

Recomendaciones bibliográficas para el diagnóstico y tratamiento del dolor neonatal

INTRODUCCIÓN

- Sobre el diagnóstico y manejo del dolor en neonatología ha habido mucho avance desde que en 1987 Anand mostró en un estudio de referencia (citado más de 700 veces en literatura científica según Web of Science 2016) los efectos nocivos directos del dolor no tratado en prematuros.
- Hay evidencia, además, de que el dolor infratratado produce afectación directa sobre el neurodesarrollo en prematuros.
- Sin embargo, nos encontramos con dificultades de diagnóstico, hay más de 50 escalas desarrolladas para detección de dolor neonatal, y de tratamiento, fundamentalmente por falta de evidencia de seguridad de uso de muchas medicaciones sedantes y analgésicas y por aparición de alertas sobre posibles efectos nocivos de medicaciones habituales.
- En este contexto, el presente documento pretende resumir la evidencia científica actual sobre el mejor abordaje al dolor neonatal.

- Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987;1(8527):243–248.

PROBLEMAS O CONFLICTOS CON LA DEFINICIÓN DE DOLOR, IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR EN NEONATOLOGÍA.

- Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN and SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAINMEDICINE. *Pediatrics*. 2016 February; 137(2).
- Analgesics and Sedatives in Critically Ill Newborns and Infants: The Impact on Long-Term Neurodevelopment. Schiller RM, Allegaert K, Hunfeld M, van den Bosch GE, van den Anker J, Tibboel D. *J Clin Pharmacol*. 2018 Oct;58 Suppl 10: S140-S150.
- Neonatal pain management. Carter BS, Brunkhorst J. *Semin Perinatol*. 2017 Mar;41(2):111-116. Epub 2017 Jan 26. Review.

→ Reflexiones sobre definición de dolor neonatal, impacto a corto y largo plazo y estrategias de tratamiento (riesgos y eficacia).

ESCALAS DE DOLOR EN NEONATOLOGÍA

Aunque existen más de 50 sugeridas, sólo 5 han sido validadas para uso en neonatología. Cada escala para un tipo de dolor o circunstancia.

- Neonatal Facial Coding System: Peters JW, Koot HM, Grunau RE, et al. Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain*. 2003;19(6):353–363
- Premature Infant Pain Profile [PIPP]: Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996;12(1):13–22.
- Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, et al. Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early Hum Dev*. 2014; 90(4):189-93.

- Neonatal Pain and Sedation Scale (NPASS): Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol.* 2010;30(7):474–478
- Behavioral Infant Pain Profile: Holsti L, Grunau RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain. (BIIP). *Pain.* 2007;132(3):264–272
- Douleur Aigu. du Nouveau-née: Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. [APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants.] [Article in French]. *Arch Pediatr.* 1997;4(7):623–628

La recomendación es empleo rutinario de una o varias escalas, que se ajuste al perfil de pacientes y que se cumplimente por turno, por manipulación dolorosa (si la escala está validada para dolor agudo) y si la enfermera detecta signos de dolor clínico. El dolor debería ser incluido como la 5ª constante en la valoración clínica de un paciente, también en los neonatos.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO: ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS.

- Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
- Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.

Las medidas de analgesia no farmacológica (arropamiento, contención, plegamiento facilitado, cuidado piel con piel, succión al pecho, administración de sustancias endulzantes, hablar con voz suave) han demostrado ser eficaces en el tratamiento y prevención del dolor leve por procedimientos (punción de talón, administración de vacuna, canalización de vía venosa periférica, aspiración de secreciones, etc.). Deben ser proporcionadas en todo cuidado, a veces como complemento de estrategias de sedación o analgesia farmacológica.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO: FARMACOLÓGICO

- 1) Situación actual. Medicaciones más frecuentemente utilizadas en neonatología para tratamiento del dolor.
 - Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(10):796–812
 - [Clinical assessment of pain in Spanish Neonatal Intensive Care Units]. Avila-Alvarez A, Carbajal R, Courtois E, Pertega-Diaz S, Anand KJ, Muñiz-Garcia J; Grupo español del proyecto Europain. *An Pediatr (Barc).* 2016 Oct; 85(4):181-188.

Medicaciones más frecuentemente utilizadas para el manejo de la sedación y analgesia neonatal.

- 2) Alertas de seguridad
 - Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: infant and fetus. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43:1–11.
 - de Graaf J, van Lingen RA, Valkenburg AJ, et al. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain.* 2013;154(3):449–458.

- Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*. 2016;79(4):548–559.

Estudios que alertan sobre posibles efectos adversos sobre el neurodesarrollo de varias medicaciones empleadas de forma habitual como sedantes o analgésicas en la edad adulta, pediátrica e incluso neonatal.

3) Tratamiento del dolor agudo moderado o por procedimientos: intubación orotraqueal.

La intubación neonatal es un procedimiento de alto riesgo asociado a eventos adversos a corto y largo plazo. La combinación ideal de fármacos como premedicación para la intubación neonatal, en cuanto al perfil de seguridad y eficacia, todavía no ha sido establecido en términos de consenso. Una de las combinaciones más frecuente es: atropina + opioide de acción rápida (fentanilo o remifentanilo) + relajante muscular.

- Premedication for Endotracheal Intubation in the Neonate. McPherson C. *Neonatal Netw*. 2018 Jul;37(4):238-247.
- Caldwell CD, Watterberg KL. Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation. *J Perinatol*. 2015;35:415–418.
- Carbajal R, Eble B, Anand KJ. Premedication for tracheal intubation in neonates: confusion or controversy? *Semin Perinatol*. 2007;31:309–317.
- Using Paralytic as Part of Premedication for Elective Intubation of Premature Neonates May Result in Transient Impairment of Ventilation. Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. *Am J Perinatol*. 2018 Sep;35(11):1127-1130.
- Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, Committee on F, Newborn SoA, Pain M. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010;125:608–615.

4) Tratamiento del dolor postoperatorio:

Morfina

Es uno de los analgésicos más utilizados, el más antiguo, y es utilizado para control de dolor postquirúrgico y el producido por la ventilación mecánica, con resultados controvertidos. Es importante saber que también se ha asociado a peor neurodesarrollo y que la dosificación es distinta en prematuros y neonatos a término durante los primeros días por una vida media más larga cuanto menor edad gestacional (hasta 6-12 horas en dosis única).

- Anand KJS, Anderson BJ, Holford NHG, et al. Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br J Anaesth*. 2008;101(5):680–689.

Fentanilo

La droga más usada en el entorno neonatal para analgesia por procedimientos y en infusión continua.

- Continuous infusion versus intermittent bolus doses of fentanyl for analgesia and sedation in neonates: an open-label randomized controlled trial. Abiramalatha T, Mathew SK, Mathew BS, Shabeer MP, Arulappan G, Kumar M, Jayaseelan V, Kuruvilla KA. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Oct 15. pii: fetalneonatal-2018-315345.

Paracetamol

Es útil en dolor leve o moderado, no apto para analgesia por procedimientos, pero sí como “ahorrador de opioides”.

Existen reportes recientes sobre su asociación a uso prenatal y patología relacionada con el neurodesarrollo como el S. hiperactividad, TEA, Precisa de ajuste de dosis para prematuros y neonatos en primeros días de vida por una alteración en la farmacocinética y acúmulo de metabolitos intermedio.

- Flint RB, Roofthoof DW, van Rongen A, et al. Exposure to acetaminophen and all its metabolites upon 10, 15, and 20 mg/kg intravenous acetaminophen in very-preterm infants. *Pediatr Res.* 2017;82(4):678–684.
- Laughon MM, Avant D, Tripathi N, et al. Drug labeling and exposure in neonates. *JAMA Pediatr.* 2014;168(2):130–136.
- Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):308–313.
- Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(2):149–154.

Benzodiacepinas (midazolan)

Droga muy utilizada en el entorno de UCIN tanto para sedación para procedimientos como para tratamiento del dolor-acoplamiento a ventilación mecánica de paciente neonatal crítico. Relacionado ya en metaanálisis del 2001 con alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes prematuros. Reportes de alteraciones en capacidad de memoria, neurodéficits en pacientes neonatales expuestos.

- Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol.* 2016;79(4):548–559.
- Tokuda K, O’Dell KA, Izumi Y, Zorumski CF. Midazolam inhibits hippocampal long-term potentiation and learning through dual central and peripheral benzodiazepine receptor activation and neurosteroidogenesis. *J Neurosci.* 2010;30(50):16788–16795.
- Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 31;1:CD002052. doi: 10.1002/14651858.CD002052.pub3. Review.

Agonistas alfa 2: dexmedetomidina y clonidina.

Fármacos agonistas alfa 2 adrenérgicos con efectos sedantes, analgésicos y “ahorradores” de opioides y benzodiacepinas. Se ha sugerido un efecto protector de neuroapoptosis de la dexmedetomidina inducida por otros agentes en modelos animales. Escasos estudios en población neonatal muestran adecuado poder sedante/analgésico sin efectos secundarios relevantes. Ausencia de estudios a medio - largo plazo.

- A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, Wisemandle WA, Gramlich L. *J Pediatr.* 2014 Feb;164(2):276-82.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.002. Epub 2013 Nov 14.
- Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation. Romantsik O, Calevo MG, Norman E, Bruschetti M. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 10;5:CD012468. doi: 10.1002/14651858.CD012468.pub2. Review.

- Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. Buck ML. J Pediatr Pharmacol Ther. 2010 Jan;15(1):17-29.

5) Tratamiento del dolor crónico: dolor generado por ventilación mecánica.

No hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de sedoanalgesia para facilitar la ventilación mecánica en neonatos.

- Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. **Nemergut** ME, Yaster M, Colby CE. Clin Perinatol. 2013 Sep;40(3):539-58.
- Bellu R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010; 95: F241–51.
- Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. JAMA.2003;290(18):2419–2427.

REFLEXIONES FINALES

- Hay que recomendar la prevención de dolor como rutina minimizando la manipulación, agrupando tareas, favoreciendo la presencia de los padres, realizando las maniobras de cuidado del prematuro en canguro o en brazos, si es posible.
- Está demostrada la eficacia del uso de la aproximación no farmacológica en muchos tipos de procedimientos dolorosos, como única maniobra (punción de talón, canalización de vía venosa o venopunción, vacunación o administración de intramusculares, etc.) o combinada con analgesia farmacológica en dolor moderado por procedimientos (gotas anestésicas en examen de fondo de ojo, con pomada anestésica en punción lumbar, etc.)
- El uso de determinados fármacos para técnicas dolorosas en neonatología que facilitan el procedimiento y alivian el dolor: intubación traqueal como principal ejemplo con fármacos de acción rápida como el fentanilo o remifentanilo combinado o no con benzodiacepina si fuese preciso.
- El uso de fármacos de forma sistemática para acoplamiento del paciente neonatal a la ventilación mecánica no está recomendado no ha demostrado beneficios en cuanto a las escalas de dolor y se ha asociado a peor neurodesarrollo en los pacientes tratados. Hay que establecer estrategias individualizadas para cada paciente.
- El uso de “nuevos” fármacos prometedores, como la dexmedetomidina, debe hacerse con cautela debido a la falta de estudios de seguridad a medio y largo plazo.
- El objetivo final, a la luz de toda esta evidencia, es lograr un adecuado control analgésico con los mínimos efectos secundarios a corto y largo plazo sobre un cerebro en desarrollo. Un reto en toda regla.