



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DEL DOLOR EN NEONATOS**

Autora: Inés García González

Directora: Elena Castro Fernández

Santander, Junio 2015

Agradecimientos

A mi directora de TFG, la Prof. Elena Castro por proponerme este trabajo, por su apoyo y confianza, por su capacidad para guiar mis ideas, así como por haberme facilitado los medios suficientes para llevarlo a cabo.

Al Dr. Emilio Pariente por sus sugerencias y, sobre todo, por estimular mis ganas de aprender y trabajar.

A las Dras. Maria José Estévez y Ana Remesal, que me introdujeron en la pediatría, por sus observaciones, orientación y ayuda.

Y, por supuesto, a mi familia por su apoyo incondicional.

Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Fisiología del dolor.....	4
a. Vía ascendente	
b. Vía descendente	
4. Procedimientos dolorosos habituales en neonatología.....	7
5. Consecuencias del dolor.....	9
6. Escalas del dolor en Neonatología.....	10
7. Fármacos analgésicos utilizados en el neonato.....	12
a. Farmacocinética.....	12
i. Absorción	
ii. Distribución	
iii. Metabolismo y excreción renal	
b. Estrategia terapéutica y vías de administración.....	14
c. Opioides.....	15
i. Mecanismo de acción	
ii. Farmacocinética	
iii. Reacciones adversas	
d. Paracetamol.....	17
i. Mecanismo de acción	
ii. Farmacocinética	
iii. Reacciones adversas	
e. Antiinflamatorios no esteroideos.....	18
i. Mecanismo de acción	
ii. Farmacocinética	
iii. Reacciones adversas	
iv. AINEs en neonatos	
f. Anestésicos locales.....	20
i. Mecanismo de acción	
ii. Reacciones adversas	
iii. Posología	
iv. EMLA®	
g. Anestésicos generales.....	23
i. Ketamina	
ii. Propofol	
h. Coadyuvantes.....	24
i. Benzodiacepinas	
1. Midazolam	
2. Diazepam	
3. Lorazepam	
ii. Barbitúricos	
1. Fenobarbital	
8. Medidas no farmacológicas.....	28
9. Conclusiones.....	29
10. Bibliografía.....	30

Resumen

En el día a día de la unidad neonatal, los pacientes se ven sometidos a una media de 10-14 procedimientos dolorosos. El tratamiento del dolor en las unidades de neonatología es un tema controvertido dado que se debe encontrar un equilibrio entre las posibles consecuencias a corto y largo plazo que produce el dolor y las probables reacciones adversas que pueden producirse por el uso de fármacos. Es importante un trabajo integrado entre todos los profesionales de estas unidades para identificar los casos en los que el uso de fármacos sea necesario. En este trabajo nos centraremos en los diferentes medicamentos que, según diferentes estudios, son habitualmente usados en el tratamiento o prevención del dolor en los recién nacidos; si bien es cierto que, por razones éticas, aún son necesarios muchos más estudios para definir la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos en este grupo de pacientes, y por lo tanto la dosis y los intervalos de administración adecuados.

Abstract

Every day on a neonatal unit, patients are subjected to an average of 10 to 14 painful procedures. Pain treatment on neonatal units is a controversial issue since a balance must be found between the possible pain short- and long-term consequences and the presumably side effects that may be associate with the use of analgesic drugs. It is important an integrated approach for the professionals within these units to identify those cases in which the use of drugs is needed. In this paper, we will focus on the different drugs that, according to various studies, are commonly used on pain treatment or pain prevention in newborns; however, for ethical reasons, more studies are still needed to define the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these drugs in this group of patients, and therefore determine their appropriate dose and administration intervals.

Palabras Clave

Revisión. Neonatos. Manejo del dolor. Opioides. Paracetamol. AINEs.

Key Words

Review. Neonate. Pain management. Opioids. Paracetamol. NSAIDs.

Introducción

El dolor es una sensación desagradable en la que intervienen tanto elementos objetivos como subjetivos. La objetividad del dolor viene determinada por la transmisión del mismo a nivel de la estimulación de los nociceptores, que envían sus impulsos a través de vías específicas de la sensibilidad. Y la subjetiva, debida a la percepción del mismo, pues un mismo estímulo puede percibirse de forma diferente en relación a la situación emocional. Éste se traduce como la alarma que produce el organismo para indicar que está expuesto a peligro, a una lesión presente o potencial. Esta señal provoca la activación de una serie de mecanismos que limitarán los daños y harán frente al estrés.

La sensación dolorosa sólo se produce cuando la persona está consciente. Por ello, la anestesia general suprime el dolor. Además, las emociones tienen su papel en el dolor, y el lóbulo límbico es el encargado de controlarlas.

El dolor se ha definido por la *International Association for the Study of Pain* (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño”. ([Merskey et al., 1979](#)).

Habitualmente, la clasificación del dolor distingue entre dolor agudo y crónico.

El **dolor agudo** dura menos de 6 meses y remite al desaparecer la causa subyacente. Generalmente es la forma que tiene el organismo de dar la señal de alarma, y tiene un papel protector.

El dolor que se origina en la piel se suele localizar sin problema. El de origen osteoarticular es sordo y mal localizado, mientras que, el dolor visceral es vago, profundo y acompañado de sintomatología autonómica.

El **dolor crónico** es aquel que dura más de 6 meses aunque hayan desaparecido las causas subyacentes.

Dentro del dolor crónico distinguimos varias formas. El *dolor agudo recurrente*, que consiste en episodios repetidos con periodicidad a lo largo de la vida del paciente. El *dolor crónico maligno*, causado por un tumor, que genera un dolor continuo. El *dolor crónico no maligno*, que es continuo pero la causa subyacente no es una neoplasia. El dolor neuropático se genera por una lesión en el sistema nervioso, no habiendo lesión tisular asociada.

La percepción del dolor en neonatos ha sido siempre un tema controvertido, pues hay quien cree que perciben menos el dolor o lo toleran mejor debido a su inmadurez biológica. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que esto no es cierto, dado que el sistema nervioso del recién nacido está plenamente desarrollado y, en consecuencia, puede sufrir dolor. ([Axelin y Salanterä, 2008](#)).

A día de hoy es bien sabido que un niño puede sentir y referir el dolor desde etapas muy tempranas de la vida. Hay evidencia de que las vías del dolor están desarrolladas antes de nacer, y que los niños con dolor mantenido en el tiempo

desarrollan con más frecuencia alteraciones del comportamiento, aislamiento social y bajo rendimiento escolar ([Scherman et al., 2014](#)).

En las unidades de neonatología los recién nacidos son expuestos a un gran número de procedimientos dolorosos. Muchos estudios han demostrado que el no tratar el dolor en éstos tiene como consecuencia efectos adversos en el desarrollo neurológico y comportamental del niño ([Lago et al., 2009](#); [Ranger y Grunau, 2014](#)).

Aunque en los últimos años se ha mejorado el manejo del dolor en el recién nacido, todavía no se ha logrado establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados. Un estudio realizado por [Ozawa y Yokoo en 2013](#) mostró que más del 60% de las unidades de neonatología usan escalas del dolor, y que menos de un 20% siguen un protocolo en dicha unidad.

El inconveniente principal que existe con respecto a este tema es la falta de información disponible sobre el uso de fármacos en neonatos, pues prácticamente todos los fármacos han sido probados sólo en adultos y, como sabemos, un niño no es sólo un adulto pequeño. Además, existen inconvenientes adicionales como es la incapacidad del recién nacido para expresar el malestar, por lo que debemos intuir cuándo debe ser tratado ese posible dolor.

Fisiología del dolor

Las vías nerviosas se componen de cadenas neuronales, entre las que se encuentran las estaciones sinápticas, donde los impulsos son modificados. El número de sinapsis y la longitud de sus axones están relacionados con la precisión en el funcionamiento de esa vía, lo que influye también en los fenómenos de divergencia y convergencia de señales, de tal manera que la precisión es mayor cuanto menor número de sinapsis haya, más largos sean los axones y menor sea la divergencia ([Ojeda e Icardo, 2004](#)).

La vía somatoestésica está formada por un receptor, tres neuronas en serie que alcanzan el área cortical.

En la fisiología del dolor es importante distinguir entre las vías ascendentes, que son aquéllas que perciben el dolor; y las descendentes, que lo controlan.

Vía ascendente

La recepción del dolor se lleva a cabo por el sistema aferente o ascendente, comenzando en la periferia con las terminaciones neuronales, que transmiten la información a través del axón hasta el asta posterior medular. Es aquí donde se establece la sinapsis con la segunda neurona, que proyecta desde la médula espinal a la corteza, a través de la vía espinotalámica, donde la señal es percibida como dolor.

El receptor se encarga de recoger la información del medio para convertirla en un impulso nervioso. Para que se genere un potencial de acción se debe producir la despolarización hasta su nivel umbral.

Los receptores pueden llegar a adaptarse al estímulo. Es decir, que el nivel umbral se eleva cuando el estímulo se mantiene durante un determinado tiempo.

Existen diferentes receptores del dolor o nociceptores: ([Ojeda e Icardo, 2004](#)).

- **Terminaciones nerviosas libres:** son receptores polimodales, es decir, detectan cambios químicos, térmicos y mecánicos simultáneamente.
- Terminaciones nerviosas encapsuladas (mecanorreceptores):
 - **Corpúsculos de Meissner:** se encuentran en la piel, predominando en los pulpejos de los dedos.
 - **Corpúsculos de Pacini:** se sitúan en tejido subcutáneo, periostio, articulaciones, tendones, fascias y peritoneo.
 - **Terminaciones de Ruffini:** se encuentran en la dermis, tejido celular subcutáneo y otros tejidos conjuntivos.
 - **Órganos tendinosos de Golgi:** situados en las uniones miotendinosas.
- **Terminaciones asociadas a pelos:** localizados en la vecindad de los folículos pilosos, rodeándolos. Son mecanorreceptores que se estimulan con la deformación rápida del pelo.

El receptor forma parte de la rama periférica de la primera neurona, cuyo soma se encuentra en un ganglio sensitivo, ya sea espinal o craneal. La neurona tiene forma de T, de manera que la rama central se dirige al SNC; si es espinal, penetra en la médula por la raíz posterior del nervio, mientras que lo hace por el origen aparente del nervio craneal si penetra en el tronco del encéfalo.

Las fibras que conducen el dolor pueden ser mielínicas o amielínicas, y se diferencian 2 tipos en función de su velocidad de conducción: rápido y lento, que van por diferentes vías. Las fibras A- δ son mielínicas y conducen a una velocidad de alrededor de 20 m/s, mientras que las C son amielínicas, transmisoras del dolor lento (aproximadamente 2 m/s).

Por lo general, las fibras A- δ se relacionan con nociceptores que responden a estímulos mecánicos peligrosamente intensos, o a mecanotérmicos. Sin embargo, las fibras C suelen asociarse con los nociceptores polimodales, respondiendo a estímulos térmicos, mecánicos y químicos.

El soma de la segunda neurona se sitúa en el asta posterior de la médula espinal, en el núcleo gelatinoso de Rolando.

A nivel de la comisura gris, la gran mayoría de las fibras se decusan (alrededor del 90%), pasando a formar parte del cordón anterolateral del lado contrario, el tracto espinotalámico lateral.

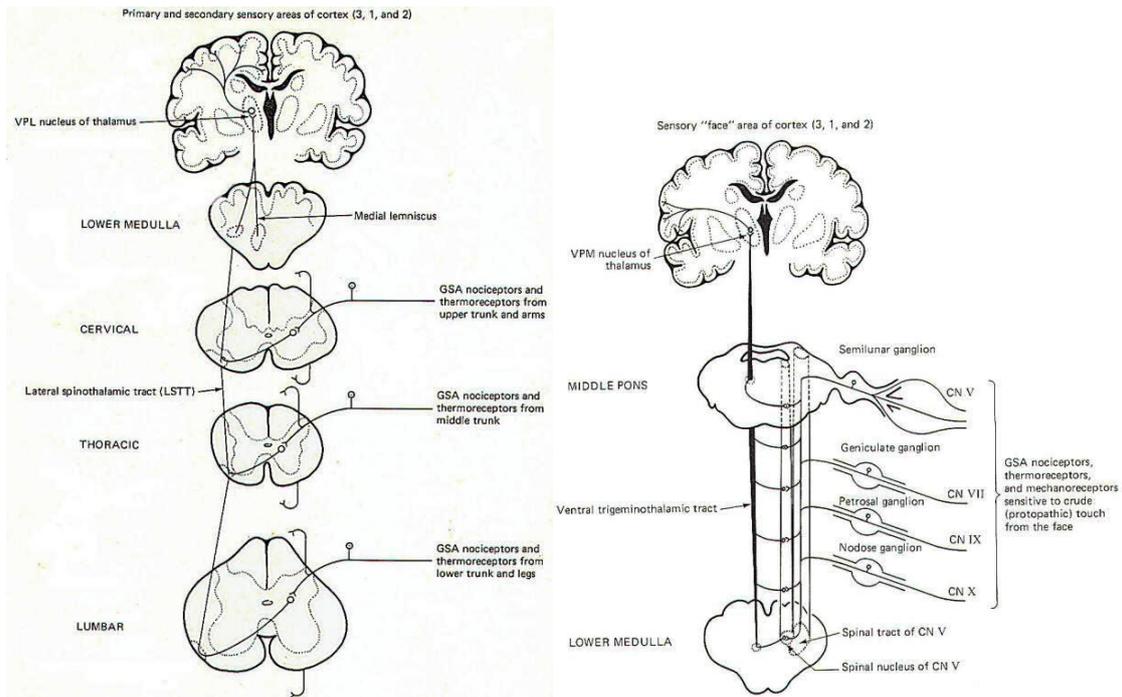
Las fibras presentan una distribución somatotópica: cuanto más inferior es su origen, más superficial y posterior será su posición dentro del cordón medular.

En el bulbo, se sitúan en la porción lateral del tegmento, justo por detrás del núcleo olivar inferior. En el puente y el mesencéfalo, forma parte del lemnisco medial, en su parte externa.

Las fibras de dolor rápido inervan el núcleo ventral posterolateral del tálamo; mientras que las del dolor lento se dirigen a los núcleos intralaminares del tálamo.

El soma de esta última neurona en el camino hacia la corteza se sitúa en el tálamo, como ya hemos dicho (núcleo ventral posterolateral y núcleos intralaminares). Su axón se dirige, a través del brazo posterior de la cápsula interna, hacia las áreas corticales S_{mi} y S_{mII}, y las áreas 5 y 7 de Brodmann (tras el giro postcentral).

Cabe añadir que algunas neuronas se proyectan al sistema límbico, lo que explica el componente emocional del dolor.

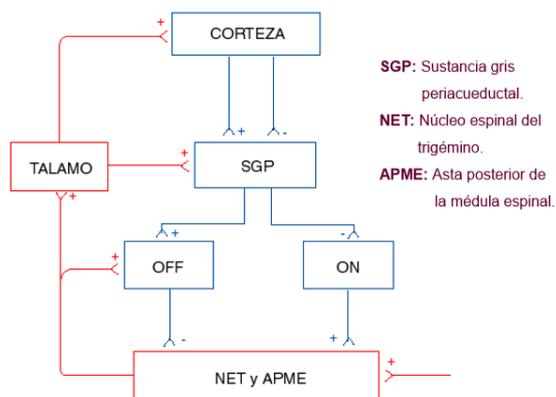


Fuente: <http://www.humanneurophysiology.com/sensorypathways.htm>

Vía descendente

El sistema eferente o descendente regula la transmisión del dolor que se proyecta a la médula espinal, y actúa en tres niveles diferentes: cortical, mesencefálico y bulbar. En él predominan neuronas y terminaciones opioides, aunque también están presentes terminaciones serotoninérgicas, sustancia P, noradrenalina, etc. Todas ellas desembocan en el asta posterior de la médula espinal. La activación de estos sistemas, principalmente en la sustancia gris periacueductal, genera una acción inhibitoria sobre la transmisión nociceptiva (sistema *off*), a la vez que inhibe un sistema bulbar excitador (sistema *on*). De esta manera, se potencia la acción descendente inhibitoria sobre las astas posteriores de la médula ([Serrano-Atero et al., 2002](#)).

El control inhibitorio está menos desarrollado en prematuros, lo que les hace percibir el dolor más intensamente que los recién nacidos a término ([Gallegos-Martínez y Salazar-Judrez, 2010](#)).



Fuente: http://www.grunenthal.com.ec/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=69100179

Procedimientos dolorosos habituales en neonatología

En las unidades de neonatología los recién nacidos están sometidos a numerosas intervenciones o manipulaciones dolorosas. Los procedimientos más habituales incluyen:

1. **Extracción de sangre** (mismas medidas que en punción del talón):
 - a. Sangre capilar: permite obtener hematocrito, glucemia, determinaciones de electrolitos.
 - b. Muestras sanguíneas de catéteres: generalmente catéteres en la arteria umbilical (no doloroso) o en la arteria radial. Usado para los estudios de gases sanguíneos.
 - c. Sangre venosa: útil para los estudios de bioquímica sanguínea, hemocultivos, y otros. Se obtiene de la vena antecubital, yugular externa o safena.
2. **Canalización de vías:** las vías se pueden poner en la mano, pero es frecuente la toma de la vía en el cuero cabelludo, los pies o el tobillo. La transluminación puede contribuir a identificar una vena, disminuyendo el tiempo que se invierte en colocar la vía siendo, por tanto, el intervalo doloroso más corto. Para canalización epicutáneos realizar medidas de contención, administración de sacarosa, paracetamol. Nunca midazolam.
3. **Punción del talón:** lo más habitual es recurrir a chupete, medidas de contención o administrar 2 mL de solución de sacarosa al 2%.
4. **Aspiración traqueobronquial:** medidas de contención.
5. **Intubación endotraqueal:** puede ser oral o nasal. Al ser más compleja por la actividad del paciente, a veces se recomienda el uso de sedantes o relajantes musculares y así facilitar la intubación. Generalmente se administra una asociación de atropina, barbitúrico u opiáceo y un agente curarizante. La intubación traqueal sin sedación ni analgesia sólo está admitida en la sala de partos o en situaciones de riesgo vital, sin disponibilidad de acceso intravenoso ([Kumar et al., 2010](#)).
6. **Presión positiva continua nasal de la vía aérea:** es un método no invasivo. Se recurre a medidas para evitar la lesión de tabique nasal, el flujo siempre humidificado y caliente, cambios de interfase y en zonas de presión, colocación de almohadillado.
7. **Lavado broncoalveolar:** para llevarlo a cabo se requiere sedación, anestesia o analgesia.
8. **Examen de fondo de ojo:** se administra colirio anestésico (oxibuprocaina), justo antes de iniciar la exploración y paracetamol.
9. **Neumotórax:** ante tal situación, el tratamiento incluye punción, aspiración y drenaje, para lo cual es necesario el uso previo de un anestésico local (lidocaína 1%) y analgesia con fentanilo.
10. **Punción vesical:** para la obtención de orina destinada a cultivo. Se usa una jeringa de 5-10mL de capacidad junto con una aguja de calibre 22-23G. Suele guiarse con ecografía. Se usa anestesia local que se administra 30 minutos antes del procedimiento.
11. **Punción lumbar:** se usa una aguja raquídea de calibre 22-24G con estilete (fiador) que se introduce entre L4 y L5, en dirección hacia el ombligo. Una vez dentro del canal raquídeo se toman 2-3 tubos con 0'5-1'0 mL de LCR. Analgesia con paracetamol.

12. **Paracentesis abdominal:** para su realización, se debe administrar previamente un anestésico local como lidocaína al 1% por vía subcutánea ([Vento y Moro, 2003](#)).

Cuando el procedimiento a realizar es agresivo, se tiende al uso de fármacos analgésicos, siempre en sinergia con las medidas no farmacológicas.

Principales procedimientos dolorosos en neonatos:	Prevención del dolor
1. Diagnósticos <ul style="list-style-type: none"> a. Punción arterial b. Punción venosa c. Punción del talón d. Punción lumbar 	<ul style="list-style-type: none"> a. EMLA®, sacarosa, contención b. EMLA®, sacarosa, contención c. Sacarosa/glucosa d. Sacarosa, EMLA®, lidocaína subcutánea
2. Terapéuticos <ul style="list-style-type: none"> a. Catéter central o periférico b. Vía periférica c. Intubación endotraqueal d. Aspirado bronquial o traqueal e. Drenaje pleural o toracostomía f. Cambio de apósitos g. Sondaje nasogástrico h. Sondaje vesical i. Sutura o retirada de puntos 	<ul style="list-style-type: none"> a. Opioides/EMLA® b. Sacarosa/opioides/EMLA® c. Opioides + sedantes. Considerar relajantes musculares. d. Sacarosa, técnicas táctiles y/o posicionamiento.
3. Quirúrgicos	

Tomada de ([Narbona et al., 2008](#))

*La crema EMLA® no está incluida en la ficha técnica para neonatos.

Los procedimientos agudos que se realizan con mayor frecuencia en las unidades neonatales son la punción de talón y la intubación endotraqueal ([Carbajal et al., 2008](#)).

Las causas de dolor crónico más habituales son la ventilación asistida, la cirugía y los cólicos, para los que también hay que determinar una pauta analgésica adecuada ([Axelin y Salanterä, 2008](#)).

Consecuencias del dolor

A corto plazo el dolor conlleva a una situación de estrés, generado por la puesta en marcha del sistema nervioso simpático. También se elevan en sangre cortisol, adrenalina y noradrenalina ([Pölkii et al., 2014](#)). En la tabla se recogen las diferentes respuestas a un dolor agudo ([Narbona et al., 2008](#)).

RESPUESTAS FISIOLÓGICAS	RESPUESTAS BIOQUÍMICAS	RESPUESTAS CONDUCTUALES
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la frecuencia cardíaca • Aumento de la frecuencia respiratoria • Aumento de la presión intracraneal • Aumento de la presión arterial • Desaturación de oxígeno • Náuseas y vómitos • Midriasis • Disminución del flujo sanguíneo periférico 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipermetabolismo • Hiper cortisolismo • Hiperproducción de adrenalina • Hipoprolactinemia • Hipoinsulinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Llanto • Insomnio • Agitación

Tabla tomada de ([Narbona et al., 2008](#)).

En cuanto al efecto del dolor sobre los recién nacidos, algunos estudios sugieren que un dolor agudo en los primeros días de vida puede generar una respuesta exagerada frente a futuros estímulos dolorosos. Además, se ha asociado a un fenómeno de muerte neuronal excitatoria mediada por receptores NMDA ([Narbona et al., 2008](#)).

Si el dolor se mantiene de manera crónica, puede generar una depresión del sistema inmune y, como consecuencia, aumento de la susceptibilidad a infecciones ([Narbona et al., 2008](#)).

Escalas del dolor en neonatología

Los métodos que permiten identificar el dolor en el neonato incluyen las observaciones de su comportamiento físico y las medidas fisiológicas. Dentro del primer grupo, la escala para evaluar el dolor neonatal es la NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*), basada en la expresión facial, lloro, patrón respiratorio posición de brazos y piernas y el estado de excitación.

Con respecto a la expresión fisiológica, el dolor produce estrés como respuesta, por lo que se producen cambios hormonales y cardiorrespiratorios, como hemos visto en la tabla anterior. Sin embargo, todas estas medidas fisiológicas son inespecíficas y difíciles de usar en el día a día ([Henneberg y Nilson, 2007](#)).

La escala más usada hoy en día en las unidades de neonatología es la COMFORT score dado que puede ser aplicada tanto a los casos de dolor agudo como a los crónicos ([Gallegos-Martínez y Salazar-Judrez, 2010](#); [Narbona et al., 2008](#)). Ésta considera 8 ítems:

- Vigilancia
- Agitación
- Respuesta respiratoria / llanto
- Movimiento físico
- Presión arterial
- Ritmo cardíaco
- Tono muscular
- Tensión facial

Cada uno de ellos es puntuado entre 1 y 5 tras observar durante 2 minutos al recién nacido. De esta manera el valor total está comprendido entre 8 y 40. Se considera que una puntuación de 17 o superior en un paciente requiere un ajuste en la analgesia. Por lo general, se recomienda medir el dolor cada 4-6 horas siempre que se lleve a cabo un procedimiento o estímulo presuntamente doloroso.

Un artículo publicado en 2014 por Martins ([Martins et al., 2014](#)) determina que no se puede escoger una única escala como la mejor, dado que muchas de ellas están diseñadas para casos concretos, como pueden ser recién nacidos pretérmino, estímulos dolorosos específicos e, incluso, en relación al ambiente en el que se encuentra el recién nacido. Por ello, es lícito usar cualquiera de las escalas según el paciente que tengamos delante, siempre y cuando esté validada. En esta revisión se determinó que existen al menos 29 escalas fiables que, en la siguiente tabla, están clasificadas en función del tipo de dolor en que pueden usarse y de la edad del niño.

	DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO	DOLOR AGUDO Y CRÓNICO
Nacidos a término	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Neonatal Pain Analyzer- ABC analyzer</i> 		
Nacidos pretérmino	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP)</i> ▪ <i>Pain Assessment in Neonates (PAIN)</i> ▪ <i>Pain Assessment Scale for Preterm Infants (PASPI)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Liverpool Infant Distress Score (LIDS)</i> 	
Neonatos (a término y pretérmino)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>ABC Pain Scale</i> ▪ <i>Douleur Aigue du Nouveau-Né (DAN)</i> ▪ <i>Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né (EDIN)</i> ▪ <i>Infant Body Coding System (IBCS)</i> ▪ <i>Bernese Pain-Scale for Neonates (BPSN)</i> ▪ <i>Scale for use in Newborns (SUN)</i> ▪ <i>Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)</i> ▪ <i>Nepean Neonatal Intensive Care Unitl Pain Assessment Tool (NNICUPAT)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Distress Scale for Ventilated Newborn Infants (DSVNI)</i> ▪ <i>Crying, requires, oxygen, increased vital signs, expressions and sleepless (CRIES)</i> ▪ <i>Neonatal-Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS)</i> ▪ <i>Pain Assessment Tool (PAT)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Neonatal Facial Coding System (NFCS)</i> ▪ <i>Premature Infant Pain Profile (PIPP)</i>
Niños de todas las edades		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Children's and Infant's Postoperative Pain Scale (CHIPPS)</i> ▪ <i>Nursing Assessment of Pain Intensity (NAPI)</i> ▪ <i>Riley Infant Pain Scale (RIPS)</i> ▪ <i>Multidimensional Assessment Pain Scale (MAPS)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Faces Legs Activity Cry Consolability Pain Scale (FLACC)</i> ▪ <i>Visual Analog Scale (VAS)</i> ▪ <i>COMFORT</i> ▪ <i>Adapted COMFORT Scale (COMFORT-B)</i>

Fármacos analgésicos utilizados en el neonato

Por lo general, con respecto al uso de fármacos en las unidades de neonatología, se tiende a ser poco intervencionista; habitualmente, los fármacos están reservados para anestesia más que para sedoanalgesia.

A la hora de escoger un fármaco para tratar el dolor en el recién nacido, lo primero que debemos plantearnos es si es totalmente necesario. En caso de que así sea, debemos elegir un fármaco lo más eficaz y seguro posible.

Farmacocinética

Las peculiaridades que presenta un recién nacido pueden alterar los procesos cinéticos a los que está sometido el fármaco en el organismo, lo que va a condicionar el tipo y la dosis de analgésico a elegir.

Absorción

En cuanto a la absorción oral en el neonato, su pH gástrico es elevado y su vaciamiento está alargado. De esta manera, está reducida la absorción de fenobarbital y se absorbe bien el diazepam.

La absorción por vía intramuscular también se ve reducida, sobre todo en las dos primeras semanas de vida, ya que presentan un menor flujo sanguíneo a este nivel. No debería usarse esta vía en la administración de diazepam.

De cara al uso de anestésicos locales, es importante saber que en los neonatos la absorción percutánea está aumentada ([Honorato y Pérez-Cajaraville, 2006](#)).

Distribución

La distribución depende de la cantidad de agua, grasa y unión a proteínas que existe en el organismo.

El agua en el prematuro supone alrededor del 85% de su peso, algo mayor que en el recién nacido a término (75%), ambas superiores a la del adulto (65%). Esto supone que los fármacos hidrosolubles y con bajo porcentaje de unión a proteínas tengan un alto volumen de distribución en el prematuro con respecto al adulto. Por ello, se necesita una dosis de carga más alta ([Honorato y Pérez-Cajaraville, 2006](#)).

Atendiendo al porcentaje de grasa, ésta es menor en el recién nacido que en el adulto (18%); y dentro de los neonatos, mucho menor en el prematuro (3%) que en el recién nacido a término (12%) ([Honorato y Pérez-Cajaraville, 2006](#)).

En el caso de fármacos que se unen mucho a proteínas plasmáticas, hay que tener en cuenta que los neonatos tienen una menor concentración de albúmina, lo que se traduce en una mayor fracción libre de fármaco. Debemos tener en cuenta que la menor unión de proteínas se acentúa cuando el organismo presenta hiperbilirrubinemia o aumento de ácidos grasos; así como cuando se producen interacciones con otros fármacos.

El paso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica está facilitado en el neonato, debido a su inmadurez. Como consecuencia, tienen mayor efecto ansiolíticos, opioides, anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Como en el adulto, la permeabilidad aumenta en caso de acidosis, hipoxia e hipotermia ([Honorato y Pérez-Cajaraville, 2006](#)).

Metabolismo y excreción renal

En el momento del nacimiento, el recién nacido presenta una mayor inmadurez cuanto más prematuro, y con el tiempo se produce la maduración completa de los sistemas de excreción.

La excreción renal y el metabolismo de los fármacos en el recién nacido están muy reducidos las primeras semanas debido a su inmadurez hepática y a la disminución de los procesos de filtración glomerular. Por ello, el fármaco administrado puede acumularse en el organismo, alcanzando niveles tóxicos si no se tiene en cuenta esta característica. El riesgo es mayor en los recién nacidos con enfermedad cardíaca, renal o prematuridad.

El normal funcionamiento de los procesos metabólicos tardará más en alcanzarse cuanto más prematuro sea el neonato. En un recién nacido a término, se considera que la capacidad de sulfatación es similar a la del adulto, y que alrededor de los 20 días madurarán los procesos de acetilación, haciéndolo la glucuronización a los 2 meses (los neonatos no son capaces de glucuronizar, mecanismo por el que se metabolizan el paracetamol y la morfina) ([Honorato y Pérez-Cajaraville, 2006](#)).

La maduración de la excreción renal también tardará más cuanto mayor sea la prematuridad, pues guarda relación directa con la edad postconcepcional. No se llega a alcanzar la función glomerular total hasta los 3-6 meses de vida, y la tubular es incluso más tardía. Ambos factores incrementan, de forma relevante, la semivida de eliminación de los fármacos en el recién nacido, lo que requiere dosis de mantenimiento más bajas, que deben ir adaptándose al ritmo de desarrollo del recién nacido ([Honorato y Pérez-Cajaraville, 2006](#)).

Por lo tanto, no es suficiente con ajustar las dosis habituales en el adulto al peso del recién nacido, deberemos tener en cuenta también las peculiaridades que pueden alterar los procesos farmacocinéticos anteriormente mencionados.

Estrategia terapéutica y vías de administración

Debe primar la administración por vía oral, dado que es la vía natural. Sin embargo, no siempre es fácil que un recién nacido tome toda la dosis de la solución oral. Por ello, la vía principal para todos los fármacos que expondremos es la endovenosa (excepto los de uso local).

El tratamiento puede escogerse según la escala diseñada por la OMS:

1. Dolor leve: No opioide +/- Coadyuvante.
2. Dolor moderado: Opiode menor +/- No opioide +/- Coadyuvante.
3. Dolor severo: Opioides mayores +/- No opioide +/- Coadyuvante.

ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS



*Los fármacos no opioides incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y paracetamol.

**Los fármacos coadyuvantes incluyen anestésicos, benzodiacepinas y barbitúricos.

Para conseguir una analgesia adecuada, debemos atender a la dosis y frecuencia de administración del fármaco, tener siempre en cuenta el techo analgésico del mismo y elegir la vía de administración más adecuada. Además, en algunos casos, se debe evaluar el uso de coadyuvantes.

Como se expuso anteriormente, los fármacos que se usan en los recién nacidos deben elegirse en función de que presenten un perfil farmacocinético idóneo. Ante este tipo de pacientes, los fármacos más utilizados con el fin de mitigar y eliminar el dolor son los siguientes:

1. Opioides
2. No opioides
 - a. Paracetamol
 - b. Antiinflamatorios no esteroideos
3. Coadyuvantes
 - a. Anestésicos locales
 - b. Anestésicos generales: ketamina y propofol
 - c. Benzodiacepinas y barbitúricos

Dentro del grupo de los coadyuvantes, debemos precisar que tanto los anestésicos locales como los generales pueden también ser usados sin necesidad de asociarlos a otros fármacos.

Opioides

Mecanismo de acción

Los fármacos opioides son analgésicos muy potentes que ejercen su acción a través de la activación de los receptores opioides de tipo μ , κ y δ , localizados en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), sistema nervioso periférico y otras áreas, como son el plexo mientérico y la médula adrenal. Su efecto analgésico está mediado fundamentalmente por la activación del receptor μ y, en menor medida, por el receptor κ , ambos acoplados a proteínas Gi/o. Cuando el fármaco opioide se une al receptor, se produce la activación de estas proteínas, lo que conlleva a una disminución en la liberación de neurotransmisores en las neuronas activadas por el estímulo doloroso.

Estos fármacos ejercen su acción no solamente a nivel de las vías aferentes de la transmisión dolorosa, sino también inhibiendo las vías eferentes y a nivel del sistema límbico suprimiendo la percepción desagradable.

En relación a su aplicabilidad en neonatos, el grupo de elección está constituido por agonistas μ , de los cuales el más usado es la morfina. Según la bibliografía americana, el fentanilo y el remifentanilo son idóneos para procedimientos cortos, dado que tienen un efecto rápido y una corta duración. Sin embargo, el uso de éstos en recién nacidos no está indicado en España ([Villar et al., 2007](#)).

Farmacocinética

Dentro del primer mes de vida existe alrededor de 1/3 de capacidad de aclaramiento de la morfina y la semivida de eliminación es 1'7 veces superior que en niños mayores, haciendo necesario duplicar o triplicar intervalos de administración. Además, los menores de 6 meses presentan escasa reserva respiratoria o neurológica, por lo que las dosis deben ser un 25-50% menores ([Valdivielso-Serna, 1998](#)).

Se usan en infusión continua con una dosis de 10-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, produciendo analgesia y efectos secundarios aceptables. Se debe administrar primero una dosis de carga y monitorizar los niveles de forma continua para constatar que están dentro de rango.

Como se comentó anteriormente, además de la morfina, otros opioides que pueden usarse en recién nacidos son el tramadol, la oxycodona, la hidromorfona y la buprenorfina. El fentanilo tiene también su papel en este tipo de pacientes. Cabe destacar por sus peculiaridades farmacocinéticas el remifentanilo, muy adecuado porque tiene una rápida recuperación tras su suspensión, pues se degrada rápidamente por las esterasas plasmáticas de manera que el metabolismo no se ve afectado por la inmadurez del sistema microsomal hepático presente los primeros días de vida.

La petidina no está indicada, pues está íntimamente relacionada con el desarrollo de crisis epilépticas como consecuencia de su metabolito activo (norpetidina).

Infusión de morfina	
Dosis de carga	50-100 µg/kg
Infusión continua	10-30 µg/kg/h
Infusión PCA/NCA	4-10 µg/kg/h
Dosis de bolo	10-20 µg/kg

Dosis de bolo opioides	
Tramadol	1-2 mg/kg
Morfina	50-100 µg/kg
Fentanilo	0.5-1.0 µg/kg
Remifentanilo	0.025-0.05 µg/kg

Tomada de [Henneberg y Nilson, 2007](#).

Reacciones adversas

La principal y más importante reacción adversa de los opioides es la depresión respiratoria, que se debe a la activación de los receptores μ y δ de los centros bulbotuberanciales ([Hurlé y Flórez, 2014](#)); se trata de una reacción adversa directamente proporcional a la dosis y nivel sérico del fármaco. También son efectos adversos típicos de los opioides el estreñimiento, la sedación, la euforia y el éstasis biliar.

Otras reacciones adversas, mucho más banales, incluyen: *flush* de cara y pecho, sudación y disestesias. Puede producirse prurito si se usa en perfusión continua iv o de forma intratecal, que es debido a la liberación de histamina por parte de la morfina o la petidina, mientras que el fentanilo apenas la produce. Pueden producir también hipotensión arterial por vasodilatación, aunque no suele generar problemas, a no ser que exista una hipovolemia marcada.

En cuanto al manejo con opioides, en menores de 3 meses hay que tener en cuenta que los recién nacidos son más susceptibles a las reacciones adversas de los opioides, dado que la unión a proteínas plasmáticas es menor y su semivida de eliminación se ve alargada. Por ello, debemos disminuir la dosis en un 25-50% y, además, duplicar o triplicar el intervalo de administración. En el dolor agudo, la tolerancia a los opioides es mayor en lactantes y preescolares, por lo que debe reducirse la dosis entre un 20 y un 40%, cada 6-12 horas, hasta la suspensión total del fármaco y de esta manera evitar el síndrome de abstinencia. Es importante resaltar que las administraciones intravenosas deben llevarse a cabo paulatinamente, en unos 15-30 minutos ([Velasco-Pérez, 2014](#)).

No hay que olvidar tampoco que los neonatos son más sensibles a los efectos adversos, como la depresión respiratoria, por lo que es preferible su combinación con otros fármacos para reducir su dosis y tener siempre preparado el equipo para intubación e incluso ventilación mecánica ([Gallegos-Martínez y Salazar-Judrez, 2010](#)), así como tener en cuenta que la retirada del tratamiento debe ser gradual para evitar el síndrome de abstinencia ([Villar et al., 2007](#)).

Paracetamol

Se puede usar para el tratamiento del dolor leve. Pero, si se combina con AINEs o codeína, es eficaz también en el tratamiento de dolores de intensidad moderada. La gran ventaja es que tiene un perfil de seguridad muy amplio. Diversos estudios indican que el paracetamol debe ser usado siempre después de las 35 semanas de gestación ([Gallegos-Martínez y Salazar-Judrez, 2010](#)).

Mecanismo de acción

Su mecanismo no es bien conocido. Se postula que su acción analgésica puede estar mediada por la inhibición de la ciclooxigenasa-3. Más recientemente, se han propuesto otros mecanismos adicionales, cuya diana final incluiría la regulación de las vías serotoninérgicas bulboespinales antinociceptivas. Posee efecto analgésico y antipirético ([Feria, 2014](#)).

Farmacocinética

Se absorbe por vía oral en el intestino delgado, con una biodisponibilidad del 75-90%. Su velocidad de absorción depende sobre todo de la rapidez en el vaciado gástrico.

Se distribuye uniformemente en los tejidos y líquidos orgánicos, generalmente, sin fijarse a proteínas (a no ser que se encuentre a niveles tóxicos).

En su mayor parte (95%) se metaboliza en el hígado. Sólo un 4-5% de este fármaco se metaboliza a través de la vía del citocromo P450, originando un metabolito muy reactivo, que se inactiva al reaccionar con el glutatión hepático. En caso de que las dosis de paracetamol sean excesivas, la vía se satura y reacciona con otras enzimas y proteínas hepáticas generando necrosis hepática aguda ([Feria, 2014](#)).

La semivida de eliminación es de 2-2'5 h en el adulto, siendo mayor en el recién nacido.

La vía de elección es la vía oral o la intravenosa (cuyas dosis están reflejadas en la siguiente tabla) mientras que la vía rectal es lenta y poco eficaz (se desaconseja por su menor eficacia).

A continuación, se detallan las dosis de paracetamol según la edad del recién nacido, indicando tanto las dosis iniciales como las de mantenimiento más usadas. Se estima que la concentración eficaz en sangre es de 10-20 µg/mL.

Dosis de paracetamol (mg/kg)						
Edad	Dosis inicial oral	Dosis inicial rectal	Mantenimiento oral y rectal	Intervalo (h)	Duración a dosis máxima	Dosis diaria máxima
28-32 semanas	20	20	15	12	48	35
32-36 semanas	20	30	20	8	48	60
0-3 meses	20	30	20	8	48	60

Tomada de ([Henneberg y Nilson, 2007](#)).

Es importante tener presente que usando este fármaco no se alcanza el pico analgésico hasta entre 45 minutos y 2 horas después, incluso si la administración es intravenosa ([Henneberg y Nilson, 2007](#)).

Reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas es muy baja. Aumenta el riesgo de toxicidad en caso de fiebre, deshidratación o patología hepática.

En adultos, dosis superiores a 2 g/día producen alteraciones gastrointestinales similares a las de los AINEs. A veces, se puede observar un aumento en las enzimas hepáticas sin ictericia. Con dosis superiores se pueden observar mareos, desorientación o excitación.

Las reacciones adversas más graves son la **hepatotoxicidad** y la leucopenia. Al parecer, los niños son algo menos susceptibles a la hepatotoxicidad que los adultos ([Jacqz-Aigrain y Anderson, 2006](#)). Ésta puede ocurrir cuando la dosis diaria supera los 150 mg/kg ([Rose, 2007](#)).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Todos los AINEs tienen techo analgésico relativamente bajo, por lo que su acción analgésica es de actividad moderada, y su techo es claramente inferior al de los opioides, teniendo como ventaja sobre ellos que no alteran el sensorio ni la percepción del paciente. Son eficaces en dolores moderados, como son los postoperatorios, postraumáticos, cólicos, etc. Poseen efecto analgésico, antiinflamatorio y antitérmico. Algunos de los fármacos de este grupo también incluyen acciones antiagregantes y uricosúrica.

Dentro de este grupo, el fármaco más usado en niños es el ibuprofeno. Es por ello por lo que nos centraremos en éste a lo largo de los diferentes subtítulos del

apartado AINEs. Sin embargo, ha de matizarse que el ibuprofeno no es ampliamente utilizado en menores de 3 meses, pues tiende a preferirse el uso de paracetamol para mitigar el dolor ([OMS, 2012](#)).

Previo al uso de ibuprofeno, se debe realizar un ecocardiograma para descartar un conducto arterioso persistente que sea hemodinámicamente significativo, así como excluir hipertensión pulmonar y enfermedad cardíaca congénita que dependa del conducto, dado que el uso de este fármaco produciría el cierre del mismo ([Jacqz-Aigrain y Anderson, 2006](#)).

Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo de forma reversible ambas isoformas de la ciclooxigenasa (COX1 y COX2), enzimas que catalizan la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Como consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, se produce vasoconstricción y analgesia.

A nivel periférico, inhibe la acción de las prostaglandinas, que sensibilizan las terminaciones nerviosas libres. A nivel central, las prostaglandinas inhiben la acción de la glicina (aminoácido inhibidor del tronco cerebral y la médula espinal), apareciendo por tanto un estado de hiperexcitabilidad neuronal. Los AINEs, al inhibir las prostaglandinas, revierten esta hiperexcitabilidad característica de la sensación dolorosa ([Feria, 2014](#)).

Farmacocinética

El ibuprofeno es un fármaco derivado del ácido propiónico que presenta una biodisponibilidad oral de más del 80%, alcanzando su nivel plasmático máximo tras 1-2 horas. Su semivida de eliminación es de alrededor de 2 horas.

Dado que prácticamente la totalidad del medicamento se une a proteínas (99%), debe ser usado con precaución en recién nacidos.

Su excreción es rápida y completa, ya que más del 90% del fármaco es eliminado a través de metabolitos en la orina, mientras que sólo un 1% se elimina como producto activo sin metabolizar ([Feria, 2014](#)).

Reacciones adversas

El efecto adverso típico es el **gastrointestinal**, que incluye cuadros como pirosis, dispepsia, dolor gástrico, diarrea y gastritis. Pueden generar lesiones más graves como úlceras, llegando a ser posible la perforación. Para evitar esta clínica, es aconsejable no administrarlo en ayunas.

Produce también **toxicidad renal**, pudiendo producirse de forma aguda o crónica. Lleva consigo también la retención de agua, Na⁺ y K⁺ ([Feria, 2014](#)).

AINEs en neonatos

Los AINEs deben evitarse en menores de 6 meses, puesto que tienen efectos adversos gastrointestinales y renales relativamente frecuentes. De hecho, en España su uso no está recomendado para menores de 3 meses ([Villar et al., 2007](#)).

El ácido acetil salicílico tiene un uso muy restringido en niños dado que está muy altamente asociado al desarrollo del síndrome de Reye (encefalopatía aguda con daño hepático).

Pueden usarse para el dolor leve-moderado, siendo muy eficaces en combinación con otros analgésicos. Su combinación con fármacos opioides permite reducir la dosis del opioide y, por tanto, su incidencia de reacciones adversas, consiguiéndose un efecto analgésico similar al observado con el opioide a dosis más elevadas. De forma similar, su efecto analgésico es sinérgico con el del paracetamol.

Aun así, los riesgos a los que se somete a un recién nacido usando estos fármacos son altos, por lo que se prefiere el uso de otros fármacos para acabar con el dolor en las unidades de neonatología, limitando el uso de AINEs al cierre del conducto arterioso persistente, para el que la dosis es de 4 a 10 mg/kg cada 6 horas ([Villar et al., 2007](#)).

Anestésicos locales

Los anestésicos locales tienen una estructura constituida por un anillo aromático y una amida, separados mediante enlaces tipo éster o amida. El tipo de enlace determina la duración de acción del fármaco, así como la toxicidad específica. La parte del anillo es lipofílica, mientras que la parte de la amina es más hidrófila. El grado de lipofilia de la molécula determina la potencia anestésica.

Mecanismo de acción

Los anestésicos locales bloquean la entrada de Na^+ a la célula en respuesta a la despolarización neuronal, de manera que disminuyen la propagación de los potenciales de acción, alargando su periodo refractario. De esta forma, a mayor concentración de anestésico local, menos potenciales puede transmitir por unidad de tiempo, hasta que llega un punto en que no puede despolarizarse.

Reacciones adversas

En los recién nacidos, al estar disminuida la $\alpha 1$ -glucoproteína, los anestésicos locales tipo amida se ven potenciados en su forma libre.

Las reacciones adversas se producen cuando el nivel plasmático es excesivo. La toxicidad es principalmente en el SNC, generando sintomatología neurológica: entumecimiento perioral y lingual, aturdimiento y acúfenos, inquietud y verborrea, nistagmo, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas. Como último, puede producir una depresión del SNC (coma, paro respiratorio y muerte). Otros efectos son la hipotensión y la cardiotoxicidad (bloqueo cardíaco) ([Hurlé, 2014](#)).

Posología

Las cremas con anestésicos locales son muy utilizadas, predominando el uso de lidocaína, benzocaína, tetracaína, etc. La aplicación **tópica** tiene su efecto sobre las terminaciones nerviosas sensitivas, disminuyendo así el estímulo doloroso. Debido a la madurez de los sistemas de esteroides en los recién nacidos, la tetracaína exhibe un amplio perfil de seguridad, siendo útil en el primer mes de vida ([Henneberg y Nilson, 2007](#)).

Anestésico	Concentración eficaz y preparado (%)	Aplicación clínica	Comienzo (min)	Duración (min)
Benzocaína	Crema 3 Gel 5-20 Solución 5 Aerosol 20	Piel, mucosas Piel, mucosas, odontología Piel, mucosas Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología	Lento	Prolongada
Lidocaína	Solución 2'5-5 Crema 2 Gel 2 Pomada 5 Aerosol 10-15 Parche transdérmico 2 Parche transoral Zingo: preparado para administración intradermal sin aguja,	Otorrinolaringología, odontología, obstetricia. Piel, mucosas Urología Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia, proctología Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia. Dolor crónico superficial Anestesia mucosa oral Analgesia superficial precanulación de vías	2-5	15-30
EMLA®: Lidocaína 2'5 + Prilocaina 2'5	Crema 2'5	Piel, mucosas	30-120 (tiempo de oclusión)	120 (duración tras retirada)

Tetracaína	Solución 1 Crema 0'5-1 Pomada 0'75 Gel 4	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, broncoscopias, esofagoscopias, gastroscopias, proctología Piel, mucosas, proctología Urología Urología	3-10	30-60
Oxibuprocaína	Colirio 0'2-0'4	Oftalmología	Rápido	Breve

Tomada de ([Hurlé, 2014](#)).

Pueden aplicarse también por vía subcutánea, de manera que difunden hasta las terminaciones nerviosas. Es posible asociarlas con adrenalina para aumentar la duración de acción, aunque debe evitarse en las partes distales, ya que aumenta el riesgo de isquemia. Los anestésicos más usados son bupivacaína, mepivacaína y lidocaína.

Otra posible vía de administración es la espinal (epidural e intratecal), que es útil en el tratamiento del dolor que no responde a otros tratamientos. Es habitual su asociación con opioides.

La vía sistémica sólo se usa como coadyuvante para el dolor crónico.

La más usada es la crema EMLA®, que es del segundo grupo.

EMLA® (*Eutetic Mixture of Local Anesthetics*)

Es un fármaco de uso tópico que contiene lidocaína y prilocaína al 2'5%, que es un anestésico local tipo amida. Su aplicación sobre piel intacta debe mantenerse 1-2 horas bajo un vendaje oclusivo antes del procedimiento. Es útil en técnicas como punciones, extracciones de sangre, colocación de catéteres, circuncisión y en heridas abiertas no muy profundas.

La ficha técnica española indica que no debe usarse en menores de 37 semanas, mientras en los recién nacidos a término la dosis indicada es de 1g ([Villar et al., 2007](#)). Sin embargo, hay estudios que determinan que el uso de EMLA en mayores de 30 semanas es seguro e, incluso, que tiene un efecto sinérgico con la sacarosa oral ([Scherman et al., 2014](#)).

Anestésicos generales

Ketamina

Derivado de la fenciclidina, que actúa como antagonista de los receptores NMDA del glutamato y se comporta como anestésico de corta duración. Produce lo que se conoce como anestesia disociativa, que consiste en una interrupción selectiva de las vías de asociación cerebral antes de provocar un bloqueo sensorial. Como consecuencia, genera pérdida de conciencia, inmovilidad, amnesia y analgesia. Puede producir sueños y estados ilusorios, que se pueden prevenir con el uso previo de benzodiacepinas.

Se usa como inductor intravenoso, principalmente en niños, porque produce menos delirio que en adultos. La principal ventaja que presenta la ketamina es ser un fármaco de rápida inducción (45 segundos por vía intravenosa) y de poca duración (de 10 a 15 minutos), de manera que en cuanto cesa la infusión se produce una rápida recuperación.

Las dosis de ketamina en sedación para procedimientos varían desde 0,5 a 2 mg/kg intravenosa y existen diversas presentaciones en viales de 10, 50 y 100 mg/mL ([Villar et al., 2007](#)).

Los efectos adversos, en general, son poco frecuentes en menores de 15 años. De todas maneras, se debe saber que pueden generar alteraciones psicológicas y ensoñaciones. Además, la anestesia con ketamina cerca del parto puede producir toxicidad (depresión neonatal) dosis-dependiente y reversible en el neonato, lo cual puede prevenirse administrando dosis más bajas. La administración intramuscular tiende a generar reacciones adversas con menos frecuencia.

A pesar de las ventajas que presenta, existen pocos estudios en neonatos, por lo que se recomienda su uso únicamente en procedimientos altamente invasivos ([Whit Hall, 2012](#)).

Propofol

El propofol interacciona con un sitio alostérico en el receptor GABA-A, de manera que promueve la apertura del canal del cloro. Consecuentemente, produce anestesia. Se trata de un anestésico de acción corta cuyo inicio de acción es también rápido, lo que supone una ventaja para la inducción y cese de la analgesia. Al tener una duración del efecto breve, se usa en procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas de corta duración ([Kumar et al., 2010](#)).

Tras su administración, se puede observar disminución de la frecuencia cardíaca y reducción de las resistencias periféricas, generando hipotensión. Por su efecto bradicardizante, es vital la monitorización cardíaca para evitar un paro cardíaco; así como la respiratoria con el fin de evitar la depresión respiratoria, que tiene su mayor riesgo durante la inducción. Sus efectos depresores son similares a los

de otros anestésicos intravenosos y su tratamiento se maneja fácilmente en el servicio de neonatología. Éstos son los efectos más graves a tener en cuenta, pero por lo general el paciente permanece hemodinámicamente estable ([Whit Hall, 2012](#)).

Los efectos secundarios más frecuentes son el dolor en la zona de inyección y el riesgo de tromboflebitis en dicha zona.

Aunque puede usarse en todas las edades, no está indicado en la ficha técnica en niños menores de un mes para la inducción o el mantenimiento de la anestesia general. Esto es porque en los primeros días de vida el aclaramiento se ve reducido y existe una gran diferencia entre sujetos debido a la variabilidad en la capacidad de glucuronización en recién nacidos. Por ello, son necesarios más estudios para determinar la seguridad del propofol en este tipo de pacientes ([Pediamécum. Propofol. 2012](#)).

Un estudio publicado en 2007 ([Ghanta et al. en 2007](#)) demostró que, aunque la relajación muscular y la hipnosis se conseguían en el mismo intervalo de tiempo en los dos grupos, el tiempo necesario para lograr la intubación de un recién nacido fue dos veces más rápida en el grupo en que se usó propofol que en el que se administró morfina junto con atropina y suxamethonium. Además, el propofol demostró causar menor hipoxemia y traumatismos y el tiempo de recuperación tras la anestesia también fue menor.

Coadyuvantes

Son muy útiles como tratamiento complementario a los analgésicos primarios. Generalmente son más eficaces en el dolor de tipo neuropático o por compresión radicular en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con opioides.

Las benzodiazepinas son los sedantes más usados en las unidades de neonatología (midazolam, lorazepam) y le siguen en frecuencia los barbitúricos (fenobarbital). Hemos de tener en cuenta que este grupo de fármacos producen sedación y ansiolisis, pero no analgesia, por eso se utilizan como coadyuvantes ([Villar et al., 2007](#)).

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A del canal de cloro, aumentando la frecuencia de apertura del mismo en respuesta al GABA. En consecuencia, facilitan el efecto inhibitorio del GABA sobre el sistema nervioso central, generando sedación, miorelajación así como efecto ansiolítico y anticonvulsivante ([Armijo y Herranz, 2014](#)).

Los efectos secundarios más conocidos son la depresión respiratoria y la apnea, que tienen íntima relación con la sobredosis o la excesiva rapidez de la infusión intravenosa. Éstas pueden ser revertidas con la administración de flumacénilo, que debe administrarse en dosis de 5-10 µg/kg/dosis iv.

Las reacciones adversas más comunes están en relación con la depresión del sistema nervioso central (somnolencia, mareo, vértigo, etc). En prematuros se debe atender especialmente a la aparición de hipotensión, bradicardia y mioclonías ([Armijo y Herranz, 2014](#)). En España no se recomienda el uso de benzodiazepinas en recién nacidos debido a la falta de información en estos pacientes ([Villar et al., 2007](#)).

Midazolam

Su indicación principal es en convulsiones refractarias, estatus epiléptico, aunque se usa frecuentemente en la inducción de la anestesia.

Se trata de una benzodiazepina de acción corta y rápida. Su efecto se mantiene de 2 a 6 horas en dosis única. La semivida de eliminación es muy variable: de 4 a 6 horas en los recién nacidos a término y hasta de 22 horas en pretérmino extremos o con insuficiencia hepática, por lo que no está indicada en este tipo de pacientes ([Kumar et al., 2010](#)). Es de metabolización hepática y eliminación urinaria. Sus metabolitos tienen un efecto sedante menor.

Es hidrosoluble en soluciones ácidas, y liposoluble en pH fisiológico.

- Dosis en recién nacidos ([Cloherty y Stark, 2000](#)):
 - Inicial: 0'05-0'15 mg/kg iv en no menos de 5 minutos.
 - Infusión continua iv: 0'06-0'40 mg/kg/hora.
 - Niveles séricos terapéuticos: 0'20-1'0 µg/mL.
 - Intranasal: 0'2-0'3 mg/kg/dosis.
 - Sublingual: 0'2 mg/kg/dosis.

Está disponible en ampollas de 5 mg/mL o de 1mg/mL, o en comprimidos de 7'5 mg.

Hay que tener en cuenta que las dosis iv en bolos pueden producir mioclonías en prematuros.

Lorazepam

Está indicado principalmente en convulsiones refractarias al tratamiento convencional, estatus epiléptico.

Es una benzodiazepina de acción corta (su acción comienza a los 2-3 minutos). Atraviesa la barrera hematoencefálica lentamente, pero su acción dura de 3 a 24 horas. La vida media en neonatos a término es de 40 horas. Su metabolización es hepática y su excreción urinaria.

- Dosis en recién nacidos ([Cloherty y Stark, 2000](#)):
 - Inicial: 0'05-0'1 mg/kg/dosis en infusión intravenosa lenta (5 minutos). En caso de no responder, repetir la dosis inicial cada 15 minutos hasta controlar las convulsiones o hasta una dosis máxima de 2 mg.
 - Mantenimiento: no está determinada, se sugiere la administración de 0'05 mg/kg/dosis, de 1 a 4 dosis diarias, intravenosa.

Puede ser administrada mediante comprimidos de 1, 2 y 5 mg; bien en grageas de 1 y 5 mg; o bien por vía parenteral en presentaciones de 2 mg/mL y 4 mg/mL.

Diazepam

Ésta es una benzodiacepina de acción larga.

Como se comentó anteriormente, en los neonatos el metabolismo hepático está disminuido, por lo que el riesgo de acumulación del fármaco es mayor, aumentando en el caso de que se administren dosis repetidas. Dado que el rango terapéutico es pequeño, la Asociación Española de Pediatría (AEP) no recomienda su uso en menores de 6 meses, cuando la actividad hepática se ve mermada.

Se puede considerar su uso en sedación ante procesos invasivos y en pacientes con ventilación mecánica ([Cloherty y Stark, 2000](#)).

Se ha determinado que la dosis y vía de administración en recién nacidos es de 0.04-0.2 mg/kg/4-8h iv. La presentación consiste en una ampolla de 2 mL que contiene 10 mg de diazepam. Para su uso se debe diluir con suero salino fisiológico (SSF) o suero glucosado (SG) al 5%, a una concentración máxima de 0.05 mg/mL ([Cloherty y Stark, 2000](#)).

Por lo general presenta incompatibilidades múltiples, por lo que no debe mezclarse con otros fármacos, especialmente con los inhibidores del citocromo P450, los inhibidores de la proteasa, los azoles y la isoniazida ([Pediámécum. Diazepam. 2015](#)).

Barbitúricos

Fenobarbital

Es un barbitúrico de acción prolongada que, a dosis bajas, actúa como modulador alostérico positivo del receptor GABA-A y como agonista a dosis elevadas. Consecuencia de ello, incrementa el umbral para la estimulación eléctrica en la corteza cerebral motora puesto que facilita la neurotransmisión inhibitoria. De esta manera ejerce un efecto sedante, hipnótico y anticonvulsivo.

Además de su indicación como fármaco coadyuvante, está indicado como antiepiléptico de primera línea en convulsiones neonatales a diferencia de otras edades, en las que es un fármaco de segunda línea ([Pediámecum. Fenobarbital, 2012](#)).

- Dosis en recién nacidos ([Cloherty y Stark, 2000](#)):
 - Inicial: 20 mg/kg intravenosa en infusión de 15 a 20 minutos. En convulsiones refractarias se deben añadir 5 mg/kg a la dosis inicial hasta un máximo de 40 mg/kg.
 - Mantenimiento: se comienza a partir de las 12-24 horas de la dosis inicial. Con una dosis de 3 a 5 mg/kg/día, cada 12 o 24 horas.
 - Se deben mantener unos niveles plasmáticos entre 15-40 µg/mL.

En relación a su farmacocinética, su efecto máximo se produce tras 1-6 horas por vía oral y a los 30 minutos por vía intravenosa. Tiene una vida media inicial de 100-120 horas en el recién nacido, que declina gradualmente a 60-70 horas a las 3-4 semanas de vida. Su excreción es urinaria y se ve incrementada en orinas alcalinas, y disminuida en orinas ácidas.

Está disponible en ampollas de 200 mg/mL y en comprimidos y grageas de diversas cantidades.

Con respecto a su acción sobre el organismo, produce sedación con niveles en plasma superiores a 40 µg/mL y depresión respiratoria con concentraciones plasmáticas superiores a 60 µg/mL.

Medidas no farmacológicas

Las medidas no farmacológicas incluyen medidas físicas como el balanceo, el calor o el masaje, y medidas psicológicas como distracción o relajación. Se ha demostrado que son muy eficaces para los procedimientos de dolor leve-moderado, disminuyendo el tiempo de llanto y mejorando la puntuación en las escalas descritas anteriormente ([Whit Hall, 2012](#)).

Estas medidas van orientadas a aumentar la comodidad y estabilidad del recién nacido, así como a disminuir su estrés. Se deben respetar las horas de sueño y comida del neonato. Su manipulación debe ser lenta y suave, permitiendo, si se puede, participar a los padres en la atención de su hijo.

La estimulación repetitiva también se ha mostrado eficaz para reducir el grado doloroso, que consiste en dar golpecitos o vibraciones en donde se vaya a llevar a cabo el procedimiento.

Se ha mostrado eficaz la succión para disminuir el dolor, ya sea con chupete o la mama materna. Otro procedimiento que parece disminuir el dolor es la administración de glucosa o sacarosa 1-2 minutos antes del procedimiento doloroso (el estudio llevado a cabo por *The Cochrane Library* en comparación con un placebo) ([Gibbins et al., 2002](#)).

El efecto de la succión no nutritiva así como el de la administración de sacarosa, se basan en la liberación de endorfinas, que son neurotransmisores opioides endógenos moduladores del dolor (entre otras funciones que desempeñan sobre el sistema nervioso central) ([Whit Hall, 2012](#)).

La lactancia materna supone la unión de la succión, el sabor dulce y el contacto cálido, lo que la hace ideal como medida no farmacológica para disminuir la sensación dolorosa en los recién nacidos, estando demostrada su eficacia (con grado de evidencia A) en la punción de talón y la venopunción ([Lago et al., 2009](#)).

La punción de talón es más dolorosa que la venopunción, así que deberá primar la venopunción siempre que sea posible ([Scherman et al., 2014](#)).

Medidas ambientales	Medidas de distracción	Medidas de posición	Medidas táctiles	Medidas nutritivas	Técnicas no invasivas
Evitar ruido	Música	Plegamiento facilitado	Masajear	Sacarosa	Pulsioxímetro
Disminuir luminosidad	Voz suave	Envolver al RN durante la manipulación	Técnica canguro	Glucosa	Medición transcutánea de bilirrubina
Respetar ciclo sueño-vigilia	Mecer			Lactancia	
Agrupar tareas				Succión no nutritiva	
Seleccionar procedimientos					

Conclusiones

Tras la revisión de artículos sobre este tema, es clara la necesidad de establecer un protocolo del cuidado del recién nacido, así como de la escala de evaluación del dolor que nos permita determinar la estrategia terapéutica.

En la práctica clínica deberemos intentar llevar a cabo el menor número de procedimientos dolorosos posible y procurar usar las medidas no farmacológicas siempre que sean eficaces.

En caso de que sea necesario usar fármacos, debemos decantarnos por aquellos que más seguros y eficaces se han mostrado hasta el momento: para el dolor leve-moderado son el paracetamol y los anestésicos tópicos (crema EMLA®) y para el dolor severo, los opioides (morfina y fentanilo).

Para disminuir las dosis de opioides, el uso coadyuvante de midazolam o fenobarbital ha probado su eficacia sedante, permitiendo el mismo grado de analgesia con menor riesgo de reacciones adversas.

Aun así, son necesarios más estudios sobre el uso de estos fármacos en los primeros años de vida dado que hay muchas lagunas en este campo.

Bibliografía

- Axelin A, Salanterä S. Ethics in neonatal pain research. *Nursing Ethics*. 2008; 15(4): 492-499.
- Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivantes. En: *Farmacología Humana*. Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla (eds). 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014; pp: 476-501.
- Carbajal R, Rousser A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S *et al*. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008; 300: 60-70.
- Cloherty JP, Stark AR. *Manual de cuidados neonatales*. 3ª ed. Masson. 2000.
- Feria M. Fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. En: *Farmacología Humana*. Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla (eds). 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014; pp: 348-374.
- Gallegos-Martínez J, Salazar-Judrez M. Dolor en el neonato: humanización del cuadro neonatal. *Enf Neurol*. 2010; 9(1): 26-31.
- Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, *et al*. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007; 119(6): 1248-1255.
- Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, *et al*. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res*. 2002; 51(6): 375-382.
- Henneberg SW, Nilson LB. Acute paediatric pain. Review. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2007; 18: 126-134.
- Honorato J, Pérez-Cajaraville J. La utilización de analgésicos en el niño. En: *Plan maestro en abordaje integral del dolor (I)*. Pérez-Cajaraville J, Florez J (eds). Madrid: You & Us. 2006; pp: 299-310.
- Hurlé MA. Anestésicos locales. En: *Farmacología Humana*. Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla (eds). 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014; pp: 293-301.
- Hurlé MA. Fármacos anestésicos generales. En: *Farmacología Humana*, Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla (eds). 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014; pp: 466-475.
- Hurlé MA, Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: *Farmacología Humana*, Flórez, JA Armijo, A. Mediavilla (eds). 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014; pp: 429-446.
- Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ. Pain control: non-steroidal anti-inflammatory agents. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(4): 251-259.

Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedicarion for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010; 125 (3): 608-615.

Lago P, Garetti E, Merazzi D, *et al*. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatrica*. 2009; 98: 932-939.

Martins G, Aguiar ALP, Falconieri A, *et al*. Review article Pain assessment scales in newborns: integrative review. *Rev Paul Pediatr*. 2014; 32(4): 395-402.

Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, *et al*. Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcomitee on Taxonomy. *Pain*. 1979; 6: 249-252.

Narbona López E, Contreras Chova F, García Iglesias F, *et al*. Manejo del dolor en neonatos. *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008; 49: 461-469.

Ojeda JL, Icardo JM. Vías de información somatosensorial. En: *Neuroanatomía humana. Aspectos funcionales y clínicos*. Ojeda JL, Icardo JM (eds). Barcelona: Elsevier Masson. 2004. pp: 135-146.

OMS: Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012.

Ozawa M, Yokoo K. Pain management of neonatal intensive care units in Japan. *Foundation Acta Paediatr*. 2013; 102(4): 366-372.

Pediamécum. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Edición 2012. Propofol.

Pediamécum. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Edición 2012. Fenobarbital.

Pediamécum. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Edición 2015. Diazepam.

Pölkii T, Korhonen A, Axelin A, *et al*, Development and preliminary validation of the Neonatal Infant Acute Pain Assessment Scale (NIAPAS). *Int. J. Nurs. Stud*. 2014; 51(12): 1585-1594.

Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag*. 2014; 4(1): 57-67.

Rose M. Systemic analgesics for children. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2007; 8(5): 184-188.

Scherman E, Johansson L, Gradin M, *et al*. Procedural pain in neonates: Do nurses follow national guidelines? A survey to Swedish neonatal units. *Journal of Neonatal Nursing*. 2014; 20 (1): 31-36.

Serrano-Atero MS, Peramo F, Cañas A, *et al.* Modulación descendente de la información nociceptiva (I). *Rev Soc Esp Dolor.* 2002; 9: 382-390.

Valdivielso-Serna A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. 1998; 48 (4): 429-440.

Velasco-Pérez G. Pediatric pain-management steps. *Acta Pediat Mex.* 2014; 35: 249-255.

Vento M, Moro M. De guardia en neonatología. Sociedad Española de Neonatología. 1ª edición. 2003.

Villar G, Fernández C, Moro M. Efectividad de medicamentos en neonatología. Sedoanalgesia en el recién nacido. Consejería de Sanidad y consumo, Comunidad de Madrid, 4. 2007.

Whit Hall R. Anesthesia and Analgesia in the NICU. *Clin Perinatol.* 2012; 39 (1): 239-254.