

# Tratamiento farmacológico del dolor del recién nacido

## *Pain pharmacological treatment in the newborn*

Dra. María Cecilia Rubio Longo<sup>°</sup>, Farm. Mónica Travaglianti<sup>°°</sup>

### RESUMEN

Los niños hospitalizados están expuestos a múltiples procedimientos dolorosos. Cada centro de atención debe implementar un programa integral de prevención y manejo del dolor en el neonato que incluya utilizar estrategias para su evaluación rutinaria, minimizar el número de procedimientos dolorosos, reducir la exposición a estímulos ambientales como luz y ruidos, y emplear protocolos que incorporen el uso de medidas no farmacológicas y farmacológicas de manera efectiva. Con respecto a la administración de fármacos, resulta fundamental seleccionar cuidadosamente a aquellos que presenten mayor evidencia de eficacia y seguridad.

Los neonatos constituyen la población con menor información respecto de las dosis, el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos debido a que existen escasos estudios clínicos robustos en pacientes de este rango etario.

Sin embargo, conocer las características de los medicamentos actualmente disponibles para el manejo de la sedo-analgésia en la población neonatal constituye un objetivo fundamental para el uso adecuado, seguro y eficiente de estos fármacos.

En este artículo se desarrollan los usos con mayor frecuencia en esta población.

**Palabras clave:** dolor, neonato, tratamiento farmacológico, analgésicos.

### ABSTRACT

Hospitalized children are exposed to multiple painful procedures. Each care center should implement a comprehensive program for the prevention and management of pain in the newborn that includes using strategies for routine evaluation, minimizing the number of painful procedures, reducing exposure to environmental stimuli such as light and noise, and using protocols that incorporate the use of non-pharmacological and pharmacological measures effectively. With regard to the administration of drugs, it is essential to carefully select those who present greater evidence of efficacy and safety.

Neonates constitute the population with the least information regarding the dose, pharmacokinetic and pharmacodynamic behavior of medications because there are few robust clinical studies in patients of this age range.

However, knowing the characteristics of the medications currently available for the management of sedo-analgesia in the neonatal population is a fundamental objective for the proper, safe and efficient use of these drugs.

This article develops the most frequently used in this population.

**Keywords:** pain, neonate, pharmacological treatment, analgesics.

<sup>°</sup> Neonatóloga. Médica de planta, Área de Neonatología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>°°</sup> Farmacéutica clínica, Área de Neonatología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: crubio@garrahan.gov.ar

Recibido: 3 de octubre de 2019.

Aceptado: 16 de diciembre de 2019.

**Cómo citar:** Rubio Longo MC, Travagliani M. Tratamiento farmacológico del dolor del recién nacido. *Rev Enferm Neonatal*. 2020;32:27-39.

## INTRODUCCIÓN

Los neonatos prematuros y nacidos a término son capaces de percibir dolor. Los niños hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, están expuestos a múltiples procedimientos dolorosos tales como extracciones de sangre, colocación de accesos venosos vasculares, colocación de sonda nasogástrica y aspiración de secreciones, además de otros procedimientos de rutina como las evaluaciones médicas, de enfermería y kinesiología, y estímulos ambientales como luces y ruidos.<sup>1,2</sup>

El dolor produce estrés y ambas condiciones pueden afectar negativamente la evolución de los niños críticamente enfermos y aumentar su morbilidad y mortalidad.<sup>1,3</sup>

A pesar de que existe una mayor conciencia de esta realidad por parte del equipo de salud, las estrategias para lograr un adecuado manejo del dolor en estos pacientes suelen ser ineficaces y, desafortunadamente, continúa siendo poco reconocido e insuficientemente tratado.<sup>1</sup>

La prevención y manejo del dolor debe ser una premisa en la atención de cada paciente. Cada centro debe implementar un programa que incluya estrategias para la evaluación rutinaria del dolor mediante escalas validadas diseñadas para este fin, minimizar el número de procedimientos dolorosos, los episodios de manipulación del paciente y los estímulos ambientales como la luz y los ruidos, y utilizar protocolos que incluyan el uso de medidas no farmacológicas y farmacológicas antes de cualquier manipulación o procedimiento.<sup>4</sup>

Por lo tanto, y para garantizar que el dolor sea controlado adecuadamente, antes de realizar un procedimiento se debe pautar qué escala y estrategia de dolor va a ser utilizada, y qué circunstancias pueden requerir aportes adicionales o ajustes terapéuticos.<sup>5</sup> La estrategia analgésica debe incluir una combinación de medidas no farmacológicas y farmacológicas presentadas de forma gradual, con una estrategia de analgesia creciente, a medida que aumenta el grado de dolor que se espera para ese procedimiento, con un enfoque similar a la escalera analgésica de la OMS para el tratamiento del dolor en adultos.<sup>4</sup> Se plantea el tratamiento como una serie de pasos o escalones con opciones de analgesia creciente:

- Paso 1: medidas no farmacológicas (amamantamiento, uso del chupete, contención, arropamiento, contacto piel a piel) y administración de sucrosa.
- Paso 2: anestésicos tópicos (EMLA® lidocaína-prilocaina).
- Paso 3: acetaminofeno/paracetamol.
- Paso 4: opioides (morfina- fentanilo).
- Paso 5: Infiltración subcutánea de lidocaína o bloqueo nervioso específico.
- Paso 6: sedoanalgesia profunda (combinación de opioides, sedantes y otras drogas) o anestesia general.

Los fármacos deben ser utilizados para el manejo del dolor moderado o grave. Los más empleados son la sucrosa (sacarosa), los opiáceos, el acetaminofeno (paracetamol) y, en menor medida, los anestésicos locales. En cada caso, deben administrarse asociados a medidas no farmacológicas para optimizar su acción.<sup>6</sup>

Para garantizar un empleo seguro, es necesario conocer los efectos de los distintos fármacos analgésicos en los neonatos y sus características según la edad gestacional del niño.<sup>5</sup> Cada vez que se utiliza un tratamiento farmacológico, se debe considerar el balance de los beneficios vs. los efectos adversos de la intervención.<sup>4</sup>

Debe evitarse el uso de fármacos con poca evidencia de seguridad en el neonato dado que podrían tener impacto deletéreo a largo plazo. El midazolam ha sido asociado a tasas más altas de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o muerte, comparado con los que recibieron placebo,<sup>6,7</sup> por lo que no debería ser utilizado en neonatología.<sup>6</sup>

Es importante recordar que las benzodiazepinas, el hidrato de cloral y los paralizantes musculares no poseen efecto analgésico.

Se describen a continuación los fármacos más frecuentemente empleados.

## SUCROSA (SACAROSA)

Es útil en la reducción del dolor leve a moderado en procedimientos puntuales tanto en niños de término como en prematuros. Para la Academia Americana de Pediatría<sup>8</sup> el uso de esta solución es considerado dentro de las intervenciones farmacológicas, no así para otras sociedades científicas pediátricas. La administración de sucrosa requiere prescripción y seguimiento.<sup>6</sup> Un metanálisis de 74 estudios que incluyeron 7049 lactantes con edad gestacional de hasta 44 semanas

concluyeron que la sucrosa ha mostrado ser segura y efectiva para el alivio del dolor en procedimientos individuales.<sup>9</sup>

Su mecanismo de acción no está bien definido; podría estar asociado a la acción de opioides endógenos (beta-endorfinas). También se sugieren mecanismos adicionales vinculados con las vías dopaminérgicas y colinérgicas; sin embargo, el mecanismo de acción no se conoce exactamente en el recién nacido humano.<sup>8,10</sup>

Se ha observado un efecto analgésico aditivo cuando la sucrosa se usa junto con otras medidas no farmacológicas, como la succión no nutritiva y el arropamiento o envoltura.

Se utiliza para reducir el dolor agudo, episódico, por procedimientos que incluyen: punción de talón, venopuntura, colocación de un acceso venoso periférico, sondaje vesical y examen de la retina en prematuros. Debe combinarse con otros agentes analgésicos para procedimientos como punción lumbar, circuncisión y colocación de un catéter percutáneo.<sup>4</sup>

La sucrosa inicia su efecto a los 10 segundos, el efecto pico se observa a los 2 minutos y el efecto analgésico se sostiene durante 5-10 minutos.<sup>10</sup> Por ello, se recomienda administrar una primer dosis 2 minutos antes del inicio del procedimiento y repetirla a los 2 minutos si el mismo se prolonga.

Debe ser administrada lentamente dentro de la cavidad oral para prevenir su deglución e incrementar la absorción en la mucosa, con una jeringa o mediante el uso de un chupete.<sup>10</sup> No se debe administrar por sonda gástrica, ya que solo es efectiva por vía oral.

Se necesitan más estudios para determinar los efectos adversos de la sucrosa a largo plazo, fundamentalmente en prematuros.<sup>11</sup> Por lo tanto, sólo se debe utilizar para intervenciones puntuales y evitar el uso abusivo como para calmar cualquier situación de llanto no relacionada con dolor.

En la *Tabla 1* se resumen las características farmacológicas de la sucrosa.

### ACETAMINOFENO (PARACETAMOL)

El acetaminofeno o paracetamol es un analgésico con acción antipirética. No se conoce el mecanismo exacto. Actúa a nivel central y en menor medida a nivel periférico. La acción antipirética está relacionada a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel hipotalámico.<sup>10</sup>

Debe ser utilizado en casos de dolor leve a moderado, ya que es un fármaco poco potente y la analgesia no

aumenta con el incremento de la dosis, es decir posee efecto techo.<sup>5</sup>

No debe ser usado en forma aislada para el manejo del dolor grave posoperatorio, pero puede ser considerado durante el período posoperatorio tardío, luego de procedimientos menores o en forma conjunta a otras medidas. Su efecto analgésico puede ser aditivo, cuando se utiliza combinado con opioides para el tratamiento del dolor agudo grave asociado a procedimientos o al período posoperatorio inmediato; su administración conjunta puede favorecer una disminución de la cantidad total de opioides y de los efectos adversos asociados a los mismos. Ha mostrado limitada eficacia para reducir el dolor en procedimientos como la circuncisión, exámenes oftalmológicos o punción de talón.<sup>12</sup>

Puede administrarse por vía oral, rectal o endovenosa. En recién nacidos de término y prematuros el *clearance* del fármaco es más lento que en niños mayores por lo que las dosis requeridas son menos frecuentes.<sup>4</sup>

Los efectos adversos reportados son dosis dependientes. A diferencia de niños mayores y adultos, la toxicidad hepática por acetaminofeno en el recién nacido es rara. Ha sido reportada por administración de dosis repetidas en administración crónica, por error en la prescripción y administración debido a las diferencias entre la presentación oral y endovenosa de paracetamol y por pasaje transplacentario debido a la ingesta de sobredosis materna.<sup>13-16</sup>

Su metabolismo es hepático y su excreción por orina. Las vías metabólicas principales son la conjugación para formar sulfato o glucuronato de acetaminofeno. En el recién nacido la vía de eliminación principal es la sulfatación y no la glucuronización por lo que está más protegido con respecto a una potencial toxicidad, sumado a la menor actividad de la enzima citocromo P450 que limita la producción de metabolitos tóxicos.<sup>5</sup>

En la *Tabla 2* se resumen las características farmacológicas del paracetamol.

### ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) bloqueando la síntesis de prostaglandinas.

Los AINE son usados extensamente en niños mayores y adultos, y en forma escasa en el período neonatal por sus efectos adversos.

En estudios que evaluaron el uso de indometacina e ibuprofeno para el tratamiento del ductus arterioso

persistente en el prematuro, su utilización estuvo asociada con sangrado gastrointestinal, disfunción plaquetaria y disminución del filtrado glomerular.<sup>4</sup>

Los AINE no deben ser utilizados para analgesia en el período neonatal dado que existen agentes disponibles más seguros y eficaces.

## ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

Los opioides son considerados los fármacos con mayor efecto analgésico y sedante para el control del dolor moderado a grave en pacientes de todas las edades.<sup>4</sup>

Constituyen la principal herramienta farmacológica para la analgesia en el neonato.<sup>5,8</sup>

Imitan la acción de las endorfinas al inhibir la actividad de la adenilciclasa. Esto se manifiesta por una hiperpolarización neuronal con supresión de la descarga espontánea y respuestas evocadas. También interfieren en el transporte transmembrana de iones calcio y actúan en la membrana presináptica donde interfieren con la liberación del neurotransmisor.<sup>10</sup> De este modo, interactúan con receptores específicos en el sistema nervioso central y periférico para modificar la transmisión de las señales dolorosas y disminuir la percepción del dolor.<sup>5</sup>

**Tabla 1.** Características farmacológicas de la sucrosa<sup>6,10</sup>

<b>Mecanismo de acción</b>	No se conoce. Podría estar asociado a la acción de opioides endógenos.			
<b>Evidencia</b>	Ha demostrado ser segura y efectiva para el alivio del dolor en procedimientos individuales. Mayor efecto si se asocia a otras medidas no farmacológicas.			
<b>Indicaciones</b>	Extracción de sangre, colocación de vías periféricas y percutáneas, colocación de sonda nasogástrica, punción lumbar, punción suprapúbica, examen de retina, tratamiento de retinopatía del prematuro, inyecciones subcutáneas (Clexane®), extracción de suturas, etc.			
<b>Dosis</b>	Se recomienda administrar una dosis 2 min antes y otra durante el procedimiento. Si el mismo se prolonga, puede requerir una 3ª dosis. Si el dolor persiste, NO administrar dosis adicionales de sucrosa. Evaluar medidas no farmacológicas y/o farmacológicas adicionales. A una concentración del 21 % se proponen las siguientes dosis:			
	<b>2 min antes del procedimiento</b>	<b>Durante el procedimiento</b>	<b>Si el procedimiento excede los 2 min</b>	<b>Dosis máxima por procedimiento</b>
RNT	1 ml	0,5 ml	0,5 ml	2 ml
RNPT	0,5 ml	0,25 ml	0,25 ml	1 ml
<b>Farmacocinética</b>	Inicia su acción a los 10 seg; el pico se observa a los 2 min y se sostiene por 5-10 min.			
<b>Precauciones/Contraindicaciones</b>	Evitar dosis múltiples en neonatos muy prematuros (< 32 semanas de edad gestacional). No administrar en pacientes con síndrome de intestino corto, sospecha de enterocolitis necrotizante, fístula traqueo-esofágica no reparada, alteración de la deglución.			
<b>Preparación/Administración</b>	Sucrosa = sacarosa (disacárido: glucosa + fructosa, en relación 1:1). Puede utilizarse como solución madre el jarabe de sucrosa al 85 % (jarabe simple). Preparación al 21 % en jeringas de 2,5 ml a partir del jarabe simple: 0,5 ml de jarabe + 1,5 ml de agua. Administrar lentamente dentro de la cavidad oral para prevenir su deglución e incrementar la absorción en la mucosa. Ofrecer chupete. No administrar por sonda nasogástrica. Solo es efectiva por vía oral.			
<b>Comentario</b>	En Argentina no se dispone de presentaciones comerciales listas para administrar.			

RNT: recién nacido de término; RNPT: recién nacido pretérmino.

En dosis equivalentes, producen analgesia potente, poseen efectos fisiológicos similares<sup>1,17</sup> y atenúan las respuestas fisiológicas al estrés.<sup>4</sup>

No poseen efecto techo, es decir, que al titular la dosis del paciente, ésta puede escalar según el requerimiento del niño, hasta lograr su confort.

Los más utilizados y estudiados en el periodo neonatal son la morfina y el fentanilo.<sup>5</sup>

Ambos son equivalentes a dosis equipotentes; el fentanilo es 50-100 veces más potente que la morfina,<sup>10</sup> lo que no significa que sea más analgésico que ella, sino que se requiere menor dosis para lograr el mismo efecto.<sup>1</sup>

Su administración prolongada se asocia a tolerancia y dependencia. La tolerancia se refiere a la necesidad de aumentar la dosis para sostener el mismo efecto farmacológico cuando se emplean por tiempo prolongado. La dependencia significa que, con la disminución brusca o suspensión de esta medicación, el paciente puede desarrollar síndrome de abstinencia.<sup>1</sup>

Otra característica es su reversibilidad. La naloxona es un antagonista competitivo de todos los receptores opioides; actúa por desplazamiento del fármaco de los receptores opiáceos, por lo que se revierten todos sus efectos, incluso el efecto analgésico.<sup>1</sup>

Otros efectos generales de los opioides incluyen depresión respiratoria, apnea, vasodilatación arterial y

**Tabla 2.** Características farmacológicas del acetaminofeno (Paracetamol)<sup>6,10</sup>

<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibe la enzima ciclooxigenasa al bloquear la síntesis de prostaglandinas a nivel central.		
<b>Indicaciones</b>	Dolor post-quirúrgico leve-moderado. Efecto aditivo administrado con opioides. Antipirético.		
<b>Farmacocinética</b>	Biodisponibilidad: se absorbe principalmente en el yeyuno. Inicio de acción: VO < 1 h; EV: analgesia: 5-10 min; antipirexia: dentro de los 30 min. Unión a proteínas: 10-25 % Vida media: 3,5 h en recién nacidos de término y 5,7 h en recién nacidos pretérmino.		
<b>Dosis</b>	<b>Recién nacido pretérmino</b>		<b>Recién nacido de término</b>
	<b>28-32 semanas</b>		<b>33-36 semanas</b>
	VO	10 mg/kg/dosis c/8 h	10-15 mg/kg/dosis c/6-8 h
EV	10 mg/kg/dosis c/12 h	10 mg/kg/dosis c/8 h	10 mg/kg/dosis c/6 h
<b>Preparación/ Administración</b>	Presentación: VO: 100 mg/ml (5 mg/gota). EV: ampolla: 500 mg/50 ml (10 mg/ml). Se recomienda pasar a la VO lo antes posible. Tiempo máximo EV recomendado: 4 días. Administración EV: utilizar diluido. Concentración: 1-5 mg/ml en SF/Dx 5 %. Tiempo de administración: 15 min. Estabilidad sin diluir: 24 h; diluido: 6 h.		
<b>Reacciones adversas</b>	Toxicidad hepática dosis dependiente. Disminución de la frecuencia cardíaca, hipotensión. Raras: neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, reacciones en la piel.		
<b>Precauciones/ Contraindicaciones</b>	Su metabolismo puede disminuir con inductores enzimáticos como rifampicina, fenobarbital, fenitoína, etc. Insuficiencia hepática y renal.		

VO: vía oral; EV: endovenoso; SF: solución fisiológica; Dx: dextrosa.

venosa (asociada a liberación de histamina por efecto de la morfina), disminución de la peristalsis intestinal, náuseas, vómitos y retención urinaria.<sup>5</sup>

La respuesta farmacológica a los opioides presenta una gran variabilidad intra- e interindividual en el recién nacido. Dicha variabilidad es producto de la inmadurez de los sistemas CYP y de conjugación hepática, del filtrado glomerular y de los polimorfismos en los genes implicados en el control del dolor.<sup>18-20</sup>

Por todas estas características, la administración de opioides requiere vigilancia estrecha. Deben ser utilizados en un ambiente controlado, con capacidad para el monitoreo continuo de los signos vitales y administrado por personas con experiencia en el manejo de la vía aérea.<sup>5</sup>

En la *Tabla 3* se resumen las características farmacológicas de los opiáceos.

#### • Morfina

La morfina es el opioide más utilizado para el control del dolor en el neonato.<sup>4</sup>

Tiene efectos analgésicos y sedantes más duraderos que el fentanilo, inicio de acción más lento y menor potencial de inducir tolerancia que el fentanilo.<sup>10</sup>

Con respecto a sus efectos secundarios, el efecto hipotensor de la morfina (asociado a liberación de histamina) es más probable en los prematuros de 23-26 semanas de edad gestacional o en neonatos con inestabilidad hemodinámica previa, pero puede ocurrir en todos los niños cuando se utilizan dosis altas (100-200 mcg/kg).<sup>5</sup> También se ha descrito que su uso podría demorar el tiempo para lograr el aporte enteral total en prematuros.<sup>1,21</sup>

El uso rutinario de morfina en recién nacidos ventilados no está recomendado. Bellu y colaboradores,<sup>22</sup> realizaron una revisión sistemática y meta-análisis donde no hallaron evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de opioides en neonatos con ventilación mecánica y sugieren que sean usados selectivamente basados en el juicio clínico y la evaluación individual.

Está indicado para el manejo del dolor moderado a grave asociado a cirugías, procedimientos invasivos y enfermedad grave.<sup>4</sup> También para el tratamiento del síndrome de abstinencia.

#### • Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético frecuentemente usado en neonatos por su capacidad para proveer rápida analgesia, mantener la estabilidad hemodinámica, bloquear las respuestas endócrinas al estrés y prevenir el aumento de las resistencias pulmonares inducidas por dolor.<sup>1</sup>

La analgesia y la sedación producidas por este fármaco tienen un comienzo de acción más rápido y duración de acción más corta respecto de la morfina.

Se reconoce al fentanilo como un opioide de acción corta, aun cuando posee una prolongada vida media de eliminación. Presenta un comienzo de acción casi inmediato ( $\approx 30$  seg) tras la administración intravenosa.<sup>10</sup> El efecto máximo se observa a los 3-5 minutos (es 4-8 veces más rápido que la morfina), pero su acción luego de una dosis en bolo se extiende por alrededor de 60 minutos debido a la rápida redistribución y acumulación en tejidos grasos y musculares del cuerpo.

Se ha reportado rigidez de tórax asociada o no con laringoespasma cuando se infunde rápidamente una dosis mayor de 2 mcg/kg,<sup>1,3</sup> por lo que la administración debe ser lenta, durante 3-5 minutos. Este es un efecto adverso grave que requiere relajación muscular o administración de naloxona para revertirlo.<sup>1,3,5</sup>

Sus características lo hacen una alternativa especialmente útil para administrar analgesia en casos de hipertensión pulmonar (hipertensión pulmonar primaria y secundaria a aspiración de líquido amniótico meconial, hernia diafragmática) o de labilidad hemodinámica (cirugía cardiovascular, *shock*). Otra ventaja clínica es su rápido inicio de acción, por lo que es preferible a la morfina para el control del dolor en procedimientos como la intubación endotraqueal.<sup>5</sup>

La tolerancia al fentanilo se desarrolla más rápidamente que con la morfina y requiere un aumento escalonado de la dosis durante su administración prolongada.<sup>1,3,23</sup> La suspensión brusca del tratamiento durante más de 5 días puede desencadenar síndrome de abstinencia.<sup>10</sup>

### ANESTÉSICOS LOCALES

Pueden proporcionar alivio del dolor durante algunos procedimientos.<sup>8</sup>

Tanto la lidocaína como la prilocaína estabilizan las membranas neuronales mediante la inhibición de los flujos iónicos necesarios para la iniciación y conducción de los impulsos nerviosos, y efectúan de este modo la acción anestésica local.<sup>10</sup>



**Tabla 3.** Características farmacológicas de los opiáceos<sup>6,10</sup>

<b>Mecanismo de acción</b>	Efecto inhibitorio por hiperpolarización de la membrana, bloqueo de la liberación del neurotransmisor que produce analgesia y sedación.		
<b>Evidencia</b>	En dosis equivalentes, producen analgesia y efectos fisiológicos similares. Su uso prolongado está asociado a tolerancia y dependencia. Deben ser suspendidos en forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia.		
<b>Indicaciones</b>	Dolor moderado-grave.		
<b>Opioide</b>		<b>Morfina (natural)</b>	<b>Fentanilo (sintético)</b>
<b>Características farmacocinéticas</b>	Inicio de la acción	VO: 20-60 min. EV: 1-5 min.	EV: casi inmediato. IM: 7-8 min. IN: 5 min.
	Tiempo al efecto máximo	EV: 30 min.	EV: 3-5 min.
	Biodisponibilidad	EV: 100 %. VO: variable: ~30-50 %.	EV: 100 %.
	Metabolismo	Unión a las proteínas: 18-22 %. Vida media: RNPT: 6-12 h según la EG. RNT: 7,6 h (4,5-13,3 h). Metabolismo hepático.	Unión a las proteínas: 70-77 %. Vida media: 6-30 h según la EG. Metabolismo hepático.
	Eliminación	Renal.	Renal.
<b>DOSIS</b>	EV intermitente	50-100 mcg/kg/dosis c/4-8 h.	RNPT: 1 mcg/kg/dosis c/4 h. RNT: 2 mcg/kg/dosis c/4 h.
	EV continuo	10-30 mcg/kg/hora.	1-2 mcg/kg/hora.
	VO	El doble de la dosis EV.	No aplica.
	Intranasal	No aplica.	1-2 mcg/kg/dosis en 0,1-0,2 ml.
	SC/ IM	100 mcg/kg.	1-2 mcg/kg.
<b>Reacciones adversas</b>		Hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, miosis, íleo, retención urinaria.	Laringoespasma, rigidez muscular torácica, depresión respiratoria, bradicardia, retención urinaria.
<b>Precauciones</b>		Ajustar la dosis en insuficiencia hepática y renal.	
<b>Preparación/ Administración</b>		EV: concentración de administración: 100 mcg/ml (0,1 mg/ml). Concentración máxima: 500 mcg/ml (0,5 mg/ml). Compatible con Dx 5 %, SF. EV en bolo: lento en 3-5 min. EV continua: utilizar bomba de jeringa. VO: 15 min antes del procedimiento con/sin alimento. Presentación: solución extemporánea: 1 mg/ml.	EV intermitente: concentración de administración: 1-5 mcg/ml lento en 3-5 min. Compatible con Dx 5 %, SF. EV continuo: concentración de administración: 10 mcg/ml (rango 10-50 mcg/ml). Utilizar bomba de jeringa.
<b>Comentario</b>		Evitar la administración de ambos opiáceos en forma simultánea (actúan sobre los mismos receptores). Es necesario ajustar la dosis hasta encontrar la respuesta analgésica buscada. Naloxona: antagonista de los opiáceos. Dosis: 0,1 mg/kg/dosis EV, SC, IM.	

VO: vía oral; EV: endovenoso; IM: intramuscular; IN: intranasal; SC: subcutáneo; RNT: recién nacido de término; RNPT: recién nacido pretérmino; EG: edad gestacional; Dx: dextrosa; SF: solución fisiológica.

- **Lidocaína-prilocaina (EMLA®)**

Provee anestesia local sobre la piel intacta cuando se somete a procedimientos superficiales donde se utilicen agujas. Se usa con parche oclusivo.<sup>10</sup>

El inicio, profundidad y duración de la analgesia dérmica en la piel intacta proporcionada por la crema de lidocaína y prilocaina dependen principalmente de la duración de la aplicación. La analgesia dérmica se consigue 1 hora después de la aplicación, alcanza máximo efecto en 2 a 3 horas, y persiste durante 1 a 2 horas después de la extracción del parche oclusivo.<sup>10</sup>

Ha demostrado disminuir las puntuaciones de dolor al ser utilizada durante la punción venosa y la punción lumbar, especialmente si el paciente recibe en forma simultánea solución oral de sucrosa.<sup>4,8,24</sup> No ha mostrado beneficios en la punción del talón.<sup>8</sup>

Los efectos adversos están relacionados con la prilocaina e incluyen irritación local de la piel y metahe-moglobinemia. Poseen mayor riesgo con la aplicación excesiva, tiempo de contacto prolongado,<sup>25</sup> uso concomitante de fármacos inductores de metahe-moglobinemia (fenitoína, fenobarbital, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, paracetamol) y en menores de 37 semanas.<sup>10</sup>

La evidencia actual sobre la utilización de anestésicos locales en recién nacidos, requiere más estudios de eficacia y seguridad, así como también de la aplicación repetida, especialmente en recién nacidos pre-término. No se ha realizado ninguna evaluación de los efectos a largo plazo de los anestésicos tópicos en los recién nacidos.<sup>24</sup>

En la *Tabla 4* se resumen las características farmacológicas del EMLA®.

- **Lidocaína**

Se utiliza como anestésico local o regional por infiltración local o bloqueo del nervio periférico.

La lidocaína al 1 % se inyecta localmente para reducir el dolor asociado con la colocación de un catéter venoso percutáneo o un catéter arterial, circuncisión,<sup>2</sup> colocación de tubos de drenaje pleural y en sitios de acceso de cirugía mínimamente invasiva, para reducir el dolor posoperatorio.

Debido a su menor capacidad enzimática, muy raramente los recién nacidos tienen riesgo de metahe-moglobinemia.<sup>10</sup>

La lidocaína se presenta en diferentes concentraciones y formulaciones farmacéuticas. Es necesario pres-

tar mucha atención a la formulación utilizada a fin de evitar un error y posibles efectos adversos graves.

En la *Tabla 5* se resumen las características farmacológicas de la lidocaína.

## BENZODIAZEPINAS

Son utilizadas en forma amplia y empírica en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal.<sup>1</sup>

Actúan sobre receptores específicos en el sistema nervioso central, potencian la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) sobre sus receptores ionotrópicos (GABA A), lo que permite una mayor entrada del ión cloro a las neuronas y favorece la hiperpolarización de su potencial de membrana. El estado resultante de inhibición neuronal explica los efectos farmacológicos sedante-hipnótico, ansiolítico y anticonvulsivante. No poseen acción analgésica.<sup>10</sup>

Se han reportado efectos neurológicos adversos asociados con la administración de midazolam en recién nacidos de término y prematuros que incluyen deterioro del nivel de conciencia, falta de seguimiento visual, hipertonia, hipotonia, movimientos coreicos, discinéticos, mioclonías y actividad epileptiforme. En todos estos casos, los efectos fueron transitorios, aunque no se informaron resultados del desarrollo neurológico a largo plazo.<sup>1</sup> Dos estudios (Van Straaten 1992,<sup>26</sup> Harte 1997<sup>27</sup>) encontraron una disminución significativa en la velocidad del flujo en la arteria cerebral media en prematuros que recibieron una única dosis en bolo de midazolam. Este efecto duró hasta una hora y se relacionó con una disminución en la presión arterial media. Por ello, los efectos neurológicos del midazolam podrían estar relacionados con una hipoperfusión cerebral transitoria.<sup>1,7</sup>

Datos en modelos animales recién nacidos sugieren que el midazolam podría inducir apoptosis y/o necrosis de neuronas y otras células del cerebro en desarrollo de forma independiente del receptor de benzodiazepinas.<sup>4</sup>

Ng E. y colaboradores,<sup>7</sup> realizaron una revisión sistemática y meta-análisis respecto de la infusión de midazolam para la sedación de neonatos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Se incluyeron 3 estudios (Jacqz-Aigrain 1994, Anand 1999, Arya 2001) sobre 146 niños. Se emplearon diferentes escalas para evaluar la sedación. Se observó un mayor nivel de sedación en el grupo que recibió midazolam respecto del grupo placebo. Ninguna de las escalas que se utilizó estaba validada para prematuros, por lo cual la eficacia del uso de



midazolam en esta población no pudo ser comprobada. El estudio de Anand publicado en 1999, mostró una mayor incidencia de pronóstico neurológico adverso (muerte, hemorragia intraventricular grado III o IV o leucomalacia periventricular) en el grupo midazolam en comparación con los otros grupos. Por lo tanto, no existe suficiente evidencia para promover el uso de midazolam como sedante para neonatos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y existe preocupación respecto de la seguridad de su uso, sobretodo en relación con la neurotoxicidad.<sup>8</sup>

En la *Tabla 6* se resumen las características farmacológicas de las benzodiazepinas.

**CONCLUSIONES**

Los recién nacidos de término y prematuros perciben el dolor.

La prevención, valoración y manejo del dolor en recién nacidos debe ser la meta de todos los profesionales de la salud. Cada unidad debe contar con un programa integral que incluya su evaluación rutinaria, la reducción de la exposición a estímulos ambientales, la manipulación del paciente y el número de procedimientos dolorosos, el empleo de estrategias que incluyan medidas no farmacológicas y farmacológicas de manera efectiva.<sup>1,4</sup>

**Tabla 4.** Características farmacológicas del EMLA<sup>®6,10</sup>

<b>Mecanismo de acción</b>	Bloquea el inicio y la conducción del impulso nervioso al disminuir la permeabilidad de las membranas neuronales al sodio.			
<b>Evidencia</b>	Limitada en neonatos.			
<b>Indicaciones</b>	Anestesia local en piel intacta cuando se somete a procedimientos superficiales como extracción de sangre arterial o venosa y punción lumbar. No se recomienda utilizar en RNPT <32 semanas de EG ni en RNT <14 días de vida.			
<b>Dosis</b>	0,5-2 g. Equivalencia: 1g = 1 ml.			
	<b>Edad/peso</b>	<b>Dosis máxima total</b>	<b>Área máxima de aplicación</b>	<b>Tiempo máximo de contacto</b>
	1-3 meses o <5 kg.	32-36 semanas, >14 ddv: 0,5 g. ≥ 37 semanas, >14 ddv: 1 g.	10 cm <sup>2</sup> .	1 h.
<b>Farmacocinética</b>	La analgesia dérmica se consigue 1 hora después de la aplicación, alcanza su máximo efecto en 2-3 h, y persiste durante 1-2 h después de la extracción del parche oclusivo.			
<b>Precauciones/Contraindicaciones</b>	Riesgo: metahemoglobinemia por la prilocaína. NO ADMINISTRAR concomitante con paracetamol, fenobarbital, difenilhidantoína, trimetoprima sulfametoxazol, nitroprusiato de sodio. Controlar el uso concomitante de antiarrítmicos clase III (amiodarona, sotalol, etc.). NO utilizar más de una vez por día. No emplear en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Reacciones adversas: eritema, edema, convulsiones, bradicardia, hipotensión, apnea.			
<b>Preparación/Administración</b>	EMLA <sup>®</sup> (lidocaína al 2,5 %- prilocaína al 2,5 %). 1. Distribuir la crema sobre la piel formando una capa de 2 mm de espesor. 2. Ocluir la zona de aplicación con el parche. 3. Anotar la hora de aplicación. Dejar actuar durante 45-60 minutos. 4. Quitar el parche oclusivo y eliminar todo resto de crema. Iniciar el procedimiento programado. La acción analgésica dura 1-2 h.			
<b>Comentario</b>	El fabricante no recomienda su uso en neonatos <37 semanas de EG.			

RNT: recién nacido de término; RNPT: recién nacido pretérmino; EG: edad gestacional; ddv: días de vida.

Desde el punto de vista de la seguridad para el paciente, la realización de estudios clínicos robustos dentro de este grupo etáreo son complejos debido a la presencia de distintos subgrupos dentro de esta población. La inmadurez de los órganos impacta en el comportamiento de los fármacos desde la absorción hasta la eliminación de sus metabolitos. Las dosis utilizadas de estos y otros fármacos, con frecuencia son el resultado de extrapolaciones de pacientes pediátricos e incluso adultos. Los efectos clínicos muchas veces no resultan los esperados y otras veces los resultados pueden ser fatales. Los estudios farmacocinéticos y farmacodiná-

micos, los reportes de farmacovigilancia y los estudios a largo plazo son de suma importancia para conocer el comportamiento, las dosis adecuadas, la prevalencia de efectos no deseados y las consecuencias del uso o mal uso en los recién nacidos. Por lo tanto, el estudio de los fármacos en la población neonatal constituye un objetivo primario para el uso adecuado, seguro y eficiente de estos fármacos.

El manejo del dolor en el recién nacido debe ser integral, individualizado y responsable, optimizar el confort y seleccionar cuidadosamente los fármacos con mayor evidencia de eficacia y seguridad.<sup>6</sup>

**Tabla 5.** Características farmacológicas de la lidocaína<sup>6,10</sup>

<b>Mecanismo de acción</b>	Bloquea la conducción nerviosa al inhibir los canales de sodio.
<b>Evidencia</b>	Autorizado por la <i>Foods and Drugs Administration</i> (FDA) para niños.
<b>Indicación</b>	Colocación de tubos de drenaje pleural y en cirugías laparoscópicas en RNT.
<b>Dosis</b>	Dosis: 0,5-5 mg/kg (se calcula en base a la lidocaína), infiltración SC. Dosis máxima: 3-5 mg/kg. No administrar una nueva dosis dentro de las 2-4 h.
<b>Farmacocinética</b>	Inicio de acción: 30-60 seg; proporciona anestesia durante 1-2 h. Se desconoce si se metaboliza en la piel. Una pequeña proporción puede pasar a la circulación. Se metaboliza por CYP450 1A2 y 3A4 a metabolitos activos.
<b>Precauciones</b>	Uso subcutáneo solamente. NO administrar en vena o arteria. Signos de toxicidad (administración intravascular o inyección de soluciones concentradas): convulsiones, arritmias, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular.
<b>Preparación/ Administración</b>	Presentación: lidocaína al 1 % = 10 mg/ml. Concentración para la administración: 5 mg/ml en SF. Inyección local: comprobar con la retracción del émbolo que no se inyecte en vena o arteria.

RNT: recién nacido de término; SC: subcutánea; SF: solución fisiológica.

**Tabla 6.** Características farmacológicas de las benzodiazepinas<sup>6,10</sup>

	<b>Midazolam</b>	<b>Lorazepam</b>
<b>Mecanismo de acción</b>	Actúan sobre receptores GABA A en el SNC, potencian las vías inhibitorias neuronales logrando un efecto sedante y ansiolítico.	
<b>Evidencia</b>	La revisión de la Biblioteca Cochrane no recomienda su uso en neonatos.	La eficacia y seguridad no ha sido establecida en niños.
<b>Indicaciones</b>	Sedante-hipnótico. Anticonvulsivante en casos refractarios.	Descenso de benzodiazepinas. Anticonvulsivante en casos refractarios.
<b>Farmacocinética</b>	Biodisponibilidad: el 50 % (VO-IN) Inicio de acción: EV: 1-2min; VO: 10-20 min. Duración de acción: 30-60 min. Unión a proteínas plasmáticas: > 95 %. Metabolismo: hepático. Metabolito activo. Eliminación: renal. Vida media: 4-6 h y hasta 22 h en los RNPT.	Biodisponibilidad: el 90% (VO). Inicio de acción: EV 2-3 min. Duración de acción: 8-12 h. Unión a proteínas plasmáticas: el 85 %. Metabolismo: hepático. Posee circulación enterohepática. Metabolito inactivo. Eliminación: el 90 % renal. Vida media: 40 h.
<b>Dosis</b>	EV: Inicial: 0,05 mg/kg/dosis c/6-8 h. Dosis máxima: 0,2 mg/kg/dosis c/ 2-8 h. EV continua: 0,03-0,06 mg/kg/h. VO: 0,25-0,5 mg/kg.	EV/VO: 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6-8 h.
<b>Preparación/ Administración</b>	EV: administrar lento en 5 minutos. Concentración: 0,015 a 0,15 mg/mL. Máximo: 0,5 mg/mL. En Dx 5 %/SF. EV continua: concentración: 0,5-1 mg/mL. VO: formulación huérfana: 0,5-1 mg/mL.	EV: administrar lento, en 5 min. Concentración: 0,1-0,4 mg/mL. En SF. No administrar intraarterial. VO: formulación huérfana: 1 mg/mL.
<b>Efectos adversos</b>	Deterioro del nivel de conciencia, apnea, hipertensión, hipotensión, movimientos coreicos, discinéticos, mioclonías, laringoespasmos, hipotensión, arritmias, eritema, erupción cutánea y reacciones anafilácticas (raras).	Depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipotermia, letargia, mioclonías, debilidad muscular, erupción cutánea, vómitos, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, aumento de bilirrubina, transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina.
<b>Precauciones/ Contraindicaciones</b>	<b>No se recomienda su uso en RNPT ni en RNT &lt; 30 días de vida.</b> Se observó disminución del flujo sanguíneo cerebral y leucomalacia periventricular. Precaución en insuficiencia hepática, renal e insuficiencia cardíaca congestiva.	No se recomienda en insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Contraindicado en insuficiencia hepática grave. La presentación inyectable contiene como excipientes propilenglicol, polietilenglicol y alcohol bencílico.
<b>Comentario</b>	Las benzodiazepinas proporcionan sedación pero NO analgesia. El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria y coma. Si bien existen dosis publicadas en la bibliografía, el uso de midazolam en neonatos no está recomendado.	

GABA: ácido gamma-aminobutírico; SNC: sistema nervioso central; VO: vía oral; IN: intranasal; EV: endovenoso; RNPT: recién nacido pretérmino; RNT: recién nacido de término; Dx: dextrosa; SF: solución fisiológica.

## REFERENCIAS

1. Rubio Longo MC, Rodríguez S. Analgesia y sedación en el paciente ventilado. PRONEO. Editorial Médica Panamericana S.A. Decimoséptimo ciclo. 2017;Módulo 3:59-78.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231-41.
3. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*. 2005;27(6):877-99.
4. Anand KJS. Prevention and treatment of neonatal pain. UpToDate 2019. [Consulta: 28-01-2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain>.
5. Rubio Longo MC, Gutierrez S. Manejo Apropiado del Dolor. En: Cannizzaro C, Martínez-Ferro M, Chattás G. Fetoneonatología quirúrgica. Volumen I. Aspectos clínicos. Buenos Aires: Ediciones Journal. 2018. Capítulo 28.
6. Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Manejo del dolor en Neonatología. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(Supl 5):S180-S194.
7. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 31;1:CD002052.
8. Committee on Fetus and Newborn and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20154271.
9. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, et al. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD001069.
10. Travaglianti M. Vademécum Neonatal. 1ra ed. Buenos Aires: Edifarma, 2019.
11. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Mur Villar N, et al. Procedimientos no farmacológicos para disminuir el dolor en neonatos; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2496-2507.
12. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD011219.
13. Bucaretti F, Borrasca Fernandes C, Migliari Branco M, Mello De Capitani E, et al. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):144-8.
14. Pacifici GM., Allegaert K. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014;77:24-30.
15. Isbister GK, Bucens IK, Whyte IM. Paracetamol overdose in a preterm neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1):F70-2.
16. Brener P, Ballardo M, Mariani G, Ceriani Cernadas JM. Error de medicación en un prematuro de extremo bajo peso: sobredosis de paracetamol. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(1):53-5.
17. Rodríguez S, Rubio C. Sedación y analgesia en el recién nacido ventilado. PRONEO. Editorial Médica Panamericana S.A. Décimo ciclo. 2009; Módulo 2:11-40.
18. Elens L, Norman E, Matic M, Rane A, et al. Genetic Predisposition to Poor Opioid Response in Preterm Infants: Impact of KCNJ6 and COMT Polymorphisms on Pain Relief After Endotracheal Intubation. *Ther Drug Monit*. 2016;38(4):525-33.
19. Chau CMY, Ross CJD, Chau V, Synnes AR, et al. Morphine biotransformation genes and neonatal clinical factors predicted behaviour problems in very preterm children at 18 months. *EBioMedicine*. 2019;40:655-62.

20. Martin L, Jimenez N, Lynn AM. Farmacología del desarrollo de analgésicos opioides y no esteroideos en neonatos e infantes. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2016;45(1):72-9.
21. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):239-54.
22. Bellù 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(4): F241-F251.
23. Anand KJS, Hall RW. Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F448-F453.
24. Foster JP, Taylor C, Spence K. Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD010331.
25. Squillaro A, Mahdi EM, Tran N, Lakshmanan A, et al. Managing Procedural Pain in the Neonate Using an Opioid-sparing Approach. *Clin Ther*. 2019;41(9):1701-13.
26. Harte GJ, Gray PH, Lee TC, Steer PA, et al. Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated preterm neonates. *J Paediatr Child Health*. 1997;33(4):335-8.
27. 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(4):191-5.