








1º Congreso Argentino de Neonatología
7º Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo
1º Jornada Nacional de Perinatología
1º Jornadas Argentinas de Enfermería Neonatal
9º Reunión Nacional de Prevención de la Ceguera en la Infancia por ROP
Jornada de Formación de Instructores de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal
30 de septiembre, 1 y 2 de octubre de 2010. Buenos Aires

Mesa Redonda
Viernes 1 de octubre . 11:00 a 12:30
Analgesia y sedación en el recién nacido crítico
Dra. Norma I. Vivas
Neonatóloga
Sanatorio Otamendi

Agenda

-  Opioides: Diferencias entre morfina y fentanilo.
Acciones y efectos adversos
-  Otros grupos farmacológicos: AINEs, anestésicos locales
-  Sedantes: Diferencia con analgésicos.
-  Relajantes neuromusculares: Breve descripción de acciones farmacológicas.
-  Premedicación para intubación endotraqueal

Receptores opioides

Receptor	Ligando Endógeno	Distribución	Funciones
<p>μ (mu)</p> <p>OP3</p> <p>MOP</p>	<p>Endomorfina</p> <p>1 y 2</p>	<p>- Corteza cerebral</p> <p>- M. Espinal</p>	<p>- Nocicepción</p> <p>- Aprendizaje</p> <p>- Memoria</p> <p>- Cardiorrespiratorias</p> <p>- Regulación del alimento</p> <p>- Secreción neuroendócrina</p>

Receptores opioides

Receptor	Ligando endógeno	Distribución	Funciones
κ Kappa OP2 KOP	Dinorfina	<ul style="list-style-type: none">- Corteza Cerebral- M. espinal	<ul style="list-style-type: none">- Nocicepción- Diuresis- Regulación del alimento- Secreción neuroendócrina


Receptores opioides

Receptor	Ligando endógeno	Distribución	Funciones
δ Delta OP1 DOP	Encefalina	<ul style="list-style-type: none"> - Corteza Cerebral - Tálamo - Hipotálamo - M. espinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Nocicepción - Cognitivas - Estados de ánimo - Motilidad gastrointestinal

•Otros: Nociceptin receptor,(OP4, ORL1): Relacionado con ansiedad, depresión, apetito y desarrollo de tolerancia a agonistas μ

Opioides

 **Droga patrón: Morfina**

 ***En la actualidad se cuenta con muchos compuestos que tienen propiedades farmacológicas semejantes a la morfina, pero no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior para aliviar el dolor y así es que la morfina continua siendo el estándar contra el cual las nuevas moléculas son comparadas (extraído de Goodman & Gilman. 11ª edición)***

 **El uso de opiodes se extiende a pacientes postquirúrgicos, ventilados críticamente enfermos, entre otros.**

Acciones farmacológicas de la morfina

- **Analgesia**
- **Sedación**
- **Depresión respiratoria**
- **Disminución del peristaltismo intestinal y secreciones**
- **Liberación de histamina**
- **Retención urinaria**
- **Neuroendócrinos**

Características farmacocinéticas de morfina y fentanilo

Analgésico	Vida media (hs)	Vd (L/kg)	Cl (mL/min.kg)
Morfina	PT: 9.0 T: 6.5	PT+T: 2.8	PT: 2.2 T: 8.1
Fentanilo	PT: 6-32 T: 5.28-13.45	T: 5.1-11.2	PT: 12.12-13.03 T: 0-17.94

En Clinics in Perinatology. Sept, 2002

Dosis recomendadas de morfina, fentanilo

Dosis	Morfina	Fentanilo
Bolo IV	50-100 mcg/kg	0.5-3 mcg/kg
Infusión IV	10-30 mcg/kg/h	0.5-2 mcg/kg/h

En Clinics in Perinatology. Sept, 2002

Morfina y fentanilo. Características farmacológicas

	MORFINA	FENTANILO
Experiencia de su uso en recién nacidos	Conocida (Droga patrón de opioides)	Conocida
Metabolismo y dosificación	<ul style="list-style-type: none"> - Inmadurez de mecanismos de metabolización hepática: metabolito activo (M6G) indetectable en prematuros. - CI renal disminuido ⇒ V_{1/2} prolongada 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepático, flujo dependiente - Variabilidad interindividual debido a gran liposolubilidad y mayor Vd. - CI renal disminuido ⇒ V_{1/2} prolongada
Acciones y efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> - Liberación de histamina - Íleo 	<ul style="list-style-type: none"> -Tórax rígido - Mejor estabilidad hemodinámica - Retraso en episodio de depresión respiratoria debido a redistribución.

Síndrome de abstinencia en el recién nacido

Tratamiento de sostén

- ✓ Disminuir estímulos sensoriales
- ✓ Hidratación
- ✓ Nutrición adecuada.

Tratamiento farmacológico

- ✓ Individualizado.
- ✓ Depende de severidad de síntomas.
- ✓ Evaluar riesgo-beneficio.
- ✓ ¿Qué droga usar? Barbitúricos, benzodiazepinas

Síndrome de abstinencia en el recién nacido

Es recomendable, si se administran opioides en forma continua, por un lapso mayor de 5-7 días, disminuir progresivamente la dosis





- ⇒ En tratamientos menor a 7 días:
Disminuir la dosis 25-50%/día.
- ⇒ En tratamientos mayores a 7 días:
Disminuir la dosis 20%(las primeras 24 horas) y luego 10% cada 12 horas.



¿Cuál es el rol de los analgésicos opioides en la evolución neurológica de los recién nacidos prematuros ventilados?.

Efecto en la evolución neurológica de recién nacidos prematuros ventilados tratados con morfina

Resultados primarios del estudio multicéntrico NEOPAIN

-  **Los resultados sugirieron que la analgesia con Morfina no altera la *mortalidad neonatal (1)* ni la evolución neurológica severa - *HEC severa (2)* y *PVL (3)*- en recién nacidos prematuros ventilados.**
-  **Infusiones mayores de morfina en prematuros de 27-29 semanas de edad gestacional podrían haberlos expuestos a los efectos desventajosos de la morfina. Se observó mayor incidencia de *HEC severa (2)* y del outcome compuesto por (1), (2) y (3).**

The Lancet. Vol 363. May 22, 2004


Antiinflamatorios no esteroideos

 Mecanismo de acción: Inhibición de enzima ciclooxigenasa

 Paracetamol:





- Mas usado para dolores leves a moderados
- Farmacocinética: Absorción oral, metabolismo hepático.
- Vida media: RNT: 3 horas, PT > 32 semanas : 5 horas y PT < 32 semanas: > 11 horas
- Dosis: carga: 20-25 mg/kg

Mantenimiento: 12-15 mg/kg cada 6 horas en RNT, cada 8 horas en > 32 semanas y cada 12 horas en menores de 32 semanas.

 No hay evidencia suficiente para el uso de ibuprofeno y ketorolac en neonatología.

PEDIATRICS Vol. 105 No. 2 February 2000

Anestésicos locales

-  Mecanismo de acción: Bloqueo de conducción nerviosa por inhibición de los canales de sodio
-  Mas conocidos: lidocaína, bupivacaína y prilocaína
-  Uso en anestesia regional (anestesia epidural) que requiere personal entrenado ⇒ en hernioplastias
-  Uso en anestesia por infiltración ⇒ punciones, canalización venosa.

Uso de sedantes en neonatología

Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría

- ⇒ Los sedantes y ansiolíticos no proveen analgesia (morfina: excepción)**
- ⇒ Su uso durante un largo tiempo presenta el riesgo de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia.**
- ⇒ Se sabe poco sobre el efecto a largo plazo del uso de sedantes en neonatos.**
- ⇒ Pueden causar depresión respiratoria y cardiovascular. Se recomienda monitoreo continuo durante su administración.**
- ⇒ Si se usa en forma combinada un opioide con un sedante, se debe disminuir las dosis para evitar el aumento de la incidencia de los efectos adversos (ej.: depresión respiratoria).**

Sedantes

⇒ Hidrato de cloral:

- * Sedante, sin efecto analgésico**
- * Dosis: 25-50 mg/Kg./dosis**
- * Metabolitos: Tricloroetanol, Ácido tricloroacético**

⇒ Midazolam:

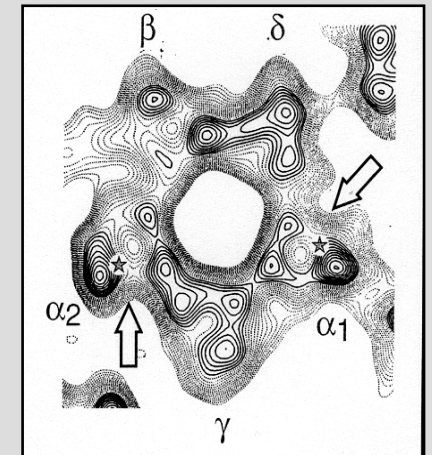
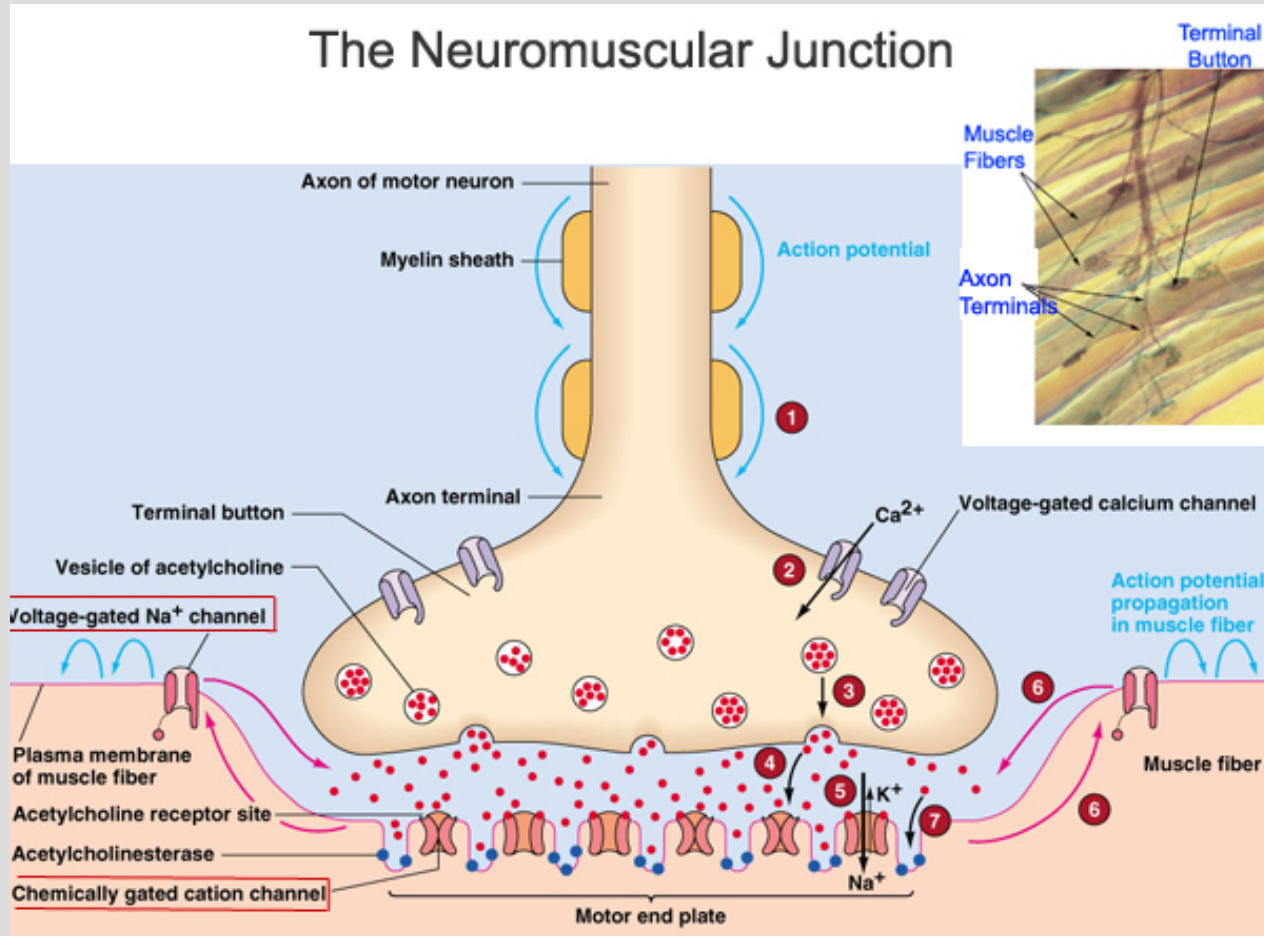
- * Benzodiazepina hidrosoluble de acción corta.**
- * Metabolismo hepático. Comienzo de acción: 5-15 minutos**
- * Vida $\frac{1}{2} \beta$ en RN: 6-12 hs. Preservante: alcohol benzílico al 1%.**
- * Revisión de Cochrane. Issue 2, 2003 y actualizada en 2009:
Aún falta información para considerar su uso en neonatología.**

Uso de Midazolam intravenoso en UCIN

Revisión de Cochrane. Issue 2, 2003 y 2009

Autor	Intervención	n	Resultados
Jacqz-Algrain 1994	Midazolam/Placebo.	46	<ul style="list-style-type: none"> -Eficaz como sedante -HEC, mortalidad: no diferencias entre grupos - No se registraron efectos adversos Evolución a largo plazo: no evaluado
Anand 1999	Midazolam(Mi)/ Morfina(Mo)/ Placebo(PI)	67	<ul style="list-style-type: none"> - Eficaz como sedante - HEC III- IV, mortalidad: > en grupo Midazolam - No se registraron efectos adversos - Evolución a largo plazo(36 sem EGC):no diferencias comparado con Placebo.
Arya 2001	Midazolam/Placebo.	33	<ul style="list-style-type: none"> - Eficaz como sedante - HEC: no diferencias entre grupos - No se registraron efectos adversos - Evolución a largo plazo: no evaluado

Relajantes neuromusculares



Receptor nicotínico

Relajantes neuromusculares

Despolarizantes: Succinilcolina

No despolarizantes:

Acción prolongada: Pancuronio

Acción intermedia: Vecuronio, atracurium, cisatracurium, roncuronio




Acción rápida: Mivacuronio

El relajante neuromuscular ideal:

- * Rápido inicio de acción y fácil de revertir
- * Menor toxicidad
- * Pocos efectos autonómicos y cardiovasculares
- * Vía de metabolización alternas
- * Bajo costo.

Relajantes neuromusculares

Particularidades relacionadas con la edad

-  Primeros dos meses: unión neuromuscular en desarrollo.
-  En receptores inmaduros los canales iónicos permanecen mas tiempo abiertos. Los receptores tienen mayor afinidad por agentes despolarizantes y menor afinidad por no despolarizantes.
-  El grado de bloqueo neuromuscular está relacionado con composición corporal y distribución de droga.
($>V_d >$ dosis para mismo efecto).

Relajantes neuromusculares

Beneficios y riesgos

- Mejor oxigenación en pacientes intubados
- Disminución del consumo de oxígeno
- Menor riesgo de extubación y mejor sincronía con ventilador
- La parálisis neuromuscular enmascara dolor, convulsiones
- Mayor producción de edema por reducción del drenaje linfático
- Debilidad y atrofia muscular debido al uso prolongado
- Sequedad de cornea
- Efecto vagolítico del pancuronio: aumento de FC
- Propiedades histamino liberadoras del atracurium: con administración en bolo puede haber cambios hemodinámicos.
- Metabolismo enzimático del atracurium: beneficioso en pacientes con alteraciones hepáticas.

Procedimientos en UCIN

- ✓ **Korones documentó 70 episodios invasivos por paciente en 24 horas. (1976)**
- ✓ **Barker y Rutter (1995) documentó 488 procedimientos invasivos/ paciente durante la internación en UCIN.**
- ✓ **Simons et al (SPR 2002) evaluaron la frecuencia de procedimientos dolorosos en 100 RN, durante las primeras dos semanas de vida:**
 - **Constataron 14 procedimientos / paciente (2- 53)**
 - **Total de procedimientos: 13316**
 - **8881 (67%) correspondió a aspiración nasofaríngea, endo y nasotraqueal**
 - **750 (56%) correspondió a punciones de talón.**

Intubación endotraqueal. Premedicación Eficacia y seguridad de fármacos usados

Es un procedimiento frecuente en recién nacido

Situaciones:

- **Urgencia (deprimido al nacer, apneas)**
- **Programada/electiva: previo a cirugía, extubación accidental.**
- **Especiales: anomalías de vías aéreas superiores.**

Encuesta realizada en distintos países:

- **USA-Ziegler and Todres: 84% nunca usaron premedicación^a y 97% raramente.**
- **Canadá- Fernandez and Rees: 84% nunca y 88% raramente.**
- **Reino Unido: 37% de las UCIN usaban algún fármaco, 14% tenían un protocolo y 8% de la unidades usaban premedicación.**
(a- Sedantes o relajantes neuromusculares).

Intubación endotraqueal. Premedicación

Eficacia y seguridad de fármacos usados

Según un informe realizado en Canadá:

Recibieron premedicación ⇒ <30 semanas: 68%
30-37 semanas: 76%
>37 semanas: 87%

Fármacos recibidos ⇒ Fentanilo:66-68%
Morfina:53-57%
Midazolam: 38-44%
Succinilcolina: 45-51%.

Razones por las que no reciben premedicación:

“Insuficiente evidencia”.

“No es necesario”.

En Clinics in Perinatology. Sept 2002.

Are newborns receiving premedication before elective intubation?.

S Sarkar, R E Schumacher, S Baumgar and S M Donn

Journal of Perinatology (2006) 26, 286–289 (encuesta)

- **100 contactos**
- **78 (78%) participaron en la encuesta.**
- **34/78 (43.6%) usaban siempre premedicación para intubación electiva.**
- **19 (24.4%) tenían algoritmos escritos**
- **Morfina o fentanilo: mas usados (57.1%),**
- **Combinación de opioides y midazolam u otra benzodiazepina: menos frecuente.**
- **14 (25%) usaban RNM + sedación**
- **9 combinaban RNM+ atropina+ sedación.**

Intubación endotraqueal. Premedicación

Eficacia y seguridad de fármacos usados

Hay evidencia limitada en lo que se refiere a eficacia y seguridad de los fármacos usados en esta indicación

* Bibliografía disponible: Tres tipos de estudios:

a- Despierto vs. sedación / analgesia

b- Comparación de diferentes regímenes de tratamiento: sedantes, analgésicos, anestésicos.

c- Serie de casos

Los estudios realizados han demostrado:

- Disminución de la respuesta fisiológica
- Menor duración del procedimiento
- Fácil Intubación
- No hay conclusiones sobre la duración de ventilación mecánica, incidencia de estenosis subglótica, neurodesarrollo.
- La combinación mas efectiva y las dosis aún no se conocen.

En Clinics in Perinatology. Sept 2002; Seminars in Perinatology Oct 2007; Neo Review 2009

Intubación endotraqueal

Premedicación Revisión sistemática

(Shah V, Ohlsson A en Clin in Perinatology, Sept 2002)

Referencia	Intervención	Objetivo	n
Bhutada et al 2000	Tiopental / Placebo	FC,TA,O ₂ , T' intubación	30 (> 2 kg)
Charlton and Greenhough 1988	Atropina / N ₂ O+Halotano+atropina/ Tiopental+ RNM + atropina	FC, TA	45
Friesen 1987	Atropina/ Atrop+ Pancuronio+Anestésico	FC, TA, PFA (indicador de PIC)	12 (< 35 sem, < 2500gr)
Kelly and Finer 1984	Control / Atrop/ Atrop+ Pancuronio	FC,TA,O ₂ , y PIC	30 (580-3450gr)
Khammash et al (1993)	Atrop/ Atrop+Succ/ Atrop+Fent/ Atrop+Succ+Fent	FC,TA,O ₂ ,	28
Pokela and Koivisto (1994)	Meperidina/ Suxamet+ Alfenta	FC,TA,O ₂ , FR, cortisol, glucemia.	20
Atari et al (2000)	Plac/ Atrop+Plac/ Atrop+Midazolam	FC,TA,O ₂ , Intubación exitosa	8 intubaciones

Intubación endotraqueal. Premedicación

Referencia	Intervención	Objetivo	n	Resultados
VanLooy; Schumacher;Bhatt -Mehta(2008)	Midazolam+ fentanilo Fentanilo ad (+3) Roncuronio (+ 5) (Algoritmo)	FC,TA,O ₂ , T' intubación	90 (2040± 961) 14 ±17 días	< FC comp. con basal >saturación TA sin cambios intentos: 2 (promedio)
Oei,J; Hari,R ; Butha,T ; Lui,K (2002)	Morfina+ Atropina+ Suxametonio/ Despierto	T' y número intentos	20 (650-3660)	< FC, <T' y número intentos en medicados
Dempsey,Al Hazzani, Faucher, Barrington (2006)	Atropina + mivacurium + fenta.	Parámetros clínicos + T' y número intentos	33 1360 gr (675- 4200)	< desaturación < intentos
Lemyre,Doucette Kalyn, Gray Marrin (2004)	Morfina/ Placebo	↓fluctuaciones signos vitales, ↓ T' y número intentos	34 989 gr 28 sem	Tiempo, ↓sat, TA, nº de intentos : similar en ambos grupos.
Roberts, Leone, Edwards, Rich, Finer, (2006)	Atropina+ fentanilo/ Atropina+ fentanilo+ mivacurium	Eficacia de RNM en ↓ hipoxia, ↓ nº de intentos	41	↓nº de intentos y tiempo ↓ desaturaciones ≤ 60%



Clinical Report—Premedication for Nonemergency Endotracheal Intubation in the Neonate

abstract

Endotracheal intubation is a common procedure in newborn care. The purpose of this clinical report is to review currently available evidence on use of premedication for intubation, identify gaps in knowledge, and provide guidance for making decisions about the use of premedication. *Pediatrics* 2010; 125:606–615

INTRODUCTION

Endotracheal intubation is a common procedure in NICUs and should be performed expeditiously in as controlled an environment as possible to reduce complications. Several studies that evaluated the success rate of neonatal endotracheal intubations have reported that successful intubations frequently require more than 1 attempt and are rarely accomplished within the currently recommended time frame.^{1–3} Many failed attempts can be attributed to suboptimal intubating conditions. Excellent intubating conditions are characterized by good jaw relaxation, open and immobile vocal cords, and suppression of pharyngeal and laryngeal reflexes assessed by the absence of coughing or diaphragmatic movements in response to intubation.⁴ Several trials have demonstrated that the use of premedication for intubation of the newborn significantly improves intubating conditions, decreases the time and number of attempts needed to complete the intubation procedure, and minimizes the potential for intubation-related airway trauma.^{5–8}

The alleviation of pain in neonates should be the goal of all caregivers, because repeated painful experiences have the potential for deleterious consequences.¹¹ The experience of being intubated is unpleasant and painful and seriously disturbs physiologic homeostasis.^{12,13} A consensus statement from the International Evidence-Based Group for Neonatal Pain concluded that “tracheal intubation without the use of analgesia or sedation should be performed only for resuscitation in the delivery room or for life-threatening situations associated with the unavailability of intravenous access.”¹⁴ Subsequently, in a recent policy statement the American Academy of Pediatrics also recommended that every health care facility caring for neonates implement an effective pain-prevention program and use pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the prevention of pain associated with procedures.¹⁵ Despite these recommendations, there remains wide variation in the frequency of use of premedication before intubation, and in the medications used for premedication.^{14,16} Some of the reasons offered for not using premedications before intubation are concern for ad-

Praveen Kumar, MD, Susan E. Denson, MD, Thomas J. Mancuso, MD, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE

KEY WORDS

neonate, endotracheal intubation, premedication

ABBREVIATION

LMA—laryngeal mask airway

The guidance in this report does not indicate an exclusive course of treatment or serve as a standard of medical care. Variations, taking into account individual circumstances, may be appropriate.

This document is copyrighted and is property of the American Academy of Pediatrics and its Board of Directors. All authors have filed conflict of interest statements with the American Academy of Pediatrics. Any conflicts have been resolved through a process approved by the Board of Directors. The American Academy of Pediatrics has neither solicited nor accepted any commercial involvement in the development of the content of this publication.

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2863

doi:10.1542/peds.2009-2863

All clinical reports from the American Academy of Pediatrics automatically expire 5 years after publication unless reaffirmed, revised, or retired at or before that time.

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4666; Online, 1098-4275).

Copyright © 2010 by the American Academy of Pediatrics

Clinical Report- Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate

(Pediatrics, vol 125, number 3, March 2010)

La Academia Americana de Pediatría recomienda que se implemente un programa efectivo de la prevención del dolor en neonatos, con el uso de terapias no farmacológica y farmacológicas en la prevención del dolor asociada a procedimientos.

- ⇒ Intubación puede ocasionar: Hipoxia, bradicardia, hipertensión endocraneana, hipertensión sistémica e hipertensión pulmonar.
- ⇒ *Analgésico ideal: comienzo de acción rápido, duración corta, sin efectos adversos en mecanismos respiratorios, propiedades farmacocinéticas predecibles: Los agentes disponibles aún no reúnen estas condiciones.*

Morfina y fentanilo han sido evaluada en algunos estudios.

Clinical Report- Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate

(Pediatrics, vol 125, number 3, March 2010)

Cont.

⇒ *Relajante neuromuscular ideal: comienzo de acción rápido, duración corta, mínimos efectos en FC y TA. Los agentes disponibles aún no reúnen estas condiciones.*

Roncuronio, mivacurio, pancuronio han sido evaluados en algunos estudios.

⇒ Agentes vagolíticos: Atropina, escasa experiencia en Neonatología. Estos agentes pueden enmascarar bradicardia inducida por hipoxemia, aunque los episodios de bradicardia se deben principalmente a estimulación vagal.

Clinical Report- Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate

(Pediatrics, vol 125, number 3, March 2010)

- ⇒ *La intubación endotraqueal sin premedicación debe ser considerada en reanimación en sala de partos o en situaciones que amenacen vida.*
- ⇒ Los agentes farmacológicos ideales para el uso en neonatología aún no están definidos.
- ⇒ Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de agentes usados aún no estudiados completamente.
- ⇒ La combinación ideal aún no establecida.
- ⇒ Vías de administración alternativas aún no establecidas.
- ⇒ Beneficios a largo plazo y efectos adversos relacionados con la premedicación aún desconocidos.

Clinical Report- Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate

(Pediatrics, vol 125, number 3, March 2010)

- ⇒ Implicancias clínicas: Se requiere personal entrenado, equipamiento adecuado.
- ⇒ Considerar el uso de agentes analgésicos de rápido inicio de acción y duración corta.
- ⇒ Considerar uso de agentes vagolíticos y relajantes neuromusculares de acción rápida.
- ⇒ Evitar uso de sedantes y relajantes neuromusculares como único tratamiento.
- ⇒ Es conveniente realizar protocolos de agentes seleccionados en las UCIN, con el fin de evitar errores de medicación, efectos adversos y asegurar el cumplimiento.

Preguntas a futuras investigaciones

Summary Proceedings From the Neonatal Pain-Control Group. Anand et al. Pediatrics 2006

- ⇒ Desarrollo y validación de métodos para evaluar dolor en pretérminos de 23- 26 semanas o muy enfermos.
- ⇒ Escala de valoración para pacientes crónicos.
- ⇒ Determinación de gold standard para medir dolor.
- ⇒ Determinación de objetivos a corto y largo plazo para analgesia/ sedación.
- ⇒ Mayor entendimiento de ontogenia de respuestas fisiológicas y conductuales en RN.

Preguntas a futuras investigaciones

Summary Proceedings From the Neonatal Pain-Control Group. Anand et al. Pediatrics 2006

- ⇒ Uso de medidas no invasivas de dolor para estudiar componentes específicos del SNC (Sistema autónomo).
- ⇒ Factibilidad y utilidad de neuroimágenes (RMN, EEG).
- ⇒ Determinación de estudios farmacocinéticos/ dinámicos en RN.
- ⇒ Evaluación de efecto del dolor en funciones corticales.
- ⇒ Estudios de variación biológica(farmacogenética, farmacogenómicos).
- ⇒ Estudios farmacoeconómicos.



Gracias por su atención!!!!

norma.vivas@gmail.com