

# Sedación y Analgesia en Neonatología\*

Yerkes Pereira e Silva<sup>1</sup>, Renato Santiago Gomez, TSA<sup>2</sup>, Thadeu Alves Máximo<sup>3</sup>, Ana Cristina Simões e Silva<sup>4</sup>

## RESUMEN

Silva YP, Gomez RS, Máximo TA, Silva ACS — Sedación y Analgesia en Neonatología.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *La importancia del estudio del dolor en neonatología se debe al hecho de que la sensación de dolor y de estrés significa sufrimiento e incomodidad para los recién nacidos y, a pesar de ese conocimiento poco se ha hecho para reducirlo. Dentro de esa revisión se discutieron: la prevención del dolor, las medidas no farmacológicas y farmacológicas para su tratamiento y la sedación en recién nacidos.*

**CONTENIDO:** *Varias son las medidas no-farmacológicas que pueden ser tomadas con el objetivo de prevenir el dolor en Unidades de Terapia Intensiva Neonatal y también para hacer el ambiente más humanizado y menos estresante para los pacientes y sus familiares. El tratamiento del dolor en el recién nacido consiste en medidas no farmacológicas (succión no nutritiva, glicosís) y farmacológicas (analgésicos no-opioides, opioides y anestésicos locales). La sedación en recién nacidos es producida por fármacos que actúan disminuyendo la actividad, la ansiedad y la agitación del paciente, pudiendo conllevar a la amnesia de eventos dolorosos o no dolorosos. La sedación puede ser hecha a través del uso de hidrato de cloral, barbitúricos, propofol y benzodiazepínicos.*

**CONCLUSIONES:** *La prevención del dolor y la indicación de analgesia deben ser individualizadas y siempre consideradas en todos los recién nacidos portadores de enfermedades potencialmente dolorosas y/o sometidos a procedimientos invasivos, quirúrgicos o no.*

**Descriptor:** ANALGÉSICOS, Opioides: morfina, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil; ANALGÉSICOS, No-opioides: paracetamol, dipirona, indometacina; ANESTÉSICOS: Local; DOLOR, Tratamiento: no farmacológico, farmacológico; SEDACIÓN: recién nacido.

## INTRODUCCIÓN

El alivio del dolor y la comodidad del paciente son misiones médicas primordiales, que involucran cuestiones éticas y humanitarias del ejercicio de la medicina y, de esa manera, el dolor del recién nacido también debe ser reconocido y tratado<sup>1,2</sup>. La importancia del estudio del dolor en neonatología se debe al hecho de que la sensación de dolor y estrés significa sufrimiento e incomodidad para los recién nacidos y, a pesar de este conocimiento, poco se ha hecho para reducirlo<sup>3</sup>.

La indicación de analgesia debe ser individualizada y siempre considerada en todos los recién nacidos portadores de enfermedades potencialmente dolorosas y/o sometidos a procedimientos invasivos, quirúrgicos o no. Actualmente, existe un consenso mundial sobre la importancia del control del dolor en el recién nacido, pero varios trabajos mostraron que médicos y enfermeros son generalmente incapaces de identificar y tratar el dolor del recién nacido y del lactante que no se queja verbalmente<sup>4-7</sup>. Por eso, la falta de la verbalización es uno de los mayores obstáculos para el diagnóstico y tratamiento adecuado del dolor en neonatos en la unidad de terapia intensiva<sup>1</sup>.

El consenso de especialistas del área, realizado en 2001, definió algunos principios generales de la sedación y analgesia en neonatología<sup>8</sup>: a) el dolor en el recién nacido generalmente no se reconoce ni se trata adecuadamente, debido a la falta de condiciones verbales del niño en expresarlo; b) si un procedimiento es doloroso en los adultos el debe de lo médicos es considerarlo doloroso en recién nacidos y en prematuros; c) comparados con niños mayores y con adultos, los recién nacidos, principalmente los prematuros, pueden presentar sensibilidad mayor al dolor y ser más susceptibles a los efectos a largo plazo de la estimulación nociceptiva; d) el tratamiento adecuado del dolor en recién nacidos está asociado a la disminución de morbilidad y de mortalidad; e) el uso apropiado de intervenciones ambientales, comportamentales y farmacológicas puede prevenir, reducir o eliminar el dolor del recién nacido en muchas situaciones clínicas; f) la sedación no proporciona alivio del dolor y puede disimular la respuesta del recién nacido al estímulo doloroso; g) los profesionales de la salud tienen la responsabilidad de evaluar, prevenir y tratar el dolor en los recién nacidos.

## PREVENCIÓN DEL DOLOR EN EL RECIÉN NACIDO

Son varias las medidas comportamentales (no-farmacológicas) que pueden ser realizadas con el interés de prevenir el dolor en Unidades de Terapia Intensiva Neonatal y también para hacer el ambiente más humanizado y menos

\*Recibido del Hospital Life Center y de la Facultad Medicina de la Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG), Belo Horizonte, MG

1. Anestesiólogo y Neonatólogo del Hospital Life Center, Belo Horizonte, MG  
2. Profesor Adjunto del Departamento de Cirugía de la FM/UFMG  
3. Alumno de Pregrado de la FM/UFMG  
4. Profesora Adjunta del Departamento de Pediatría de la FM/UFMG

Presentado el 12 de julio de 2006  
Aceptado para publicación el 25 de junio de 2007

Dirección para correspondencia:  
Dr. Yerkes Pereira e Silva  
Rua Santa Rita Durão, 865, Apto. 903, Funcionários  
30315-560 Belo Horizonte, MG  
E-mail: yerkesps@uol.com.br ou yerkes@lifec.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

estresante para los pacientes y sus familiares: controlar la incidencia de luces fuertes sobre el recién nacido; disminuir el ruido que está a su alrededor como alarmas y conversaciones; racionalizar la manipulación del paciente (preservar períodos libres para el sueño y evitar múltiples análisis de sangre que deben ser agrupados), utilizando protocolos de manipulación mínima; estimular el uso de catéteres centrales; disminuir la cantidad de esparadrapos y otras cintas adhesivas sobre la piel; posicionar adecuadamente la cánula traqueal evitando su tracción o movimiento innecesario; cuidados con el material de monitorización (observar la adaptación del manguito de presión no invasiva reduciendo los intervalos de medición, de los electrodos de electrocardiograma, de los sensores del oxímetro de pulso promoviendo su rotación); y siempre que sea posible permitir el contacto de la piel con la piel entre los padres y el recién nacido <sup>9-10</sup>.

## TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL RECIÉN NACIDO

### Tratamiento No-Farmacológico

#### *Uso de Succión No-Nutritiva*

Puede ser usada en pequeños procedimientos. Aunque existan controversias a respecto del uso de la tetera en unidades neonatales debido a su asociación con un posible bajo estímulo para la amamentación, la succión no-nutritiva en pacientes prematuros y muy manipulados, parece ser de gran utilidad en la organización neurológica y emocional del recién nacido después del estímulo agresor, disminuyendo las repercusiones fisiológicas y comportamentales <sup>1,10</sup>. De esa manera, se cree que su uso deba ser estimulado de manera selectiva en poblaciones específicas de recién nacidos. Es una medida coadyuvante para el tratamiento del dolor del recién nacido, pareciendo no presentar propiedades analgésicas intrínsecas <sup>11</sup>.

#### *Solución Glicosada*

En los últimos años se ha venido discutiendo la utilización del agua con azúcar como analgésico <sup>12</sup>. Quedó demostrado, en animales, que el efecto analgésico de la glicosidad puede ser revertido con antagonistas de opioides, lo que sugiere un mecanismo de acción que involucra la liberación de endorfinas <sup>13</sup>. La revisión del Cochrane Group <sup>14</sup> muestra la reducción significativa de los indicadores de dolor cuando la glicosidad fue usada como analgésico en recién nacidos prematuros y que nacieron en parto normal sometidos al examen de sangre. El efecto más consistente es en la reducción del tiempo total de llanto. Pocos trabajos consideran efectos adversos resaltando que esos no son mínimos como disminución temporal de saturación de la hemoglobina por el oxígeno. No existe un consenso sobre la dosis adecuada de glicosidad a ser usada (0,012 a 0,12 g) y, dosis repetidas parecen ser más eficaces que una dosis única. Además, parece haber una sinergia entre el uso de pacifi-

cadores (succión no nutritiva) con la glicosidad <sup>15</sup>. Así se puede recomendar el empleo clínico de soluciones glicosadas por vía oral, cerca de uno a dos minutos antes de pequeños procedimientos, como punciones capilares, venosas o arteriales.

### Tratamiento Farmacológico

#### **Analgésicos No-Opioides**

Antiinflamatorios no-hormonales son los principales medicamentos del grupo. Esos fármacos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas y, consecuentemente, el proceso inflamatorio <sup>16</sup>. Se indican para dolor ligero o como adyuvante en el tratamiento del dolor moderado e intenso o cuando el dolor queda asociado a algún proceso inflamatorio.

#### *Paracetamol*

El paracetamol es un medicamento seguro para uso en el período neonatal. El inicio de la acción analgésica es lento, cerca de una hora, siendo poco efectivo en procesos dolorosos intensos <sup>1</sup>. La dosis preconizada en neonatología es de 10 a 15 mg.kg<sup>-1</sup> en recién nacidos de parto normal y 10 mg.kg<sup>-1</sup> en prematuros; con intervalo de 6 horas no debiendo rebasar las 5 dosis del fármaco por día <sup>1</sup>. Debe ser administrado por vía oral una vez que el paracetamol venoso no está en las farmacias en Brasil. Se indica en el tratamiento de dolor con intensidad leve y moderada, es útil como coadyuvante en la analgesia postoperatoria de recién nacidos, pues no interfiere en la agregación plaquetaria ni conlleva a la irritación gástrica <sup>17</sup>. Presenta una baja hepatotoxicidad en recién nacidos, una vez que las vías enzimáticas hepáticas responsables por la producción del metabolito tóxico, no están maduras. El fármaco está contraindicado en recién nacidos portadores de deficiencia de glicosidad-6-fosfatodeshidrogenasa <sup>1</sup>.

#### *Dipirona*

A causa de la falta de estudios clínicos y farmacológicos que respalden su uso, el fármaco no se recomienda en esa franja etaria <sup>1</sup>. Pero la gran experiencia con su uso en Brasil demuestra la seguridad y la eficacia analgésica y antitérmica, inclusive en el período neonatal, sin la incidencia aumentada de efectos colaterales comprobados <sup>10</sup>. La dosis es de 10 a 15 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 6 horas, pudiendo ser administrada por vía oral o venosa <sup>10</sup>.

#### *Indometacina*

Su uso está indicado en recién nacidos para tratamiento de la persistencia del canal arterial no existiendo estudios que justifiquen su uso como analgésico en el período neonatal <sup>16</sup>.

### Analgésicos Opioides

Son lo más importante para el tratamiento del dolor en recién nacidos gravemente enfermos. Los analgésicos opioides se vinculan a los tres mayores grupos de receptores de membrana en la médula espinal y en el córtex:  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . El estímulo a los receptores inhibe la transmisión del estímulo nociceptivo a los centros superiores de procesamiento. Los opioides inhiben la aferencia del dolor en la médula espinal y activan las vías descendientes de inhibición<sup>18</sup>. Debido a la acción en otros receptores opioides, pueden causar una depresión respiratoria, sedación, íleo, retención urinaria, náusea, vómitos y dependencia física<sup>18,19</sup>. La vía oral es de más fácil administración y proporciona niveles séricos constantes, no es apropiada para pacientes gravemente enfermos o después de grandes procedimientos quirúrgicos. En ese caso la vía venosa debe ser usada ponderando el uso en infusión continua para evitar fluctuaciones en los niveles séricos del fármaco. Se debe evitar la aplicación intramuscular porque causa dolor, pero esos agentes pueden ser usados por las vías transdérmica, transmucosa, rectal, subcutánea, intratecal y peridural<sup>1</sup>.

#### Morfina

Es el estándar entre los agonistas del receptor  $\mu$ , siendo un potente analgésico y sedativo, además de presentar un bajo costo<sup>18</sup>. El inicio de acción varía de 3 a 5 minutos con  $T_{1/2,Ke0}$  (media vida de equilibrio entre el plasma y el local de acción – cerebro) de 30 minutos<sup>20</sup>. Estudios de farmacocinética después de dosis en *bolus* mostraron que en recién nacidos prematuros, menores y mayores de 30 semanas de gestación, se observa media-vida de eliminación mayor y depuración disminuida en los pacientes más prematuros, a pesar de variaciones individuales importantes haber sido notadas en los dos grupos<sup>21</sup>. Evaluando la media-vida de eliminación, la depuración y el metabolismo de la morfina en recién nacidos de 24 a 40 semanas, de edad gestacional del primer al sexagésimo día de vida, se notó un espectro amplio de variación en los parámetros farmacocinéticos siendo que la media-vida tiende a disminuir y la depuración a aumentar con el aumento de la edad gestacional<sup>21,22</sup>. Todos los recién nacidos excretaron más de 20% de la morfina de forma no-metabolizada y un tercio de ellos no metabolizó la morfina en sus metabolitos primarios<sup>22</sup>. Considerando el uso de la morfina en infusión continua en recién nacidos, los estudios de farmacocinética mostraron también un aumento del *clearance* y de la media-vida de eliminación al compararlos con los pacientes adultos<sup>23</sup>. El aumento del *clearance* de la morfina en los primeros seis meses de vida se debe más al aumento del poder de glicuronidación que a los cambios en la ligación a proteínas o al porcentaje de sulfatación. La concentración plasmática de la morfina se mostró de dos a tres veces mayor en recién nacidos de parto normal y cuatro veces mayor en el prematuro que en niños

mayores. Además el nivel plasmático del fármaco tiende a aumentar incluso después que él haya sido fuera de uso a causa de la recirculación entero-hepática<sup>24</sup>.

Pocos investigadores han tratado de caracterizar la concentración mínima de morfina necesaria para analgesia en recién nacidos. Chay y col. mostraron que una concentración de morfina de 125 ng.mL<sup>-1</sup> era necesaria para producir sedación adecuada en 50% de los recién nacidos estudiados (de parto normal y prematuros)<sup>25</sup>. Como concentraciones de 4 a 65 ng.mL<sup>-1</sup> se consideran analgésicas en niños mayores una explicación para la discrepancia entre las necesidades aumentadas de morfina en el período neonatal son las bajas concentraciones del metabolito M6G que se producen y la inmadurez del sistema receptor opioide (disminución de la concentración de receptores y/o de la afinidad por los receptores) en el encéfalo del recién nacido<sup>18</sup>. Además de los efectos colaterales comunes a todos los Opioides (depresión respiratoria, náuseas, vómitos y retención urinaria), la morfina desencadena liberación de histamina, provocando broncoespasmo en recién nacidos portadores de enfermedad pulmonar crónica. La liberación de histamina y la inhibición del tono adrenérgico pueden conllevar a la hipotensión arterial, principalmente en recién nacidos hipovolémicos. La tolerancia y el síndrome de abstinencia pueden ser observados dependiendo del tiempo de utilización y de la estrategia usada para la suspensión del fármaco<sup>18</sup>.

Las dosis recomendadas para el período neonatal son<sup>1</sup>:

- administración intermitente de 0,05 a 0,20 mg.kg<sup>-1</sup> por dosis hasta cada 4 horas por vía venosa.
- administración continua para recién nacidos en parto normal de 5 a 20  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> y para recién nacidos prematuros de 2 a 10  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>.

#### Fentanil

Es frecuentemente usado en neonatología debido a su capacidad de proveer una rápida analgesia con estabilidad hemodinámica<sup>16</sup>. Presenta inicio de acción más rápido y una duración más corta (menos de 2 horas) comparado con la morfina, siendo su  $T_{1/2,Ke0}$  de 6,4 minutos y media-vida contexto sensitiva después de cuatro horas de infusión de 260 minutos<sup>20,23</sup>. Se redistribuye en los receptores opioides para otros tejidos como los músculos, estómago y grasa. Así, aumentos transitorios de la concentración plasmática debido a la redistribución del fármaco a partir de esos tejidos pueden ocurrir. Presenta un alto metabolismo hepático y el *clearance* es primariamente dependiente del flujo hepático<sup>18</sup>. La farmacocinética puede estar alterada con el aumento de la presión intra-abdominal, pues en esas situaciones, se observa una disminución del flujo hepático y del débito cardíaco, permitiendo la acumulación del fentanil en locales de mala perfusión y recirculación posteriormente<sup>24</sup>. Dosis altas (por encima de 5  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>), cuando se inyectan rápidamente, pueden conllevar a la rigidez muscular, en especial de la caja torácica, dificultando la ventilación y llevando al laringoes-

pasmo en recién nacidos<sup>26</sup>. Las dosis recomendadas para el período neonatal son<sup>10</sup>:

- administración intermitente de 1 a 4  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  por dosis, a cada 2 a 4 horas, por vía venosa;
- administración continua para recién nacidos en parto normal de 0,5 a 3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  por vía venosa y para recién nacidos prematuros de 0,5 a 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  por vía venosa. La desventaja de la infusión continua es el apareamiento rápido del efecto de tolerancia siendo necesarias dosis crecientes del fármaco para obtenerse el efecto analgésico deseado<sup>1</sup>.

### Sufentanil

Opioide sintético, agonista potente del receptor  $\mu$  presentando media-vida corta. Su media-vida, contexto-sensitiva, después de cuatro horas de infusión es de 30 min, presentando media-vida de eliminación de 2,2 a 4,6 horas y equilibrio entre el plasma y el encéfalo de 6,2 minutos<sup>23</sup>. Como el sufentanil es altamente vinculado a la alfa1 glicoproteína ácida, el vínculo proteico del fármaco depende de los niveles séricos de esa proteína. Como la concentración plasmática de esa proteína se reduce en recién nacidos, el fármaco en la forma libre es significativamente mayor en esos pacientes que en niños mayores<sup>27</sup>. Los estudios de farmacocinética del sufentanil muestran resultados similares a los del fentanil, como *clearance* reducido y media-vida de eliminación aumentada, en los recién nacidos prematuros, comparados con los recién nacidos de parto normal y con niños mayores<sup>24</sup>. La dosis es de 0,5 a 1,5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  por dosis. La inyección rápida puede conllevar a la rigidez torácica, vómitos y convulsiones<sup>10</sup>.

### Alfentanil

Opioide sintético derivado del fentanil presentando un cuarto de su potencia. El inicio de acción después de infusión venosa es inmediato y el pico del efecto se da en un minuto con un  $T_{1/2}\text{Ke0}$  de 0,9 a 1,4 minutos<sup>20,23</sup>. La media-vida contexto-sensitiva después de cuatro horas de infusión es de 60 minutos y la duración de acción es de aproximadamente un tercio de la del fentanil<sup>20,23</sup>. De una manera general, el *clearance* del alfentanil queda reducido en los recién nacidos y su media-vida está prolongada<sup>18,20</sup>. El volumen de distribución puede estar aumentado debido a un mayor porcentaje de agua corporal y/o por la disminución del vínculo a las proteínas<sup>18,20</sup>.

### Remifentanil

Opioide sintético, agonista de los receptores  $\mu$ , que posee la misma potencia del fentanil. Presenta todas las características farmacodinámicas de su clase (analgésia, estabilidad hemodinámica, depresión respiratoria y rigidez muscular), sin embargo, presenta perfil farmacocinético úni-

co debido a la estructura éster que lo hace susceptible al rápido metabolismo por esterasis plasmática y de tejido no-específicas y que redundan en su acción ultra-corta<sup>28</sup>. La media-vida contexto sensitiva después de cuatro horas de infusión es de apenas cuatro minutos haciendo con que el término de la acción no dependa del tiempo de infusión<sup>23</sup>. La recuperación de los efectos del remifentanil se da rápidamente (dentro de 5 a 10 minutos) y un nivel fijo de concentración se alcanza después de cinco a 10 minutos de un cambio en la velocidad de infusión. Durante la media-vida de distribución (0,9 minutos) y eliminación (6,3 minutos) se estima que un 99,8% del remifentanil se elimine. Por tanto, a diferencia de otros análogos del fentanil, la duración de acción del remifentanil no aumenta con la administración prolongada<sup>23</sup>. Además, la farmacocinética no se altera con la presencia de insuficiencia hepática o renal desde que el metabolismo por las esterasis no-específicas esté preservado<sup>29</sup>. Los efectos farmacodinámicos siguen de cerca las concentraciones sanguíneas, permitiendo la correlación directa entre dosis, niveles sanguíneos y la respuesta<sup>30,31</sup>. Pueden ocurrir alteraciones hemodinámicas (como hipotensión arterial y bradicardia); respiratorias (depresión respiratoria); rigidez muscular relacionada a la dosis y a la velocidad de infusión de un *bolus*. Por otro lado, no se observa liberación de histamina en dosis convencionales<sup>23</sup>. Samartino y col. Evaluaron la eficacia y la seguridad del uso continuo por vía venosa de remifentanil en recién nacido prematuro que serían sometidos a la laserterapia para tratamiento de la retinopatía de la prematuridad. La recuperación rápida y el retorno al *status* preoperatorio, asociado a la ausencia de efectos colaterales y a los excelentes niveles de analgesia y anestesia obtenidos confirmaron la eficacia y la seguridad de la administración continua de remifentanil en recién nacidos prematuros y dan una base para la elección de este opioide<sup>32</sup>.

Las dosis varían de acuerdo con el objetivo deseado<sup>23</sup>, y en recién nacidos, la dosis inicial en *bolus* para intubación varía de 1 a 3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  y para infusión continua de 0,1 a 5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ <sup>33</sup>.

### Otros Opioides

El tramadol y la codeína también se utilizan para el tratamiento del dolor moderado. El tramadol tiene 1/10 de la potencia de la morfina y su mecanismo de acción incluye características de opioides y no-opioides. Estimula la liberación de serotonina en las terminaciones nerviosas e inhibe la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina<sup>34</sup>. Causa poca depresión respiratoria y constipación intestinal además de tener un menor potencial para desarrollar la tolerancia y la dependencia<sup>34</sup>. A pesar de las ventajas potenciales del empleo, los estudios con la aplicación de ese fármaco en niños son escasos y por eso su uso en neonatología todavía es limitado. La meperidina, por otro lado, está prácticamente proscrita para el tratamiento del dolor,

sobre todo proveniente de la formación de metabolitos tóxicos (normeperidina) que pueden reducir el límite convulsivo <sup>10</sup>.

### Anestésicos Locales

El EMLA® (mezcla eutética de lidocaína y prilocaína) produce anestesia en piel intacta, es seguro en el recién nacido cuando se aplica aisladamente en un solo procedimiento y es eficaz para reducir el dolor provocado por circuncisión, punciones arteriales, venosas y punción lumbar <sup>35</sup>. Como desventajas, se puede citar la latencia de aproximadamente 60 minutos; vaso constricción que dificulta la punción venosa y el riesgo de metaemoglobinemia <sup>35</sup>. El ELA-Max crema es un anestésico local también para uso tópico siendo su inicio de acción en cerca de 30 minutos. Causa menos vaso constricción que el EMLA <sup>36</sup>.

La infiltración local de anestésico local (lidocaína) se indica en la punción lumbar, inserción de catéter central, drenado torácico y, eventualmente, en la punción arterial. El inicio de la acción es casi inmediato y la duración del efecto, de 30 a 60 minutos después de la infiltración. Se debe siempre respetar la dosis máxima de 5 mg.kg<sup>-1</sup> <sup>10</sup>.

### SEDACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO

La sedación en recién nacidos se produce por fármacos que actúan disminuyendo la actividad, la ansiedad y la agitación del paciente, pudiendo conllevar a la amnesia de eventos dolorosos o no dolorosos <sup>1</sup>. Sin embargo, tales medicamentos en general no reducen el dolor sino que podrían potenciarlo, a pesar de que algunos analgésicos opioides como la morfina también tienen la capacidad de sedación <sup>37</sup>. Antes de la prescripción de cualquier sedativo, todas las posibles causas de agitación deben ser investigadas y tratadas adecuadamente, como el dolor, hambre, la hipoxemia, hipotermia, hipertermia, lesiones inflamatorias, inadecuación de los parámetros de ventilación mecánica, entre otras. Las principales indicaciones de sedación en el recién nacido son la realización de procedimientos diagnósticos que exigen algún grado de inmovilidad (tomografía computadorizada y resonancia magnética); soporte ventilatorio agresivo en recién nacidos agitados con hipoxemia persistente y postoperatorio de intervenciones quirúrgicas como las de cierre de pared abdominal <sup>1,38</sup>. Algunas escalas son más apropiadas para evaluar el grado de sedación del paciente, en esta franja etaria, como la escala de COMFORT <sup>39</sup>.

#### *Hidrato de Cloral*

El hidrato de cloral es sedativo e hipnótico, siendo utilizado para procedimientos diagnósticos o terapéuticos de corta duración. Su mecanismo de acción todavía no está bien elucidado y su eliminación depende de la edad siendo lenta en el recién nacido <sup>38</sup>. Se puede observar incluso, en prematuros, efecto residual del fármaco hasta 64 horas después

de su administración. Su metabolito activo, el tricloroetanol, es mutagénico y puede causar lesión cromosómica. También puede llevar a la hiperbilirrubinemia directa e indirecta y acidosis metabólica en recién nacidos. Puede causar irritación gástrica, con apareamiento de náuseas, vómitos y diarrea, alucinaciones, cefalea, depresión residual del sistema nervioso con somnolencia, depresión miocárdica con arritmia cardíaca, obstrucción de las vías aéreas y depresión respiratoria. Debido a esos efectos él no se recomienda para uso en el período neonatal <sup>1,40</sup>.

### Barbitúricos

Los barbitúricos son potentes depresores del sistema nervioso central y tienen un efecto anticonvulsivo <sup>40</sup>. No presentan actividad analgésica intrínseca y pueden incluso intensificar la sensación de dolor <sup>37</sup>. El nivel de depresión de la actividad neurológica depende de la farmacocinética del agente, de la dosis, de la vía de administración, de la condición clínica y del uso simultáneo de otros fármacos <sup>1</sup>.

#### *Propofol*

El propofol es un potente depresor del sistema nervioso central, cuya acción es rápidamente reversible, sin dejar la sedación residual <sup>41</sup>. El inicio de la acción ocurre en general, en cerca de uno a tres minutos después de la infusión del fármaco, durando cerca de 15 a 20 minutos. El medicamento posee actividad antiemética, siendo indicado para la sedación durante procedimientos diagnósticos, terapéuticos o para la inducción de anestesia general en niños mayores y adultos. Causa depresión respiratoria e hipotensión arterial que son potenciadas por el uso concomitante de opioides, cetamina u óxido nitroso. La seguridad para el uso en la población neonatal todavía se estudia <sup>42</sup>. El síndrome de infusión del propofol es una preocupación cuando el fármaco es usado en infusión continua por largos períodos de tiempo (más de 24 horas) y en altas dosis (más de 75 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) <sup>41,43</sup>.

### Benzodiazepínicos

Los benzodiazepínicos son los fármacos más empleados para la sedación, ansiólisis e inducción de amnesia. No presentan ninguna actividad analgésica y pueden inclusive ejercer efecto anti-analgésico <sup>44</sup>. Pueden conllevar al apareamiento de depresión respiratoria, obstrucción de vías aéreas, hipotensión arterial y excitación paradójica y sus efectos son potenciados por los opioides <sup>40</sup>.

#### *Diazepan*

Es un potente sedativo ansiolítico con acción anticonvulsiva. Sin embargo, la tolerancia al efecto sedativo es rápida. Interfiere en el vínculo albumina-bilirrubina aumentando la

cantidad de bilirrubina libre circulante. Raramente se utiliza en Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, a no ser como dosis aislada para promover la sedación de duración prolongada en la dosis de 0,05 a 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> por vía venosa presentando inicio de acción en 2 a 3 minutos y duración de 2 a 6 horas <sup>45</sup>.

### Midazolam

Es un benzodiazepínico con una buena actividad sedativa hipnótica, que presenta potencia de dos a cuatro veces mayor que el diazepam, tiene un rápido inicio de acción y puede causar amnesia <sup>46</sup>. Presenta tiempo de equilibrio plasma-encéfalo ( $T_{1/2Ke0}$ ) entre 0,9 y 5,6 minutos, siendo de 2,7 minutos el período de tiempo necesario para que 87,5% de ese equilibrio se dé <sup>46</sup>. En recién nacidos gravemente enfermos la media-vida de eliminación puede estar muy prolongada (6,5 a 12 horas) como también su *clearance* disminuido (0,07 a 0,12 L.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). Puede incluso causar depresión respiratoria e hipotensión arterial que son potenciadas por el uso concomitante de opioides, además de poder conllevar a la dependencia física si se usa continuamente por más de 48 horas <sup>1</sup>. A pesar de ser un sedativo eficaz comparado con el placebo, todavía no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre su efectividad y seguridad en el recién nacido <sup>47,48</sup>. Cuando se usa por vía venosa intermitente, las dosis en *bolus* son de 0,05 a 0,20 mg.kg<sup>-1</sup>, administrado a cada 2 a 4 horas, con inicio de acción de 1 a 3 minutos, pico de acción de 3 a 5 minutos y duración de 1 a 2 horas. Si se usa por vía venosa continua, normalmente las dosis varían de 1 a 6 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> <sup>1,10</sup>. La vía intranasal queda fuera de uso debido al riesgo de toxicidad al sistema nervioso central al ser absorbido, entrando en contacto directo con el nervio olfativo vía placa crívosa <sup>49</sup>. Un posible efecto colateral es el apareamiento de convulsiones cuando se hace la administración rápida y en dosis elevadas <sup>50</sup>. Puede incluso causar disminución del flujo sanguíneo para arteria cerebral media en recién nacidos prematuros <sup>51,52</sup>, además de efectos neurológicos transitorios (hipertonía, hipotonía, movimientos coréicos, movimientos discinéticos, mioclonía y actividad epileptiforme).

No existen datos suficientes para promover el uso de infusión continua de midazolam como sedativo para recién nacidos en Unidades de Terapia Intensiva Neonatal. A pesar de que el midazolam sea muchas veces usado indiscriminadamente en Unidades de Terapia Intensiva Neonatais, de forma aislada o en asociación al fentanil, se demostró que su uso en infusión continua en recién nacidos prematuros está asociado con efectos adversos graves como la muerte, leucomalacia y hemorragia periintra ventricular <sup>48</sup>.

### Antagonistas de Benzodiazepínicos y de Opioides

La disponibilidad de antagonistas específicos para los benzodiazepínicos y para los opioides aumentó la seguridad de

la sedación para procedimientos, ya que la depresión respiratoria puede ser rápidamente revertida <sup>10</sup>.

La naloxona es un antagonista no selectivo de opioides, extremadamente potente y que debe ser usado en la dosis de 1 a 4 µg.kg<sup>-1</sup> para revertir depresión respiratoria causada por el uso de los opioides. Como posee media-vida corta (media vida de eliminación de 60 minutos) la mayoría de los pacientes puede necesitar dosis repetidas, infusión continua o depósito intramuscular, además de monitorización, para evitar efecto rebote del cuadro de sedación y depresión respiratoria. Es un antagonista no solo de los efectos adversos, como depresión respiratoria, rigidez muscular y efectos gastrointestinales sino también de la sedación y de la analgesia <sup>23</sup>.

El flumazenil es un antagonista puro de los benzodiazepínicos que inhibe de forma competitiva el complejo receptor GABA-diazepínico en el sistema nervioso central. Se utiliza para revertir los efectos sedativos de los benzodiazepínicos después de la sedación o intoxicación. Posee una duración de acción más corta que la mayoría de los benzodiazepínicos. El antagonismo se inicia de uno a dos minutos después de la dosis por vía venosa, con pico en seis a 10 minutos. La dosis utilizada varía de 4 a 20 µg.kg<sup>-1</sup> y como efectos colaterales, pueden ocurrir náuseas, vómitos, zumbidos, cefalea, convulsiones, ansiedad y labilidad emocional <sup>1,53</sup>.

### Síndrome de Abstinencia en Recién Nacido

Si durante la retirada o después de la suspensión de los fármacos utilizados para la sedación y analgesia aparecen señales y síntomas de abstinencia como taquicardia, agitación, sudoración, náusea, vómitos, diarrea, disturbios del sueño e incluso rebote del dolor, debemos considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento de abstinencia que involucra varias opciones terapéuticas como la metadona, fenobarbital, clonidina, lorazepam o asociaciones entre ellos <sup>8,10</sup>. La monitorización de los síntomas de abstinencia se puede realizar por medio de escala propia como la escala de Finnegan <sup>54</sup>.

### CONCLUSIÓN

La morfina ha venido siendo preconizada como fármaco de elección según los consensos mundiales de sedación y analgesia en recién nacidos. Sin embargo la morfina no es siempre la mejor opción para analgesia y sedación de recién nacidos prematuros una vez que también en esos niños (prematuros de 27 a 29 semanas de edad de gestación) se observó una diferencia estadística significativa de hemorragia periintra ventricular grave en los pacientes sometidos a la infusión continua de morfina <sup>55</sup>. Además, la morfina presenta el inconveniente de tener su metabolismo dependiente de la función renal y hepática del recién nacido, pudiendo mantener un grado de sedación residual que muchas veces implica en el retardo de la extubación. Los

estudios de farmacocinética de la morfina mostraron variabilidad considerable en recién nacidos y también en prematuros y el *clearance* plasmático de la morfina está disminuido en recién nacidos prematuros<sup>56,57</sup>.

De ese modo, varios estudios han mostrado la seguridad y la eficacia del remifentanil en la analgesia y anestesia de niños y recién nacidos, como también en recién nacidos prematuros<sup>32,33,58</sup>. Como el remifentanil no presenta efecto de sedación residual después de su suspensión, se puede convertir en una opción para la sedación y analgesia de recién nacidos prematuros<sup>59,60</sup>.

## REFERENCIAS

- Guinsburg R — Avaliação e tratamento da dor no recém-nascido. *J Pediatr (RJ)*, 1999;75:149-160.
- Franck LS, Lawhon G — Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Semin Perinatol*, 1998; 22:434-443.
- Anand KJ — Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate*, 1998;73:1-9.
- Chermont AG, Guinsburg R, Balda RCX et al. — O que os pediatras conhecem sobre avaliação e tratamento da dor no recém-nascido? *J Pediatr (RJ)*, 2003;79:265-272.
- Walco GA, Cassidy RC, Schechter NL — Pain, hurt and harm. The ethics of pain control in infants and children. *N Engl J Med*, 1994;293:918-919.
- Bauchner H, May A, Coates E — Use of analgesic agents for invasive medical procedures in pediatric and neonatal intensive care units. *J Pediatr*, 1992;121:647-649.
- Barker DP, Rutter N — Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care admissions. *Arch Dis Child*, 1995;72:47-48.
- Anand KJ — International Evidence-Based Group for Neonatal Pain — Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001; 155:173-180.
- Menon G, Anand KJ, McIntosh N — Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol*, 1998;22:417-424.
- Machado MGP, Barbosa RFB, Silva YP — A dor em neonatologia, em: Silva YP, Silva JF — *Dor em Pediatria*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006;105-115.
- Gray L, Miller LW, Philipp BL et al. — Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics*, 2002;109:590-593.
- Blass EM, Hoffmeyer LB — Sucrose as an analgesic for newborn infants. *Pediatrics*, 1991;87:215-218.
- Rebouças EC, Segato EN, Kishi R et al. — Effect of the blockade of mu1-opioid and 5HT2A-serotonergic/alpha1-noradrenergic receptors on sweet-substance-induced analgesia. *Psychopharmacology*, 2005;179:349-355.
- Stevens B, Yamada J, Ohlsson A — Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;3:CD001069.
- Stevens B, Yamada J, Beyene J et al. — Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: is it effective and safe for repeated use over time? *Clin J Pain*, 2005;21:543-548.
- Aranda JV, Carlo W, Hummel P et al. — Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*, 2005;27:877-899.
- Lyn YC, Sussman HH, Benitz WE — Plasma concentrations after rectal administration of acetaminophen in preterm neonates. *Paediatr Anaesth*, 1997;7:457-459.
- Taddio A — Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*, 2002; 29:493-509.
- Bellu R, de Waal KA, Zanini R — Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005;1: CD004212.
- Camu F, Vanlersberghe C — Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2002;16:475-488.
- Bhat R, Chari G, Gulati A et al. — Pharmacokinetics of a single dose of morphine in preterm infants during the first week of life. *J Pediatr*, 1990;117:477-481.
- Bhat R, Chari G, Iver R — Postconceptual age influences pharmacokinetics and metabolism of morphine in sick neonates. *Pediatr Res*, 1994;35:81A.
- Stoelting RK, Hiller SC — Opioids agonists and antagonists, em: Stoelting RK, Hiller SC — *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;87-126.
- Franck LS, Miaskowski C — The use of intravenous opioids to provide analgesia in critically ill, premature neonates: a research critique. *J Pain Symptom Manage*, 1998;15:41-69.
- Chay, PC, Duffy BJ, Walker JS — Pharmacokinetics-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther*, 1992;51:334-342.
- Fahnenstich H, Steffan J, Kau N et al. — Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med*, 2000;28:836-839.
- Meistelman C, Benhamou D, Barre J et al. — Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology*, 1990;72: 470-473.
- Glass PS — Remifentanil: a new opioid. *J Clin Anesth*, 1995; 7:558-563.
- Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M et al. — Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997; 87:533-541.
- Eck JB, Lynn AM — Use of remifentanil in infants. *Paediatr Anaesth*, 1998;8:437-439.
- Ross AK, Davis PJ, Dear GD et al. — Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg*, 2001; 93:1393-1401.
- Sammartino M, Bocci MG, Ferro G et al. — Efficacy and safety of continuous intravenous infusion of remifentanil in preterm infants undergoing laser therapy in retinopathy of prematurity: clinical experience. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:596-602.
- Silva YP, Gomez RS, Barbosa RF et al. — Remifentanil for sedation and analgesia in a preterm neonate with respiratory distress syndrome. *Paediatr Anaesth*, 2005;15:993-996.
- Anderson BJ, Palmer GM — Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:285-292.
- Acharya AB, Bustani PC, Phillips JD et al. — Randomised controlled trial of eutectic mixture of local anaesthetics cream for venepuncture in healthy preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998;78:F138-142.
- Kleiber C, Sorenson M, Whiteside K et al. — Topical anesthetics for intravenous insertion in children: a randomized equivalency study. *Pediatrics*, 2002;110:758-761.
- Stoelting RK, Hiller SC — Barbiturates, em: Stoelting RK, Hiller SC — *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;127-139.
- Wolf AR — Neonatal sedation: more art than Science. *Lancet*, 1994;344:628-629.

39. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM et al. — Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatric Psychol*, 1992;17:95-109.
40. Charney DS, Mihic JS, Harris RA — Hypnotics and sedatives, em Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10<sup>th</sup> Ed, New York, Mc Graw-Hill, 2001:569-620.
41. Stoelting RK, Hiller SC — Nonbarbiturate Intravenous Anesthetic Drugs, em: Stoelting RK, Hiller SC — Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;155-178.
42. Murdoch S, Cohen A — Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med*, 2000;26:922-928.
43. Badr AE, Mychaskiw GH 2<sup>nd</sup>, Eichhorn JH — Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology*, 2001;94:536-538.
44. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH et al. — Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain.*, 1997;71:25-29.
45. Lago PM, Piva JP, Garcia PC et al. — Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. *J Pediatr (RJ)*, 2003;79:223-230.
46. Stoelting RK, Hiller SC — Benzodiazepines, em: Stoelting RK, Hiller SC — Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 4<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;140-154.
47. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N et al. — Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN Trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999; 153:331-338.
48. Ng E, Taddio A, Ohlsson A — Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal Intensive Care Unit. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 1:CD002052.
49. Coté CJ — Premedication and induction of anesthesia. *ASA Refresher course*, 2001;164:1-5.
50. Montenegro MA, Guerreiro MM, Caldas JP et al. — Epileptic manifestations induced by midazolam in the neonatal period. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001;59:242-243.
51. Harte GJ, Gray PH, Lee TC et al. — Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health*, 1997;33:335-338.
52. Van Straaten HL, Rademaker CM, de Vries LS — Comparison of the effect of midazolam or vecuronium on blood pressure and cerebral blood flow velocity in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther*, 1992;19:191-195.
53. Zaw W, Knoppert DC, da Silva O — Flumazenil's reversal of myoclonic-like movements associated with midazolam in term newborns. *Pharmacotherapy*, 2001;21:642-646.
54. Finnegan LP — Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy, em: *Neonatal Therapy: an update. Excerpta Medica*, 1986;122-146.
55. Anand KJ, Hall RW, Desai N et al. — Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*, 2004;363:1673-1682.
56. Lynn AM, Slattery JT — Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology*, 1987;66:136-139.
57. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK et al. — The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child*, 1992;146: 972-976.
58. Stoppa F, Perrotta D, Tomasello C et al. — Low dose remifentanyl infusion for analgesia and sedation in ventilated newborns. *Minerva Anesthesiol*, 2004;70:753-761.
59. Silva YP, Gomez RS, Marcatto JO et al. — Morphine versus remifentanil for intubation preterm neonates. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed*, 2007;92:F293-294.
60. Silva YP, Gomez RS, Marcatto JO et al. — Early awakening and extubating with remifentanil in ventilated preterm neonates. *Pediatric Anaesthesia*, 2007 (no prelo).