leonor, Madrid.

**Resumen**

Los opioides usados durante más de cinco días, para sedación en paciente pediátrico, deben ser retirados de forma progresiva con el objetivo de prevenir abstinencia. Para este propósito las pautas de retirada con metadona enteral son frecuentemente utilizadas. Sin embargo, la variabilidad de protocolos y la diferencia entre pacientes hacen que esta práctica no esté exenta de dificultades.

En este artículo intentamos dar respuesta o al menos sugerir pautas, para realizar esta práctica.

**Introducción**

La sedación es fundamental para el cuidado crítico, procedimientos diagnósticos o terapéuticos en el paciente pediátrico. La estrategia más usada de sedación en los cuidados intensivos pediátricos es la combinación de benzodiazepinas y opioides, añadiendo coadyuvantes si es necesario (clonidina o dexmedetomidina).

El uso prolongado de sedantes y analgésicos puede producir fenómenos de tolerancia y síntomas de abstinencia. Los opioides usados durante más de cinco días, para sedación en paciente pediátrico, deben ser retirados de forma progresiva con el objetivo de prevenir abstinencia.

Las pautas de retirada con metadona enteral son frecuentemente utilizadas con este propósito. No obstante, aunque esta práctica está generalizada, los estudios realizados aplican un amplio rango de criterios de inclusión y su estandarización es difícil.

Además, en el paciente pediátrico existe una dificultad añadida a la hora de realizar estudios experimentales; no es infrecuente el uso “fuera de guía” o dosificaciones que no siempre están basadas en datos farmacocinéticos o estudios farmacológicos.

Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia clínica de esta práctica.

**Discusión**

En la retirada de opioides, utilizados para la sedación durante el cuidado intensivo, es necesario evitar el síndrome de abstinencia. Aunque los pacientes pueden ser destetados de las infusiones de opioides a través de un descenso gradual de las mismas, una alternativa más conveniente para evitar el síndrome de abstinencia es la sustitución de los mismos por otros opioides (1).

Metadona debido a su vida media alta (19 h niños y 35 h adulto) y a su biodisponibilidad oral (75-100%),

permite la administración en intervalos amplios. Estas características, facilitan el cambio de pautas intravenosas (iv) a orales. La metadona puede administrarse cada 6 -12 h frente a las 3 -6 h de la morfina oral. Esto hace que las pautas de destete con metadona sean frecuentemente utilizadas en la población pediátrica. Sin embargo, existe variabilidad según la edad o el metabolismo (CP450) del paciente y puede alargar el intervalo QTc. (1).

Aunque influye la comorbilidad, los antecedentes de sedaciones prolongadas previas o la prescripción de opioides de forma crónica, parece razonable aceptar que infusiones de opiáceos superiores a cinco días deben ser discontinuadas progresivamente para evitar el síndrome de abstinencia (2).

Cuando la infusión de opioide ha sido menor a 5 días, ésta puede descenderse entre 10-15% de la dosis inicial cada 6-8h (3). Aunque, otros grupos de trabajo también realizan pautas de destete con metadona durante tres días (4).

La administración por vía enteral (oral, a través de sonda nasogástrica, gastrostomía...) debe ser utilizada siempre que sea posible ya que facilita el destete, sin embargo, los primeros estudios (5) iniciaban la administración de metadona parenteral como paso intermedio a la vía enteral.

Se han descrito 4 fases en el destete de opioides con metadona, tabla 1.

Fase	Descripción	Duración media (días)	Dosis media metadona(mg/kg/24h)
Solapamiento	Fase inicial. Coexiste infusión y metadona.	2	0.44
De carga	Para niveles concentración plasmática objetivo.	2	0.55
Mantenimiento	Dosis programadas y estables.	2.5	0.27
Descenso	Descenso constante de la dosis total.	11	No calculada.

Tabla 1. Extraída de artículo: Giby K, Vaillancourt R, Varughese N, Vadeboncoeur C, Pouliot A. Use of Methadone for Opioid

Weaning in Children: Prescribing Practices and Trends. Can J Hosp Pharm. 2014; 67(2): 149–156.

En cuanto a las variaciones según el paciente, la dosis de carga varía de forma inversa con la edad y el peso. La pauta de mantenimiento no está relacionada con estos factores. El sexo no parece tener influencia (1).

Para conocer la cantidad de metadona inicial, existen en la literatura varias opciones, como la dosificación directa por kilogramo (0.1-0.2 mg/kg, en función de los días que haya presentado la infusión de opioides) o la conversión del opioide infundido las 24 horas previas. Para el paso de fentanilo a metadona, la equivalencia varía entre 1:1-3 mg, y por ello la dosis total ideal, todavía está pendiente de confirmar. Se tiende a usar cifras más altas de conversión en función de los días de infusión previa. Esta dificultad en la estandarización de la dosis de conversión puede ser debida a la diferencia de respuesta de la metadona entre pacientes y a los fenómenos de tolerancia cruzada con fentanilo. En este sentido, Bowens en el año 2011 (6) publicó un estudio comparativo en el que se randomizaron 78 pacientes. Se dividieron en dos grupos con caracteres similares que fueron sedados en unidades de cuidados intensivos pediátricos con infusiones de fentanilo de más de 9 días. Uno con una pauta inicial de metadona de 0.1mg/kg/dosis (grupo de dosis baja, n: 34) y otro con una dosis inicial de 0.1 mg/kg/dosis multiplicado por la ratio de infusión de fentanilo en µg/kg/min (grupo dosis alta, n: 26). No se observaron diferencias en los que completaron exitosamente las pautas de descenso (56% vs 62%, p=0.79), ni en bolos de rescate (64.7 vs 50% p=0.5) entre los dos grupos. Pero se objetivó sobredosis de metadona en 1 paciente del grupo de dosis baja vs 4 en el grupo dosis alta (p=0.16). La conclusión sugiere que una

pauta inicial de 0.1 mg/kg puede ser válida para disminuir la sobredosis sin aumentar complicaciones. Pero también interpretaron que estas, no deben basarse exclusivamente en el peso sino que necesitan individualizarse en función de la respuesta del paciente a los opioides.

Otro estudio de cohortes prospectivo publicado en 2016 (7) refleja también, la dificultad para establecer una cifra óptima de conversión. Se analizaron 199 pacientes pediátricos que fueron destetados de infusiones de opioides con metadona. La media de conversión fue de 23.7 mg de morfina oral a 1 mg de metadona oral. El 57.8% (n: 115) de los pacientes no presentaron síntomas de abstinencia o sobredosis ni necesidad de incrementos en la dosis de metadona. El 41.7% presentó abstinencia o necesidad de bolos de rescate y solo en uno se describió sobredosis de metadona. Estos resultados sugieren que se utilizan pautas de conversión bajas comparadas con adultos (41.7% fueron subóptimas) pero no se encontró una asociación significativa entre la dosis inicial óptima de metadona o la duración de la pauta de destete con la disminución de la incidencia del síndrome de abstinencia.

En cuanto a la fase de solapamiento, la tendencia es finalizarla en menos de 48 h. En 2017, se realizó un estudio (8) de 42 pacientes comparando dos grupos de 21 pacientes. Uno recibió una pauta de conversión fentanilo 1: metadona 1:1 manteniendo la infusión iv de fentanilo más de 48h. El otro grupo con una pauta de conversión fentanilo 1: metadona 2.3, suspendiendo la infusión en menos de 48h. Esta última, asoció menos síndromes de abstinencia (puntuación WAT-1 a los 7 días: 2.5 vs 5,  $p=0.027$ ) y dosis de rescate (3 vs 12,  $p=0.003$ ). Sin embargo, estas diferencias también pueden ser debidas a pautas de conversión distintas: 2,3:1 vs 1.1:1 y la

distinta comorbilidad de los pacientes en una muestra no muy grande. Por ello sigue existiendo variabilidad a la hora de elegir el momento de la suspensión de la infusión de opioides, entre 24h (5) y 72h (6).

En el caso de otros opioides se usarían tablas de conversión (ejemplo: remifentanilo 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  = fentanilo 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ). (5)

A modo ilustrativo, ejemplificamos el destete de infusión de fentanilo a metadona enteral (8).

Niño de 10 kg está recibiendo una infusión iv de fentanilo de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . La dosis diaria total de fentanilo es de 1.2 mg / 24h.

\*Relación de conversión metadona: fentanilo, 25:1.

Cantidad diaria total de metadona enteral =  $2.5 \times 1.2 \text{ mg} / 24 \text{ h} = 3 \text{ mg} / 24 \text{ h}$  administrada en 2 dosis, 1.5 mg / 12 h. (En otros grupos de trabajo recomiendan que sea administrada en 4 tomas).

Después de la segunda dosis de metadona enteral, la infusión iv de fentanilo disminuye en un 50% a 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .

Con la tercera, la infusión iv de fentanilo se disminuye nuevamente en un 50% a 1.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .

Pauta extraída de: Srinivasan V, Pung P, O'Neill SP. Conversion from prolonged intravenous fentanyl infusion to enteral methadone in critically ill children. World J Clin Pediatr. 2017; 6(2): 110–117.

Tras la cuarta (48h), se interrumpe la infusión iv de fentanilo.

La suspensión de la infusión del opioide tras la cuarta dosis de metadona también aparece en otros trabajos, pero realizándose en un periodo de 24h (5).

El inicio de fase de solapamiento (en la que coexiste la infusión con el inicio de metadona) y la de mantenimiento se debe iniciar durante el periodo de ventilación mecánica invasiva. Empezando la fase de disminución tras extubación (1), aunque pueda dilatar el tiempo de tratamiento con metadona.

Una pauta inicial cada 6 h ayuda a la acumulación tisular y conseguir objetivos de concentración plasmática (4). Sin embargo, otros estudios proponen que una pauta de 6h debe ser cambiada a cada 8h tras las primeras 24h de terapia por el riesgo de acumulación (9).

Para realizar la fase de descenso, diversos artículos sugieren el caso-por-caso, la individualización (4). Aunque no son pocos los esfuerzos llevados a cabo para crear pautas estandarizadas, hay mucha variabilidad en los ensayos. Estos tienen en común que la duración de destete varía en función de lo que haya durado la infusión de opioides previa. Algunos estudios que realizan pautas de descenso distintas considerando si la infusión previa ha durado más de 10 días (4) y otros sitúan ese punto en 14 días (10).

Tomando el punto de corte en 5 y 10 días, se describen tres grupos en función del riesgo de presentar un síndrome de abstinencia:

- Bajo riesgo: si infusión previa menor de 5 días
- Riesgo moderado (50%): 5-9 días
- Alto riesgo (100%): mayor a 10 días.

Un metanálisis (11) llevado a cabo en 2.017, concluye que no hay evidencia para recomendar una estrategia particular de destete de opioides con metadona. A pesar de ello, la aplicación de protocolos es una de las armas para evitar complicaciones (4) (5), así como la integración de farmacólogos en el equipo.

El comienzo de la fase en los protocolos estandarizados suele instaurarse entre las 24 y 48h siguientes al inicio de metadona. Esto contrasta con los resultados del análisis de Giby (1) y las 4 fases descritas en la tabla -1. La explicación puede ser debida a que en algunos análisis se excluyen los pacientes con complicaciones o en ventilación mecánica invasiva.

La duración de esta fase de descenso depende del tiempo previo de la infusión de opioide. Hay descritos protocolos, donde está fase dura entre  $5 \pm 2$  días (periodos de destete cortos),  $10 \pm 2$  días (medios) y  $15 \pm 2$  días periodos de destete (largos). Sin embargo, otros factores como la patología de los pacientes y la aparición de síntomas de abstinencia van a dilatar los tiempos objetivos (4).

Los pacientes que siguieron un protocolo se destetaban más rápido que los no protocolizados, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa en pacientes con infusión de opioides previa mayor a 14 días (tabla 2).

	Pacientes no protocolizados	Pacientes protocolizados	Valor de p
Media de días de destete y rango	20 (9-31)	9 (5-10)	p<0.001
Infusión de opioides previa 7-14 días	21.5 (14-31)	5 (5-7)	p<0.001
Infusión >14 días	14.5 (9-20)	10 (9-10)	No significativa

Tabla 2: extraída de Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using

methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1(2):119–23.

La estrategia más usada es el descenso fijo (10 o 20% de la dosis inicial) cada 24h o 48h dependiendo del tiempo de infusión previo. El punto de corte para escoger hacerlo cada 48h varía entre los trabajos consultados (10 o 14 días) (10).

Ejemplo: paciente de 15 kg con metadona oral (1mg/6h) e infusión de opioides previa mayor a 14 días. Descenso del 20% de la dosis inicial de metadona cada 48 h (pautas de destete medio:  $10 \pm 2$  días).

Día 1 de la fase de descenso: 0.8 mg/6h,

Día 3: 0.6 mg/6h.

Día 5: tras reducción pasamos pauta a cada 8h, 0.6mg/8h (1.6mg/24h).

Día 7: tras reducción ampliamos a cada 12h 0.6 mg/12 h.

Día 9: tras reducción ampliamos a cada 24h, 0.3mg/24h

Día 11: suspender.

Las pautas de destete prolongadas ( $15 \pm 2$  días) pueden ser mucho más largas en función del tratamiento recibido y las características del paciente.

Estos periodos también difieren según los grupos de trabajo. En “University of Minnesota Amplatz Children’s Hospital Opiate Weaning Guideline”, el objetivo es destetar en un periodo de 18 días a los neonatos y entre 10 y 13 días al resto de pacientes, en base, al riesgo de desarrollar abstinencia.

Durante cualquier reducción de la dosis de opioides es necesario el despistaje del síndrome de abstinencia. Sin prevención, ocurre en el 100% de

pacientes con más de 9 días de infusión de fentanilo y del 50% si son más de 5 días (2). La clínica asociada más frecuente varía entre agitación, ansiedad, tensión muscular, insomnio, diarrea, fiebre, sudoración y taquipnea.

El gold estándar para su identificación es el uso de escalas como SOS (Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale) y WAT-1 (Withdrawal Assessment Tool-1). Esta última sirve para valorar la abstinencia a opioides y/o benzodiacepinas en pacientes entre 0-18 años sometidos a ventilación mecánica invasiva. Un valor mayor a 3 detecta abstinencia con una sensibilidad de 0.87 y especificidad de 0.88. Se recomienda realizarla dos veces al día hasta 72 horas desde la última dosis de metadona.

Aunque hay estudios que sugieren que el equipo de enfermería tiene preferencia por el uso de WAT-1, ambas escalas son comparables (12). Una puntuación WAT-1 Score  $<1$  durante más de 48 h puede indicar un destete más rápido.

Si aparecen los síntomas durante el destete, existen distintas estrategias y opciones a considerar, los protocolos tienen en común el uso de medicación de rescate. Puede requerirse un opioide de acción rápida, sobre todo si se encuentra en situación de solapamiento. Una opción es la administración de bolos extras de metadona (0.1 mg/Kg). Si se precisan dos o más en 24 horas, tenemos un síndrome de abstinencia agudo.

En estos casos el uso de agentes coadyuvantes (hidrato de cloral, clonidina) han sido empleados de forma clásica para el destete de opioides. La clonidina oral a dosis de  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$  ha demostrado utilidad (3). Si el paciente ya se encontraba con clonidina, esta se puede aumentar a  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$  (13). En

cualquier caso, se debe seguir, posteriormente, una pauta de destete de clonidina.

Regresar a la pauta previa al descenso es otra medida a considerar, así como disminuir el ritmo de destete, si el paciente se desteta en tiempo de 5 días o con descensos de 20%, ampliación del intervalo de destete a 10 días o descenso del ritmo a 10% (13).

Ante cualquier cambio en la actitud es necesario reevaluar síndrome de abstinencia con la escala elegida. Si esta muestra una puntuación no sugestiva de abstinencia, se puede dejar estable la dosis con los cambios durante 24 h y tras ese periodo continuar plan de descenso.

\*Nótese que en la mayor parte de los casos los opioides, benzodiacepinas y coadyuvantes (dexmedetomidina, clonidina) son destetados en la misma etapa. En esta revisión nos centramos en el destete exclusivo de metadona.

## Conclusiones

Cuando la infusión de opioides supera los 5 días son necesarias pautas de destete progresivo para evitar el síndrome de abstinencia. El fármaco más usado es la metadona por sus propiedades farmacológicas (biodisponibilidad y vida media).

Existen 4 fases en el proceso de destete (solapamiento, carga mantenimiento y descenso). En la de solapamiento coexisten la infusión de opioide con el inicio de la pauta de metadona y se debe realizar durante el periodo de ventilación mecánica invasiva. Para la conversión de fentanilo a metadona la equivalencia usada varía entre 1: 1-3 (mg). El objetivo es sustituir completamente la infusión de opioides por metadona en menos de 48h y si es posible vía enteral. Aunque, la

aplicación de protocolos es útil para evitar complicaciones, no se recomienda una estrategia particular de descenso por lo que se debe individualizar cada caso. Esta se realiza con disminuciones constantes y progresivas, evaluando en todo momento la aparición de síntomas de abstinencia. Para ello, la aplicación de escalas (SOS, WAT-1...) es el método más extendido en la población pediátrica. La duración de la fase de descenso es mayor en función de la duración del tratamiento previo con opioides. Es necesario tratar los síntomas de abstinencia. Si precisa de dos dosis de rescate se trata de un síndrome de abstinencia agudo y la clonidina oral puede ayudar a tratarlo.

## Bibliografía

- Giby K, Vaillancourt R, Varughese N, Vadeboncoeur C, Pouliot A. Use of methadone for opioid weaning in children: prescribing practices and trends. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(2):149–56. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))
- Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. Vol. 22, *Critical Care Medicine.* 1994. p. 763–7. ([PubMed](#))
- Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28(6):2122–32. ([PubMed](#))
- Steineck KJ, Skoglund AK, Carlson MK, Gupta S. Evaluation of a pharmacist-managed methadone taper\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(3):206–10. ([PubMed](#))
- Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit*

Care Med. 2000; 1(2):119–23. ([PubMed](#))

- Bowens CD, Thompson JA, Thompson MT, Breitzka RL, Thompson DG, Sheeran PW. A trial of methadone tapering schedules in pediatric intensive care unit patients exposed to prolonged sedative infusions. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):504–11. ([PubMed](#))
- Fife A, Postier A, Flood A, Friedrichsdorf SJ. Methadone conversion in infants and children: Retrospective cohort study of 199 pediatric inpatients. *J Opioid Manag.* 2016;12(2):123-30. ([PubMed](#))
- Srinivasan V, Pung P, O'Neill SP. Conversion from prolonged intravenous fentanyl infusion to enteral methadone in critically ill children. *World J Clin Pediatr.* 2017; 6(2): 110–117. ([HTML](#)) ([PDF](#))
- Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19(4):13–24. ([PubMed](#))
- Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and Withdrawal From Prolonged Opioid Use in Critically Ill Children. *Pediatrics.* 2010; 125(5):e1208–25. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([PDF](#))
- Dervan LA, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(3):228-39. ([PubMed](#))
- Iyer D, Schooler K. Wat-1 vs SOS a comparison of tools to measure sedation withdrawal in the ICU. *Critical Care Medicine.* 2013; 41(12):457-58.
- Basker S, Singh G, Jacob R. Clonidine In Paediatrics – A Review. *Indian J Anaesth.* 2009; 53(3): 270–80. ([PubMed](#)) ([HTML](#))

## Lecturas y protocolos recomendados

<https://www.starship.org.nz/for-health-professionals/starship-clinical-guidelines/w/weaning-of-opioids-and-benzodiazepines/>

[University of Minnesota Amplatz Children's Hospital Opiate Weaning Guideline](#)

[University of Minnesota Amplatz Children's Hospital Opiate Weaning Guideline \(Appendix\)](#)

---

### Correspondencia al autor

*Rubén Ferreras Vega*  
[rubenferrerasvega@hotmail.com](mailto:rubenferrerasvega@hotmail.com)  
 FEA. Anestesia y Reanimación pediátrica.  
 Hospital 12 de Octubre. Madrid.

---

Aceptado para el blog en noviembre de 2018.

