Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

ACTUALIZACIÓN SOBRE UTILIZACIÓN Y SEGURIDAD DE SEDANTES Y ANALGÉSICOS EN NEONATOLOGÍA

Dr. Roberto Ortiz Movilla. Abril 2016.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguroneo-sen

Dolor: *Experiencia* ***emocional y sensorial desagradable,*** *asociada a una lesión tisular real o posible.*

Stress: ***Tensión*** *provocada por situaciones agobiantes que originan reaciones psicosomáticas o transtornos psicológicos a veces graves.*

The Washington Post

Surgery Without Anesthesia: Can Preemies Feel Pain?

The New York Times

Infants' Sense of Pain Is Recognized, Finally

By PHILIP M. BOFFEY
Published: November 24, 1987

LEAD: Newborns do feel pain.

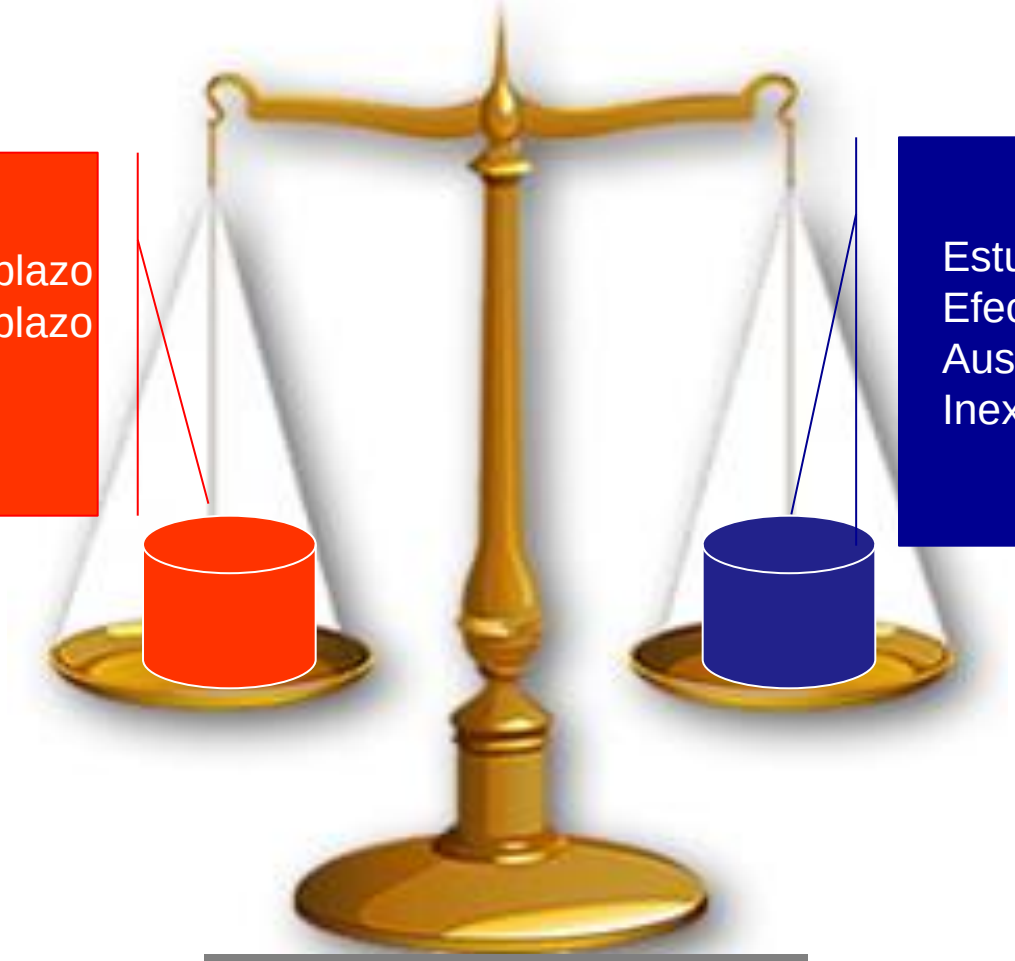
Jeffrey Lawson, 1985

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGIA SENeo

seguroneo-sen

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Alteraciones a corto plazo
Alteraciones a largo plazo
Deber ético



Estudios animales
Efectos secundarios
Ausencia estudios
Inexperiencia uso

INDICACIONES

EFECTOS DEL DOLOR

- ***A corto plazo:***

Fisiológicas
Aumento de frecuencia cardíaca
Cambios en la frecuencia respiratoria
Aumento de la presión intracraneal, hemorragia intraventricular
Fluctuaciones en la tensión arterial
Cambios de coloración
Aumento del consumo de oxígeno
Disminución de la saturación de oxígeno
Disminución del tono vagal
Disminución del flujo sanguíneo periférico
Sudoración palmar
Náuseas, vómitos, midriasis

Bioquímicas
Aumento del cortisol
Aumento de adrenalina y noradrenalina
Aumento de GH
Disminución de prolactina
Disminución de insulina-Hiperglucemia
Catabolismo proteico-Lipólisis
Conducta
Aumento de gestos faciales (muecas, aleteo nasal, etc)
Llanto
Aumento de movimientos corporales
Cambios bruscos de comportamiento
Alteración del ciclo sueño-vigilia

De Newborn Infant Nurs Rev 2001; 1: 88

EFECTOS DEL DOLOR

- ***A largo plazo (dolor):***
  - Alteraciones en el **comportamiento** relacionado con el dolor (somatización)
  - Alteraciones en el **procesamiento** del dolor (hiperalgesia, alodinia)
  - Alteraciones en la **respuesta** a futuros estímulos dolorosos (memoria del dolor)
  - Posible **aumento de dolores** recurrentes o crónicos en la vida adulta.

Walker et al. Clin Perinatol, 2013.
Beggs. Can J Psychiatry, 2015.

EFECTOS DEL DOLOR

- ***A largo plazo (neurodesarrollo):***
  - Peores resultados en tests cognitivos y motores.
  - Menor crecimiento.
  - Menor maduración de sustancia blanca y gris.

Grunau et al. Pain, 2009.
Vinall et al. Pain, 2012.
Brummelte et al. Ann Neurol, 2012.
Walker et al. Clin Perinatol, 2013.
Beggs. Can J Psychiatry, 2015.

EFECTOS DEL DOLOR

Neonatal Pain and Developmental Outcomes in Children Born Preterm

A Systematic Review

(*Clin J Pain* 2015;31:355–362)

Beatriz O. Valeri, MSc, Liisa Holsti, PhD,† and Maria B.M. Linhares, PhD**

TABLE 1. Early Development Outcomes of Preterm Infants: Studies Classified by the Phase of Assessment and the Types of Developmental Outcome (n = 5)

Neonatal Pain Assessment		Early Development Outcomes			
Pain Measurement	**Age at Pain Assessment**	**Type of Outcome**	**Measurement**	**Age at Developmental Assessment**	**References**
Number of skin-breaking procedures*	From birth to term-equivalent age	Postnatal growth and weight percentiles	Weight and head circumference	At birth, 32 wk PCA, and 40 wk PCA	Vinall et al[33]
Infant Pain Management Index	Chronological age range 52 to 55 d	Neurobehavior	NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS)	35 to 43 wk PCA	Montirosso et al[31]
Biobehavioral reactivity to pain	Postnatal age > 24 h	Cortical activation	NIRS during venipuncture procedure	25-42 h after birth	Bartocci et al[32]
Number of skin-breaking procedures*	From birth to discharge or term-equivalent age	Brain development	White and gray matter MRI, DTI, and MRSI	After birth, and at term-equivalent age	Brummelte et al[34]
Number of skin-breaking procedures*	From birth to discharge or term-equivalent age	Corticospinal tract (voluntary motor pathway)	MRI, DTI	at 32 wk PMA and 40 wk PMA	Zwicker et al[35]

*From birth to discharge or term-equivalent age, adjusted for clinical confounders.

DTI indicates diffusion tensor imaging; HR, heart rate; MRI, magnetic resonance imaging; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; NIRS, near infrared spectroscopy; PCA, postconceptional age; PMA, postmenstrual age; SaO_2, oxygen saturation; Wks, weeks.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGIA SENeo

seguroneo-sen

EFECTOS DEL DOLOR

Neonatal Pain and Developmental Outcomes in Children Born Preterm

A Systematic Review (*Clin J Pain* 2015;31:355–362)

Beatriz O. Valeri, MSc, Liisa Holsti, PhD,† and Maria B.M. Linhares, PhD**

TABLE 2. Later Development Outcomes of Children Born Preterm: Studies Classified by the Phase of Assessment and the Types of Developmental Outcome (n = 8)

Neonatal Pain Assessment		Later Development Outcomes			
Pain Measurement	**Age at Pain Assessment**	**Type of Outcome**	**Measurement**	**Age at Follow-up**	**References**
Number of skin-breaking procedures*	From birth to term (39 wk and 6 d)	Cognitive and motor development	BSID-II	8 and 18 m CCA	Grunau et al[36]
Biobehavioral Reactivity-Recovery (NFCS; SWS; ECG)	At 32 wk PCA	Motor development	MAI; BSID-II	4 and 8 m CCA	Grunau et al[38]
Number of skin-breaking procedures*	From birth to term (39 wk and 6 d)	Cognitive development	Toy exploration session scored from videotape	8 m CCA	Tu et al[37]
Number of skin-breaking procedures*	From birth to term-equivalent age	Cognitive and behavior	BSID-II; CBCL	18 m CCA	Vinall et al[41]
Number of pain-related and distress-related medical and care procedures	From birth to discharge from NICU (mean = 25 d)	Temperament	IBQ-R; ECBQ	12 and 24 m CCA	Voig et al[40]
Biobehavioral Reactivity-Recovery (NFCS; SWS; ECG)	Mean = 4 d CA	Temperament	ECBQ	25.9 m CCA (mean)	Klein et al[39]
Number of skin-breaking procedures*	From birth to term-equivalent age	Functional cortical activity	MEG; WISC-IV; Beery Perception Subscore†	7.7 y (mean)	Doesburg et al[42]
Number of skin-breaking procedures*	From birth to term-equivalent age	Cortical thickness	MRI; Laplacian streamlines method	7.8 y (mean)	Ranger et al[43]

*From birth to discharge or term-equivalent age, adjusted for clinical confounders.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguneo-sen

¿QUE CAUSA DOLOR EN UN NEONATO?

- Tres categorías de dolor.
  - Dolor agudo o fisiológico (procedimientos diagnósticos o terapéuticos (daño tisular)
  - Cirugía o inflamación localizada.
  - Dolor prolongado (enfermedades graves, NEC o meningitis)

Table 1
Epidemiology of procedural pain in infants in intensive care

Number of Painful Procedures	Period of Time	Total Percentage that Were Needle Punctures (%)	
60.8 per patient	Total stay	70.0	Barker & Rutter,[3] 1995
2–10 per day	First 7 d	90.0	Johnston et al,[4] 1997
14 per day	First 14 d	15.6	Simons et al,[5] 2003
12–16 per day	First 14 d	25.6	Carbajal et al,[1] 2008

McNair et al. Clin Perinatol, 2013

INFRATRATAMIENTO DEL DOLOR EN UCIN

- En la mayoría de los estudios existe un porcentaje bajo de recién nacidos que reciben analgesia en las Unidades Neonatales
- Variables asociadas a uso

- **Ventilación invasiva, score de Crib >3,** existencia de **guías de evaluación del dolor** y de un **líder de dolor.**
  Ávila-Álvarez et al. An Pediatr (Barc), 2015.

- Variables asociadas a no uso

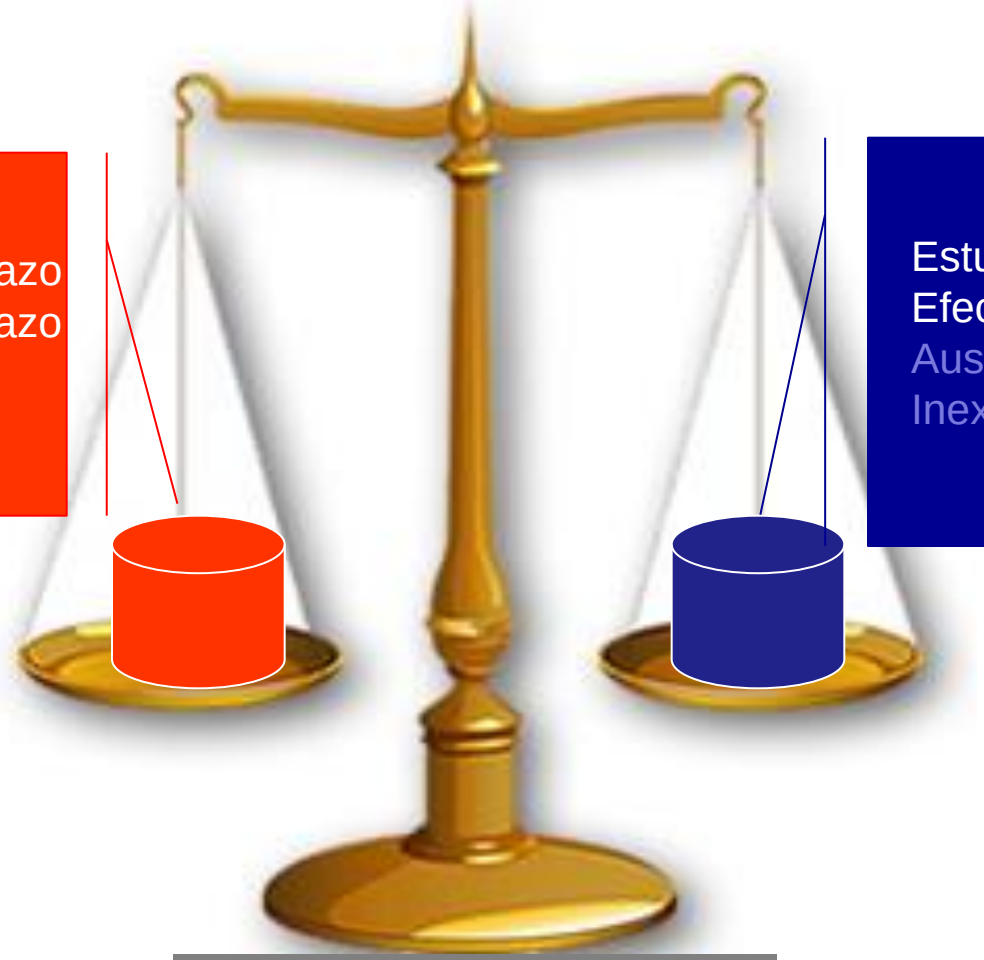
- **Niños prematuros. Niños con riego neurológico.**
  Ávila-Álvarez et al. An Pediatr (Barc), 2015. Stevens et al. Pain, 2003

INFRATRATAMIENTO DEL DOLOR EN UCIN

- **Posibles razones para negar que un recién nacido siente dolor:**
  - No se reconoce que los recién nacidos **perciben** el dolor.
  - No se reconoce que los **procedimientos** utilizados **producen** dolor.
  - Incapacidad del niño de **expresar** su dolor.
  - Miedo a los **efectos secundarios** de los fármacos analgésicos.
  - Miedo a la **dependencia** de ciertos fármacos analgésicos (opioides).
  - Atención médica focalizada exclusivamente a la **resolución de otros problemas clínicos.**

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Alteraciones a corto plazo
Alteraciones a largo plazo
Deber ético



Estudios animales
Efectos secundarios
Ausencia estudios
Inexperiencia uso

INDICACIONES

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguroneo-sen

ANESTESIA Y NEURODESARROLLO

- **Estudios en primates:**
  - Aumento de apoptosis en monos expuestos a ketamina en fases finales de gestación o primeros días de vida. *Slikker et al. Toxicol Sci , 2007.*
  - Cambios en el neurodesarrollo. Dificultades en el aprendizaje. *Pauler et al. Neurotoxicol Teratol, 2011.*
  - Efectos similares con isofluorano (en diferentes regiones del cerebro) *Brambrink et al. Anesthesiology, 2010.*

ANESTESIA Y NEURODESARROLLO

- **Estudios en primates:**
  - Cambios en la arborización y morfología de las espinas dendríticas con propofol, ketamina, y halogenados. *Briner et al. Anesthesiology, 2010 .*
  - Cambios en el citoesqueleto neuronal.

    Lemkuil et al. Anesthesiology ,2011.
  - Alteración en la neurogénesis. Alteración en la función mitocondrial.
    Sánchez et al. Anesthesiology, 2011.
- **Estudios en ratones:**
  - Supresión de neurogénesis y aumento de neuroapoptosis (estimulación receptores GABA)
    Young et al. British Journal of Pharmacology, 2005

ANESTESIA Y NEURODESARROLLO

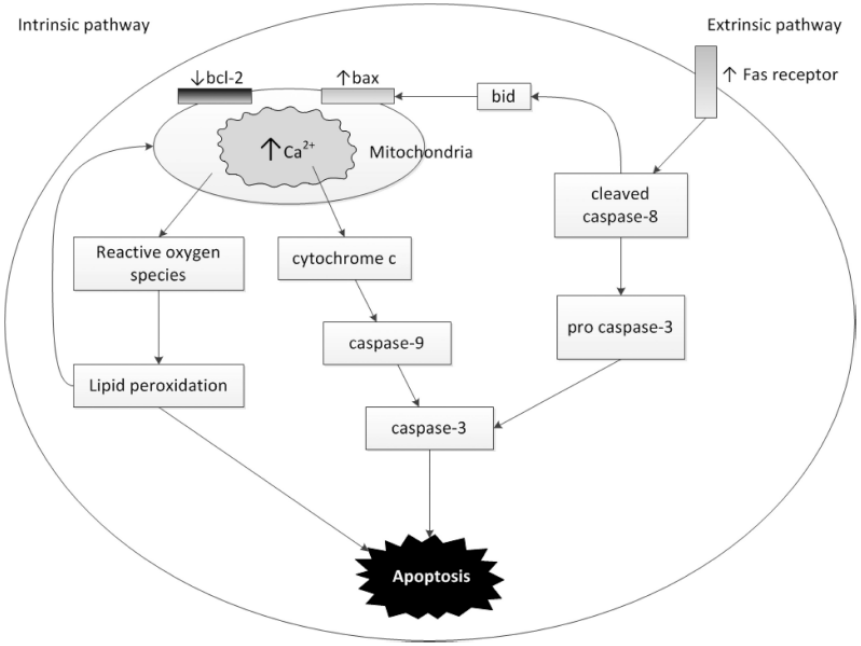
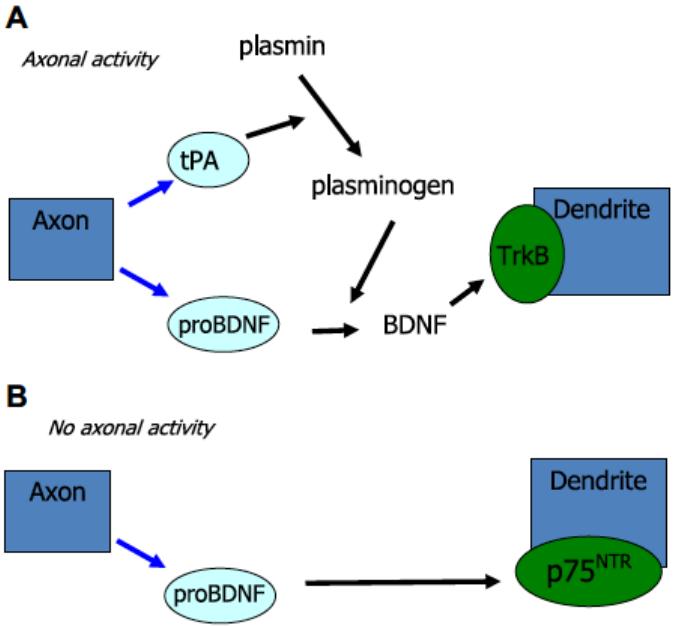


Figure 1.
Intrinsic and extrinsic apoptotic pathways



Agonismo GABA
Antagonismo NMDA

McPherson et al. Clin Perinatol, 2014

Davidson et al. Clin Perinatol, 2014

SENeo SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA

seguroneo-sen

ANALGESIA, SEDACIÓN Y NEURODESARROLLO

- **Analgésicos opioides:**
  - Exposición crónica durante la gestación causa apoptosis y déficits de aprendizaje en ratas. *Wang et al.Neuroscience 2009.*
  - Exposición crónica a morfina en periodo neonatal empeora el normal neurodesarrollo en ratas. *Boaseng et al. Neonatology 2009.*
  - Alteración en la arquitectura dendrítica y la densidad neuronal. Apoptosis en microglía. *Hamer et al. Neurotoxicology 1989. Hu et al. Nerurophamacology 2002.*
  - Disminución en la división celular en el hipocampo: déficits de comportamiento en adultos. *Traudt et al. J Neurosci Res 2012.*

ANALGESIA, SEDACIÓN Y NEURODESARROLLO

McPherson et al. Clin Perinatol, 2014

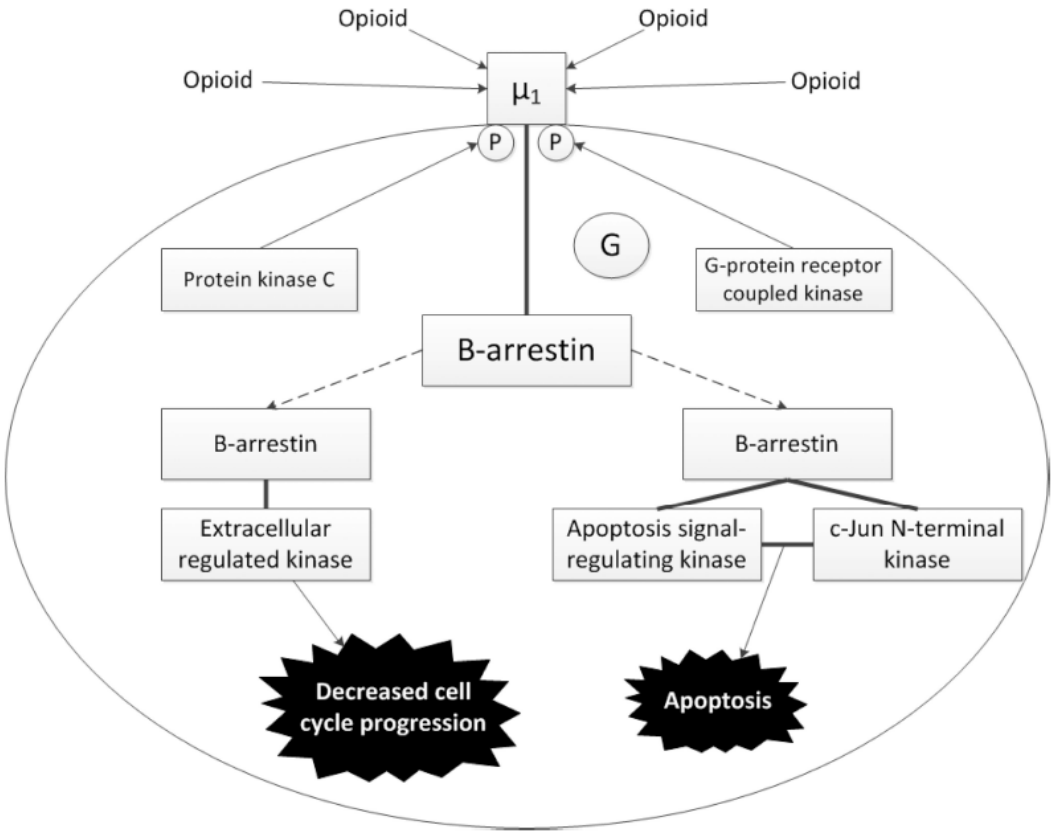


Figure 3.
Potential mechanisms of opioid-induced anti-proliferative and apoptotic effects.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguroneo-sen

ANALGESIA, SEDACIÓN Y NEURODESARROLLO

- **Difícil traslación** de datos a humanos.
  - Edad de la exposición.
  - Dosis.
  - Duración de la exposición.
  - Plasticidad.
  - Modificación de efectos del entorno.
  - Traslación de los efectos del comportamiento.
  - Condiciones experimentales. Monitorización.
  - Papel de la estimulación quirúrgica.

Davidson et al. Clin Perinatol, 2013.

ANALGESIA, ANESTESIA Y NEURODESARROLLO

- **Estudio de cohortes con anestésicos.**
  - Mayores dificultades de aprendizaje, y problemas de comportamiento en niños que requirieron cirugía en periodo neonatal.
  - Multiples factores de confusión (condiciones coexistentes, prematuridad, inestabilidad hemodinámica y metabólica, stress por la propia cirugía,…) *Davidson et al. Clin Perinatol , 2013.*
  - Estudios contradictorios con respecto a morfina.

OPIOIDES Y NEURODESARROLLO

- No diferencias en neurodesarrollo cognitivo, motor, ni función tiroidea cuando se comparaban niños que habían recibido morfina o placebo (5 años de vida) *McGregor et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998.*
- **NEOPAIN**: no diferencias en resultados en scores neuropsicológicos a los 5-7 años de vida (morfina vs placebo). Menor peso-perímetro cefálico en grupo de morfina. Peor comportamiento social y neuroadaptativo. *Ferguson et al. Neurotoxicol Teratol, 2012.*
- Menor CI a los 5 años de edad. Peores resultados en test visuales. *De Graaf et al. Pain, 2011.*
  - Mejores resultados en función ejecutiva a los 8-9 años de edad ¿dosis más bajas? *De Graaf et al. Pain, 2013.*
- **EPIPAGE**. No diferencia en desarrollo neurológico a los 5 años entre pacientes (<33 semanas) que requirieron sedación u opioides durante más de 7 días vs grupo control. *Rozé et al. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008.*

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguroneo-sen

INDICACIONES DE ANALGESIA EN UCIN

TODAS.

DAD DE EVALUAR, PR
LOR DE LOS RECIÉN

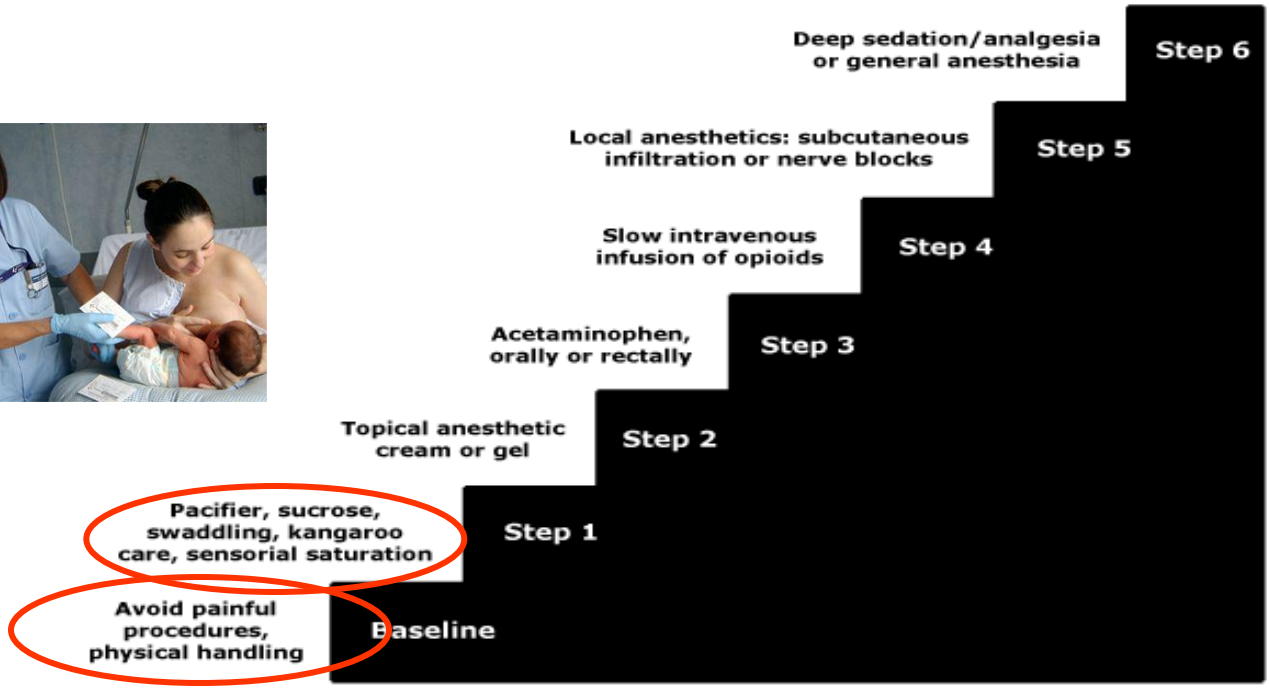
dence-based group fo
2001

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguroneo-sen

INDICACIONES DE ANALGESIA EN UCIN

Proposed steps for neonatal analgesia



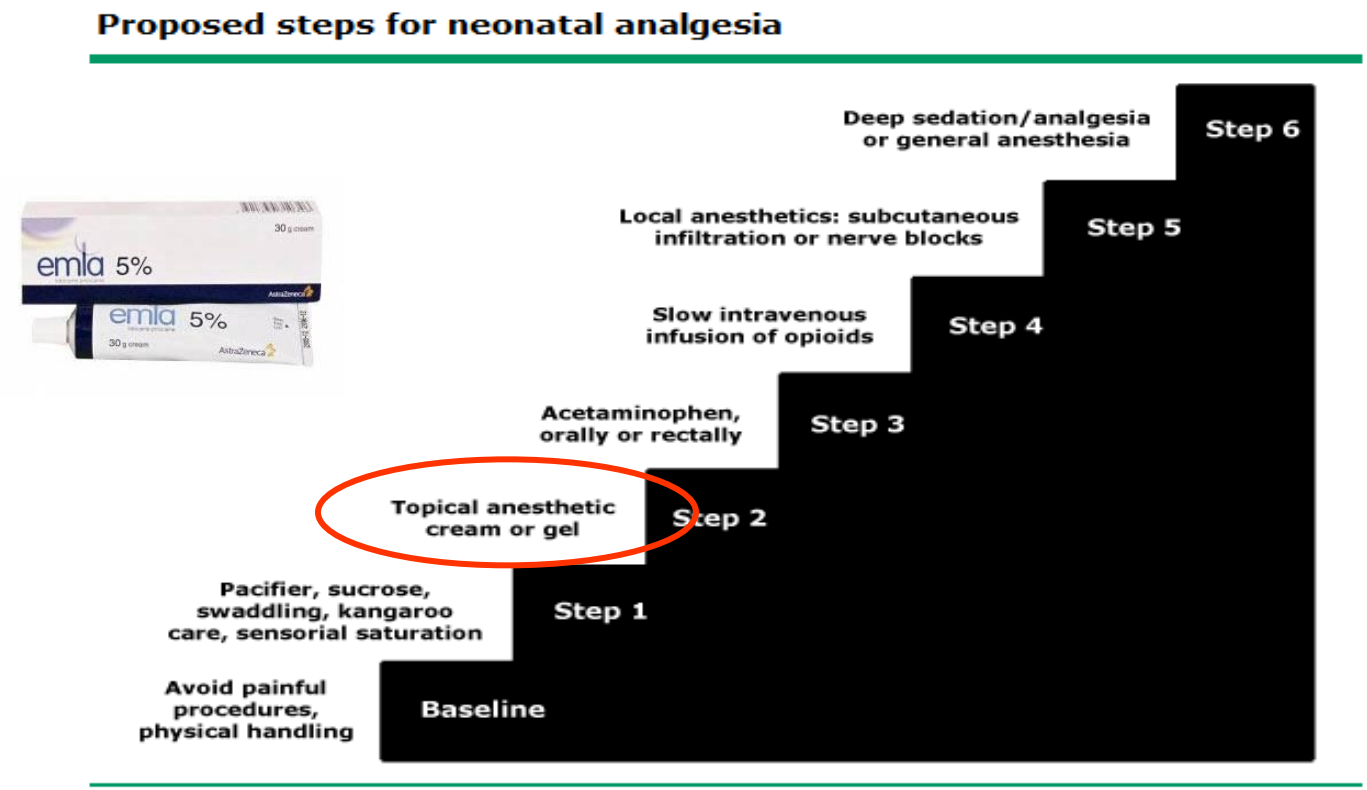
Anand et al. Uptodate, 2015

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

UpToDate

seguroneo-sen

INDICACIONES DE ANALGESIA EN UCIN



Anand et al. Uptodate, 2015

SENeo SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA

UpToDate

seguroneo-sen

ANESTÉSICOS TÓPICOS CREMA EMLA

- Eutectic Mixture of Local Anesthetics. Lidocaína y Prilocaína al 5 %
  - 0,5 – 1 g aplicado 30-60 minutos antes del procedimiento.
  - Demostrada su utilidad en circuncisión. No demostrada su utilidad en punción de talón con lanceta (vasoconstricción de prilocaína)
  - Útil en venopunción, punción lumbar, colocación de vías venosas.

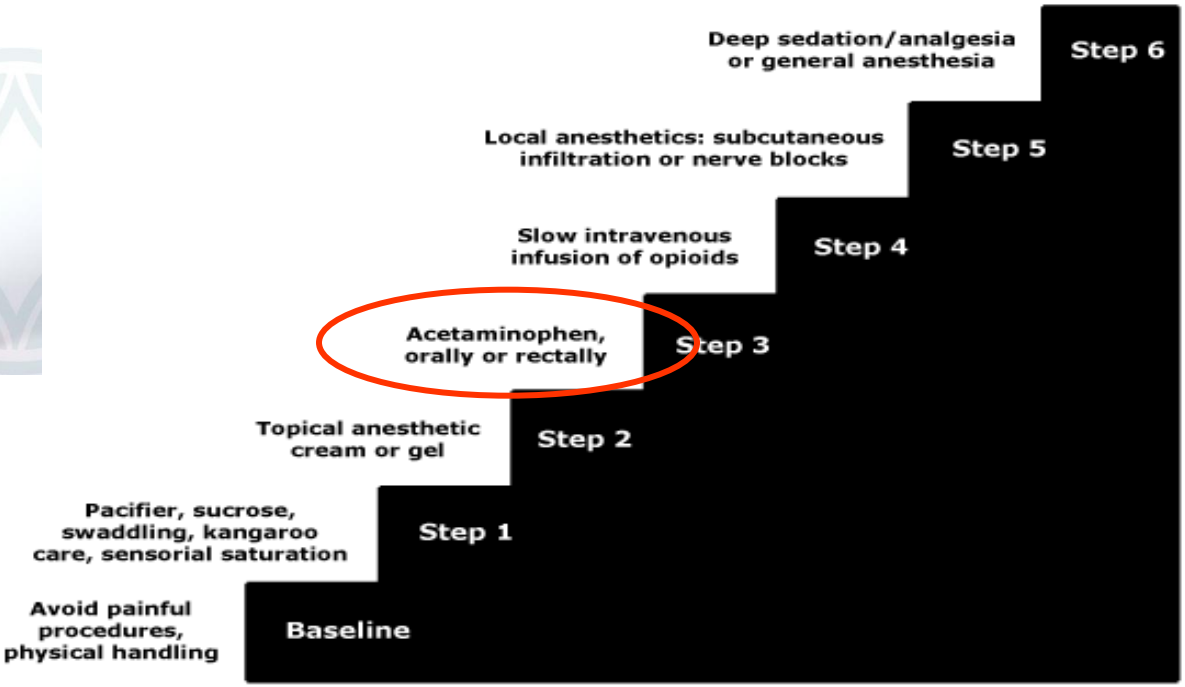
Taddio A et al. Pediatrics, 1998.
Kaur et al. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003.
Gradin e tal. Pediatrics, 2002.

ANESTÉSICOS TÓPICOS. SEGURIDAD.

- **EFECTOS SECUNDARIOS:**
  - **Metahemoglobinemia.** Raro, excepcional. Pocos casos descritos, casi todos con dosis altas y administración repetida.
  - Blanqueamiento o enrojecimiento de piel.
  - Uso en prematuros: eficaz y seguro en venopunciones. *Biran et al. Pediatrics, 2011. Hui-Chen et al. J Trop Pediatr, 2013.*
- **OTROS ANESTÉSICOS LOCALES:**
  - LIDOCAÍNA (0,5-1%). No usar con vasoconstricción.
    - Posible papel de nuevas formulaciones: tetracaína 4% o lidocaína liposomal 4%

INDICACIONES DE ANALGESIA EN UCIN

Proposed steps for neonatal analgesia



Anand et al. Uptodate, 2015

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

UpToDate

seguroneo-sen

ANALGESICOS NO OPIOIDES. PARACETAMOL

- Manejo de **dolor leve o moderado,** secundario a procedimientos o post-operatorio.
  - Inhibición COX central, inhibidor recaptación cannabinoides endógenos, mejora de vías descendentes serotoninérgicas. *Walker et al. Pediatric Anesthesia, 2013*
  - Aclaramiento más lento en recién nacidos. **Dosis orales menos frecuentes.**
    - 10-12-15 mg/kg cada 6-8 horas, y 20-25 mg/kg cuando se administra rectalmente.
    - Dosis máximas: 60 mg/kg/día en mayores de 32 semanas, y 40 mg/kg/día en menores de 32 s.
  - Utilización i.v. Menos estudiado. Dosis de carga: 20 mg/kg.
    - 10 mg/kg/dosis/6-8 h en términos.
    - 7,5 mg/kg/dosis/8 horas en pretérminos.

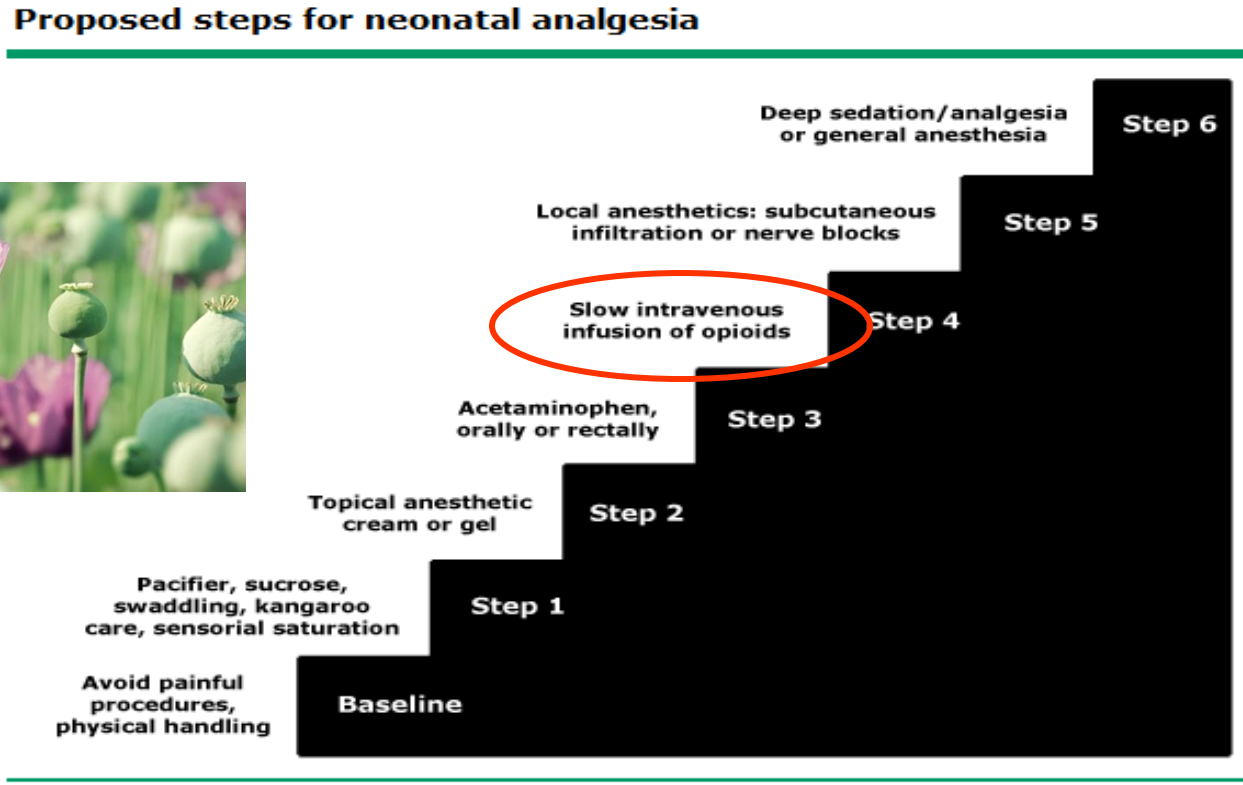
PARACETAMOL. EFICACIA.

- Eficacia: no adecuado como fármaco único para dolor secundario a procedimientos (punción de talón o examen de fondo de ojo).
  Ohlson et al. Cochrane Database Sys Rev. 2015
- Administrado después de un parto distócico (ventosa, fórceps) no es efectivo y puede incrementar la respuesta a posteriores eventos dolorosos (uso preventivo/rectal)
  Ohlson et al. Cochrane Database Sys Rev. 2015
- **Útil** en el manejo del dolor secundario a cirugía mayor (abdominal o torácica) **para reducir la dosis acumulativa de opiáceos**. *Ceelie et al. Jama 2013*

PARACETAMOL. SEGURIDAD.

- **Posibilidad sobredosificación (confusión entre milígramos y mililitros): fallo hepático.**
- Alteraciones en función cognitiva y respuesta analgésica y ansiolítica en ratones cuando se administra en primeros días de vida. *Viberg et al. Toxicol Sci, 2014.*
- Relación con asma y enfermedades alérgicas en infancia *Beasley et al. Lancet, 2008.*
- Aumento de autismo/trastornos del espectro autista debido a exposición prenatal o perinatal. *Bauer et al. Environ Health, 2013.*
- Posibilidad de hipotensión y bradicardia (leve). No hipotermia. *Allegaert et al. European J Clin Pharmacol, 2010.*

INDICACIONES DE ANALGESIA EN UCIN



Anand et al. Uptodate, 2015

UpToDate

SENeo SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA

seguroneo-sen

ANALGESICOS OPIOIDES

Table 1
Opioids

Drug	Advantages	Disadvantages
Morphine	Potent pain relief Better ventilator synchrony Sedation Hypnosis Muscle relaxation Inexpensive	Respiratory depression Arterial hypotension Constipation, nausea Urinary retention Central nervous system depression Tolerance, dependence Long-term outcomes not studied Prolonged ventilator use
Fentanyl	Fast acting Less hypotension	Respiratory depression Short half-life Quick tolerance and dependence Chest wall rigidity Inadequately studied
Remifentanil	Fast acting Degraded in the plasma Unaffected by liver metabolism	—

Hall et al. Clin Perinatol, 2014

ANALGESICOS OPIOIDES

- Morfina y fentanilo: opioides más utilizados para analgesia.
  - Tanto en infusión continua como intemitente. Papel de fentanilo y remifentanilo en procedimientos de corta duración
- Dolor postoperatorio o por procedimiento.
  - Seguros y efectivos para reducir el dolor postoperatorio. *Van Dijk et al. Pain, 2002.*
  - Posible papel en asfixia. Menos lesión en RMN de niños tratados con opioides vs no tratados. *Orsini et al. Pediatr Res, 2005*
- Uso en niños ventilados:
  - **¡No se pierdan la próxima sesión!**

OTROS FÁRMACOS HIPNÓTICOS-SEDANTES

- **BENZODIACEPINAS**
  - No analgesia. Intensa sedación. No utilización de rutina en niños por debajo de las 32 s. EG. *Ng et al. Cochrane Database Syst Rev, 2012.*
- **KETAMINA**
  - Anestesia disociativa. Intensa sedación y amnesia. Mejora la función hemodinámica. Broncodilatador. Aumento de presión intracraneal. *Anand et al. Anesthesiology, 2004.*
- **PROPOFOL**
  - Anestésico de acción rápida inicio rápido, vida media corta.
  - Variabilidad individual de aclaramiento en periodo neonatal. Posible *síndrome de infusión por propofol* (dosis elevadas, perfusión mantenida).
    - Útil en intubación. *Ghanta et al. Pediatrics, 2007.*

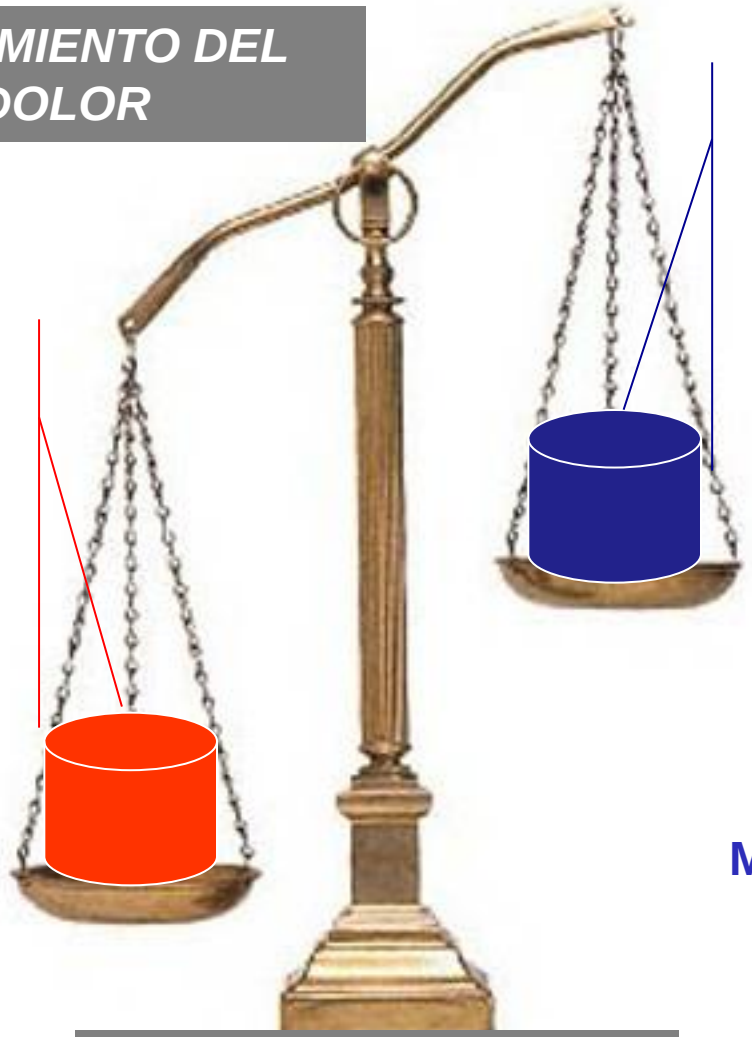
OTROS FÁRMACOS.

- **DEXMEDETOMIDINA**
  - Agonista receptores alfa-2 adrenérgicos. Sedativo y analgésico, con depresión respiratoria mínima.
    - Efecto neuroprotector en roedores. *Paris et al. Anesth Analg 2006.*
  - Estudios limitados en recién nacidos. Menos duración de ventilación mecánica, menos necesidad de sedación y de tiempo para alcanzar alimentación enteral comparado con fentanilo. *O'Mara et al. J Pediatr Pharmacol Ther, 2012.*
    - Posibles efectores secundarios: bradicardia, convulsiones. *Anand et al. Uptodate, 2015.*

CONCLUSIONES

- **Uso juicioso** de analgesia y sedación. Balance estricto de beneficios y riesgos. Manejo **escalonado** de fármacos.
- **Cuidado de otros factores** (estado hemodinámico, respiratorio,…)
- **Buen arsenal terapéutico, aunque mejorable.**
- Papel fundamental de **conductas preventivas, cuidados no farmacológicos y protocolos** del manejo del dolor en UCIN.

TRATAMIENTO DEL DOLOR



Estudios animales
Efectos secundarios
Ausencia estudios
Inexperiencia uso

Alteraciones a corto plazo
Alteraciones a largo plazo
Deber ético

MUCHAS GRACIAS

INDICACIONES

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA SENeo

seguroneo-sen