



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE HIDALGO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL DEL NIÑO DIF

TESIS:

*“Uso de morfina, fentanil y midazolam en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF: Tolerancia y Síndrome de Abstinencia Neonatal”*

QUE PRESENTA LA MÉDICO PEDIATRA

*María Jazmín Tenorio Jiménez*

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

*Dra. Irma Adriana Espinosa Oropeza*

Médico Pediatra Neonatólogo

ASESOR METODOLÓGICO

*M.C. y M.A. Alberto Vizueth Martínez*

Pachuca de Soto, Febrero de 2016.

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSTGRADO VIGENTE, EL JURADO DEL EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN LA TESIS TITULADA:

***“Uso de morfina, fentanil y midazolam en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF: Tolerancia y Síndrome de Abstinencia Neonatal”***

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA QUE SUSTENTA LA MÉDICO PEDIATRA:

MARIA JAZMIN TENORIO JIMÉNEZ

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. JOSÉ MARIA BUSTO VILLARREAL  
DIRECTOR DEL ICSa DE LA UAEH

---

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA  
JEFE DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA DEL ICSa

---

M.C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

---

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA ACOSTA  
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

---

DR. JERÓNIMO MARTINEZ TREJO  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

---

DRA. IRMA ADRIANA ESPINOSA OROPEZA  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA  
PROFESORA TITULAR DEL PROGRAMA DE ESPECIALIDAD

---

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ  
ASESOR METODOLÓGICO

---

## DEDICATORIA

A Jorge Arturo, mi hijo, con todo mi amor.

## AGRADECIMIENTOS

Dra. Adriana Espinosa, por el invaluable apoyo y confianza durante estos dos años.

Dr. Noé Pérez González, por recordarme cómo dudar y que es éste el único camino al conocimiento y por todo lo aprendido.

Dr. Ignacio Serrano por los inagotables consejos.

Dra. Georgina Medina, Dra. Judith Alonso, Dr. Néstor Baños, Dr. Felipe Arteaga por la compañía, los cuidados y las enseñanzas.

A mis padres y hermanos por su infinito apoyo y amor.

## INDICE

*Página*

Índice.....	5
Lista de Tablas.....	6
Resumen.....	7
Introducción.....	8
Marco Teórico.....	9
Planteamiento del Problema.....	25
Objetivos.....	26
Hipótesis.....	27
Metodología de la Investigación.....	28
Consideraciones éticas.....	30
Resultados.....	31
Análisis.....	31
Conclusiones.....	45
Bibliografía.....	47
Anexos.....	50

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	<i>Página</i>
Tabla 1. Desarrollo del receptores de dolor periféricos.....	12
Tabla 2. Escala de valoración del dolor neonatal.....	13
Tabla 3. Escala CRIES.....	13
Tabla 4. Escala PIPP.....	14
Tabla 5. Escala N-PASS.....	14
Tabla 6. Receptores opioides.....	15
Tabla 7. Riesgos y beneficios de la sedoanalgesia continua en RN.....	20
Tabla 8. Escala de Ramsay modificada.....	20
Tabla 9. Escala de Finnegan.....	23
Tabla 10. Manejo farmacológico del SAN.....	24

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar qué medicamento entre fentanil, midazolam y morfina ofrece mejor efecto de sedación y analgesia con menos efectos adversos en el tratamiento de recién nacidos bajo ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF en un período de tiempo comprendido entre julio y diciembre de 2015.

**Material y Métodos:** Se llevara a cabo un ensayo clínico aleatorio y comparativo sobre la presencia de tolerancia y síndrome de abstinencia neonatal en un periodo de tiempo comprendido entre julio y diciembre de 2015, en recién nacidos con ventilación mecánica hospitalizados en el área de UCIN del Hospital del Niño DIF.

**Justificación:** El dolor en los recién nacidos desencadena respuestas hormonales y bioquímicas que alteran el estado hemodinámico y son responsables de causar complicaciones durante el tratamiento, entorpeciendo la evolución clínica y alargando el tiempo de estancia hospitalaria. Están comprobados los efectos secundarios asociados al uso de los tres fármacos analizados en el presente estudio. Determinar la incidencia de cada uno de ellos en la sala de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales brindara beneficios a los pacientes al poder establecer una ruta terapéutica que nos permita brindar el manejo farmacológico de sedación eficaz y segura, disminuyendo así el riesgo de efectos secundarios. A su vez el trabajo médico será beneficiado al mantener mejores condiciones hemodinámicas que faciliten las acciones terapéuticas realizadas, obteniéndose con ello reducción de las complicaciones asociadas a la sedación insuficiente.

**Resultados y Análisis:** La combinación de midazolam en infusión más bolos de nalbufina se obtiene una sedoanalgesia más profunda durante las primeras horas de manejo y manteniéndose por un tiempo mayor al que se obtiene con los fármacos opioides. En relación a la sedación y analgesia obtenida por los grupos de fentanyl y morfina se reportó similar con ambos fármacos tanto en la profundidad de sedación como en el tiempo en que se observó efectiva. No se reportaron casos donde se cumplieran el puntaje de valoración de la Escala de Finnegan para integrarse el diagnóstico, por lo tanto ninguno requirió medidas farmacológicas para su control. El puntaje más alto obtenido fue en el grupo manejado con Fentanyl.

## INTRODUCCION

A consecuencia de la creencia generalizada de que el recién nacido no era capaz de sentir dolor, éste no fue motivo de preocupación por parte del personal médico e investigadores durante mucho tiempo (1). Gracias al deficiente manejo del dolor, el limitado conocimiento sobre la evaluación, el temor a los efectos secundarios de los medicamentos, el tiempo inadecuado para la asistencia humanizada en situaciones de emergencia, entre otras causas los recién nacidos son expuestos a dolor innecesario (2).

Fue hasta el año de 1987, cuando el dolor neonatal cobró interés a partir de los estudios de un grupo de investigadores del Hospital de Niños en Bostón dirigidos por el Dr. Anand que establecieron las bases y los mecanismos fisiopatológicos para el estudio y el abordaje médico, terapéutico y preventivo de esa entidad e indujeron algunos cambios que han resultado insuficientes en la práctica clínica, encontrando desde entonces evidencia de que las estructuras anatómicas para recibir, transmitir e interpretar el dolor, que hasta ese momento no eran consideradas funcionales, son capaces de responder al dolor a través de diversas alteraciones bioquímicas, fisiológicas y de conducta, incluso que tienen una sensibilidad aumentada y que un estímulo doloroso agudo les lleva al desarrollo de períodos prolongados de hiperalgesia, debido a la mielinización incompleta de fibras sensoriales. (3, 4)

## MARCO TEÓRICO

### DEFINICION DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el estudio del dolor, lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial” (4,9)

Esta definición involucra un componente emocional que no puede ser expresado verbalmente por los recién nacidos, lo que hizo que este componente fuera negado durante mucho tiempo en el recién nacido, ahora podemos aceptar que ante la imposibilidad de la verbalización, el dolor se expresa por actitudes conductuales.

Es importante diferenciar los conceptos a los que se hacen referencia durante el estudio del dolor en los recién nacidos:

**Nocicepción** Es el término que se utiliza para describir los efectos metabólicos, neurológicos y conductuales de un estímulo nocivo, independientemente de cualquier juicio de la conciencia, la memoria, la emoción o el sufrimiento. Esto es lo que en realidad se mide en los estudios de dolor neonatal (5)

**Estrés** Es el término que se da al espectro de respuestas fisiológicas normales que se originan por estímulos externos. (5)

**Disestrés** Es el sufrimiento emocional resultante de los efectos del estrés excesivo o de la experiencia dolorosa. Se reconoce por la descripción verbal del sujeto o por la inferencia del sufrimiento a través de las claves que resultan del comportamiento. (5)

El estrés, el disestrés y el dolor son episódicos, relacionados muchas veces con los procedimientos médicos, pueden ser subagudos o crónicos, como en los niños conectados al ventilador por largo tiempo. (9)

**Analgesia:** Alivio de la percepción del dolor sin producción intencional de un estado de sedación.

**Sedación:** Disminución controlada del estado de alerta del individuo o de la percepción del dolor mientras se mantienen estables los signos vitales, protección de la vía aérea y ventilación espontánea.

**Sedación profunda:** Depresión profunda del estado de alerta a cualquier estímulo, generalmente acompañada de pérdida de los reflejos protectores, requiriendo manejo activo para mantener una vía aérea permeable, ventilación espontánea y control de la presión arterial. (5, 6)

## **FISIOLOGÍA DEL DOLOR EN RECIÉN NACIDOS**

El dolor en el recién nacido desencadena reacciones conductuales, hormonales y metabólicas, su identificación y estudio ha permitido su evaluación y la elaboración de terapias analgésicas eficaces. (7)

Las reacciones hormonales debidas al estrés y al dolor, ocasionan modificaciones hemodinámicas, ventilatorias y metabólicas cuyos efectos son perjudiciales en el prematuro. (7, 8)

### **Vías anatómicas del dolor**

La primera etapa de la transmisión de una señal nociceptiva es transportada desde un receptor periférico hasta la médula ósea. El término nociceptor se refiere a la fibra nerviosa aferente y a su receptor, se encuentran en muchos tejidos corporales como la piel, vísceras, vasos sanguíneos, fascias, tejido conectivo, periostio y meninges.

Hay tres grupos de nociceptores:

- a) Mecanorreceptores: activados por estímulos mecánicos fuertes
- b) Receptores térmicos
- c) Receptores polimodales: activados por estímulos mecánicos, térmicos y químicos.

Estas estructuras están presentes en la séptima semana de gestación en la región peribucal del feto, se extienden al resto de la cara, palmas de las manos y plantas del pie a las once semanas de gestación y alcanzan a cubrir la totalidad de la superficie corporal a las veinte semanas. (10)

A partir de los receptores, el estímulo es conducido a la médula por las fibras sensitivas que acompañan a los nervios somáticos, se clasifican en función de su diámetro y grado de mielinización en fibras A y C.

Las fibras A son las fibras mielinizadoras de los nervios raquídeos y a su vez se dividen en los tipos alfa, beta, gamma y delta.

Las fibras A delta son las que conducen los impulsos nociceptivos, a una velocidad relativamente rápida de 5 a 50 metros por segundo.

Las fibras C son fibras pequeñas, sin mielina que conducen impulsos a velocidades bajas, responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos y son llamados nociceptores C polimodales.

La mielinización de fibras nociceptivas comienza a la semana 22 de gestación, comenzando por las fibras sensitivas medulares que acompañan a los nervios somáticos, continúan con las fibras nociceptivas medulares, las fibras de la cápsula interna y a las 28 semanas de gestación las fibras de la corona radiata.

La mielinización incompleta no implica bloqueo de la transmisión, ya que los estímulos nociceptivos son perfectamente vehiculizados por las fibras amielínicas C o pobremente mielinizadas A delta.

Las fibras C y A delta vehiculizan estímulos nociceptivos correspondientes a dolor sordo, difuso, más durable e intenso. Las fibras A alfa y A beta funcionales más tardíamente en la ontogénesis, transmiten información correspondiente a la sensibilidad fina. (10)

La primera sinapsis se realiza a nivel de la sustancia gris del cuerno dorsal de la médula, las fibras periféricas arriban por la raíces, siendo las fibras A alfa y beta las más posteriores y las A delta y las fibras C las más anteriores y van a hacer sinapsis con las neuronas de la sustancia gris posterior.

En el feto las neuronas del cuerno dorsal de la médula aparecen entre la semana 13 y 14 de gestación completando su organización definitiva en capas a las 30 semanas. (12)

Posterior a la primera sinapsis, las fibras postsinápticas transmiten los mensajes hacia el encéfalo por cuatro vías principales: haces espinotalámicos, espinoreticular, espinocervicotalámico y las fibras postsinápticas de las columnas dorsales. (10,11)

Las neuronas del haz espinotalámico se sitúan en las capas 1, 2 y 5 de Rexed, sus axones cruzan la línea media por la comisura anterior a nivel segmentario y ascienden por la región anterolateral, para terminar en el tálamo media y lateral.

Las columnas dorsales de la médula conducen más específicamente los mensajes epicríticos de y hacia los núcleos de las columnas laterales en el feto humano, estas vías han completado su mielinización a las 28 semanas.

### **Vías supraespinales**

Las estructuras supraespinales relacionadas con las sensaciones dolorosas son: formación reticulada, corteza y tálamo. (11)

El tálamo está formado por numerosos núcleos cuyas funciones no están totalmente clarificadas, pero se puede distinguir la formación de los núcleos ventrovasales y posteriores que transmiten información sobre la localización de la intensidad y duración del estímulo doloroso. Las neuronas de los núcleos intralaminares tienen un campo receptor más difuso, mal limitado, pero por su proyección cortical juegan un rol importante en la elaboración de reacciones adversas al dolor. (11, 12)

La formación reticulada está relacionada con las respuestas compartamentales y reflejas. El desarrollo de la corteza fetal comienza a las ocho semanas de gestación, inicia el proceso de difusión dendrítica y desarrollo de proyecciones sinápticas hacia las fibras talámicas a las 20 semanas de gestación. La conexión talámico-cortical esta completamente establecida, ya que la mayor parte de las fibras talámicas hacen sinapsis

en la corteza, estas conexiones están bien establecidas a la semana 24 de gestación. (13)

Los niveles de maduración cortical han sido estudiados por electroencefalografía fetal y neonatal, potenciales evocados y estudios de metabolismo cerebral.

Característica anatómica o funcional	Descripción	Edad gestacional (semanas)
<b>Receptores de sensibilidad cutáneos periféricos</b>	Receptores sensoriales periorales	7.5
	Receptores sensoriales palmares	10 a 10.5
	Receptores sensoriales abdominales	15
<b>Médula espinal</b>	Arco reflejo espinal en respuesta a estímulos.	8
	Neuronas de la nocicepción en ganglio de raíz dorsal	19
<b>Vías aferentes talámicas</b>	Alcanzan cordón de la médula	20 – 22
	Alcanzan la placa cortical.	23 – 24
<b>Función cortical</b>	Potenciales evocados somatosensoriales con componentes constantes.	29
	Primer patrón de electroencefalografía que denota vigilia y sueño.	30

Tabla 1. Edad gestacional en que se desarrollan receptores periféricos.

Para que el estímulo doloroso sea propagado se requieren sustancias químicas que facilitan la sinapsis. Se clasifican en las que son facilitadoras de la transmisión del estímulo, que se encargan de iniciar el mensaje nociceptivo a nivel de receptores periféricos, son sustancias involucradas en los procesos inflamatorios, como el péptido P, histamina, bradiquinina y prostaglandinas. Un segundo grupo son las sustancias inhibitorias, secretadas por el sistema hipotálamo-hipofisiario a partir de precursores polipeptídicos de alto peso molecular, actúan fijándose en las receptores morfínicos específicos de las vías de transmisión. (12)

Aunque en el feto están presentes ambos grupos de sustancias, hay una preponderancia de sustancias mediadoras transmisoras. El recién nacido prematuro presenta un desequilibrio cualitativo y cuantitativo a favor de las sustancias transmisoras del dolor.

## ESCALAS DE VALORACION DEL DOLOR

En las últimas décadas y gracias a la observación se ha podido desarrollar una semiología particular en los recién nacidos con dolor y ha permitido crear diferentes escalas para evaluar el dolor agudo en recién nacidos a término y prematuros (14,15). Entre ellas se encuentran las siguientes:

- NIPS (Neonatal Infants Pain Scale) Es usada para valorar procedimientos dolorosos o en el postoperatorio en recién nacidos entre 28 y 38 semanas de gestación. Las variables que califica son expresión facial, llanto, patrón respiratorio, postura y excitación. La puntuación máxima es 7 que equivale a dolor intenso. (14,16).

Parámetro	0	1	2
Expresión facial	Normal	Gesticulación	
Llanto	Sin	Presente, consolable	Presente, continuo y no consolable
Patrón respiratorio	Normal	Irregular	
Movimiento de brazos	Reposo	Movimientos	
Movimiento de piernas	Reposo	Movimientos	
Vigilia	Normal	Se despierta continuamente	

Tabla 2. Neonatal Infants Pain Scale

- NFCS (Neonatal Facial Coding System). Este sistema se basa en calificar los cambios faciales por los movimientos de los músculos de la cara. Es útil en recién nacidos prematuros, recién nacidos de término y se extiende su uso hasta los 4 meses de edad. Sirve para valorar el dolor en etapa postquirúrgica. (14)
- CRIES (Crying, Requires oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness) Su uso principal es valorar el dolor durante el postoperatorio, el puntaje no valora edad gestacional ni sedación. Suele emplearse en recién nacidos de 32 a 36 semanas de gestación. (14,17)

Parámetro	0	1	2
Llanto	No	Tono agudo consolable	Tono agudo inconsolable
FiO2 para SaO2 >95%	No	Menos de 0.3	Más de 0.3
Frecuencia cardíaca	Normal	Disminuye menos del 20% del basal	Disminuye más del 20% del basal
Expresión	Normal	Muecas	Muecas/quejidos
Sueño	Normal	Se despierta a intervalos frecuentes	Se despierta constantemente

Tabla 3. Escala CRIES

- PIPP (Premature Infant Pain Profile) Fue diseñado específicamente para niños prematuros por Grunau y Craig e 1987, validado en la clínica en 1999, demostrándose en 2010 que sigue siendo confiable y válida para evaluar en dolor en niños. Su valoración incluye además de valoraciones fisiológicas y de conducta, los parámetros de edad gestacional y saturación de oxígeno. La puntuación máxima depende de la edad gestacional del niño, los más inmaduros pueden obtener una puntuación máxima de 21 puntos, mientras que los más maduros, alcanzarán una puntuación máxima de 18 puntos. Un total de 6 puntos o menos generalmente indica que no existe dolor o que éste es mínimo, puntuaciones superiores a 12 indicaran dolor moderado o grave. (18)

Puntuación	0	1	2	3
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	Mayor a 36	32 a 36	28 a 31	Menor a 28
<b>Actitud</b>	Activo o despierto; ojos abiertos, movimientos faciales.	Reposo o despierto; ojos abiertos, sin movimientos faciales.	Activo o dormido; ojos cerrados, movimientos faciales.	Reposo o dormido, ojos cerrados sin movimientos faciales.
<b>Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)</b>	Disminuye de 0 a 4	Disminuye de 5 a 14	Disminuye de 15 a 24	Disminuye más de 24
<b>Saturación de O<sub>2</sub> (%)</b>	Disminuye 0 a 2.4	Disminuye 2.5 a 4.9	Disminuye 5 a 7.4	Disminuye más de 7.4
<b>Observación basal por 30 segundos</b>				
<b>Cejas fruncidas (% de tiempo)</b>	Menos de 10	10 a 39	40 a 70	Más de 70
<b>Párpados apretados (% de tiempo)</b>	Menos de 10	10 a 39	40 a 70	Más de 70
<b>Contracción nasolabial (% de tiempo)</b>	Menos de 10	10 a 39	40 a 70	Más de 70

Tabla 4. Escala PIPP (Premature Infant Pain Profile)

- N-PASS (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale)

Esta escala es válida para la evaluación de dolor y sedación en recién nacidos con dolor prolongado postoperatorio o ventilación mecánica. Con los resultados de la escala se puede evaluar sedación profunda con un puntaje de -10 a -5 y sedación leve de -5 a -2. Para fines del presente estudio se considera ausencia de efectos en la sedación las puntuaciones positivas.

Criterios	-2	-1	0/0	1	2
<b>Irritabilidad Llanto</b>	No llora con los estímulos dolorosos	Gemidos o gritos mínimamente con los estímulos dolorosos.	Sin sedación/ No hay señales de dolor	Irritable o llorando a intervalos. Se consuela.	Llanto muy agudo o silencio continuo. Inconsolable
<b>Comportamiento de los estados</b>	No despierta a los estímulos. No hay movimiento espontáneo.	Despierta mínimamente a los estímulos. Poco movimiento espontáneo.	Sin sedación/ No hay señales de dolor	Inquieto. Se retuerce. Se despierta con frecuencia.	Arqueadas, patadas. Constantemente despierto o despierta mínimamente/ no movimiento (no sedado).
<b>Expresión facial</b>	La boca no es laxa. No hay expresión.	Mínima expresión con los estímulos.	Sin sedación/ No hay señales de dolor	Cualquier expresión de dolor intermitente.	Cualquier expresión de dolor continuo.
<b>Tono de las extremidades</b>	No hay reflejo de prensión. Tono flácido.	Reflejo de prensión débil. Disminución de tono muscular.	Sin sedación/ No hay señales de dolor	Intermitente dedos apretados, los puños. Cuerpo no esta tenso.	Continua dedos apretados, los puños. Cuerpo esta tenso.
<b>Signos vitales</b>	No hay variabilidad con los estímulos. Hipoventilación o apnea.	Menos del 10% de la variabilidad de la línea de base con los estímulos.	Sin sedación/ No hay señales de dolor	Más de 10 a 20% del valor inicial. SatO <sub>2</sub> 76 a 85 con la estimulación. Rápida recuperación.	Más del 20% del valor inicial. SatO <sub>2</sub> menor de 75% con la estimulación. Lenta recuperación. Fuera de sincronía con la ventilación.

Tabla 5. Escala N-PASS (Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale)

Independientemente de la escala de valoración del dolor, ésta debe ser seleccionada en función de la edad gestacional, debe aplicarse antes y después de que el niño sea sometido a algún procedimiento clínico, registrar los signos vitales y establecer los horarios de las valoraciones subsecuentes, se sugieren intervalos de 6, 8 ó 12 horas, ya que son la herramienta más importante para estadificar el dolor y en base a ello establecer medidas terapéuticas efectivas. (19)

## FARMACOS USADOS EN LA SEDACION Y ANALGESIA DEL RECIEN NACIDO BAJO VENTILACION MECANICA EN LOS RECIEN NACIDOS.

- **Opioides**

Son los medicamentos con mayor uso para el manejo del dolor moderado a severo. Están indicados para el manejo del dolor asociado a procedimientos invasivos, como adyuvante en anestesia y para el dolor postquirúrgico. También poseen propiedades sedantes y ansiolíticas.

El mecanismo de acción se vincula a los tres mayores grupos de receptores de membrana en la médula espinal y en la corteza cerebral:  $\mu$ ,  $\kappa$  y delta. El estímulo de dichos receptores inhibe la transmisión del estímulo nociceptivo a los centros superiores de procesamiento. (20, 25)

Receptor	Expresión celular	Efecto fisiológico	Ligando endógeno
$\mu$ , $\mu 1$ , $\mu 2$	Capas corticales III y IV, núcleos del tálamo, cuerpo estriado, sustancia gris periacueductal, cuerno dorsal (lámina I y II) de la médula espinal	Analgesia supraespinal, euforia, depresión respiratoria, sedación, miosis, disminución de la motilidad gástrica, dependencia física	Beta endorfinas, metionina y leucina encefalinas, endomorfinas 1 y endomorfinas 2
$\kappa$ , $\kappa 1$ , $\kappa 2$ , $\kappa 3$	Núcleo hipotalámico, sustancia gris periacueductal, cuerno dorsal de la médula espinal	Analgesia espinal, sedación, miosis, depresión respiratoria, disforia, inhibición de la hormona antidiurética.	Beta endorfina
Delta, delta1, delta2	Capas corticales profundas, cuerpo estriado, núcleo amigdalino, núcleo pontino, bulbo olfatorio.	Analgesia espinal y supraespinal, disforia, sedación, efectos psicomiméticos leves	Metionina-encefalina y beta endorfina

Tabla 6. Principales clases de receptores opioides

La morfina y el fentanil son los analgésicos opioides usados con más frecuencia en los recién nacidos con necesidad de ventilación mecánica. Proporcionan un grado similar de analgesia, a diferencia de que la morfina posee mayores efectos sedantes, menos riesgo de rigidez de la pared torácica y menos tolerancia que el fentanilo. (20, 21)

El fentanil tiene inicio de acción más rápido y menos efectos sobre la motilidad intestinal, causa menos inestabilidad hemodinámica o retención urinaria que la morfina.

## MORFINA

Es el prototipo de opioide usado extensamente en la ventilación mecánica del recién nacido debido a que es un analgésico y sedante potente con duración de acción prolongada al ser menos lipofílico que el fentanil y es asociado a menos efectos de tolerancia.

Es el principal alcaloide derivado de las cápsulas del opio (*Papaver somniferum*). Fue aislado en 1803 y actualmente se considera el prototipo de todos los agentes agonistas de los receptores opioides.

Es un agonista que se fija a los receptores  $\mu_1$  y  $\mu_2$ , actúa a nivel del asta dorsal de la médula, reduciendo la cantidad de neurotransmisor liberado para llevar a cabo la sinapsis. (22,23)

El sulfato de morfina es un analgésico y sedativo potente usado primariamente para el tratamiento del dolor agudo. Su pico de acción en los primeros 20 minutos, con vida media de 4 a 7 hrs. Estudios de farmacocinética posterior a la administración de bolos, mostraron que en recién nacidos prematuros la vida media de eliminación es mayor

La biotransformación se realiza en el hígado por glucuronización originando primero el metabolito morfina-3-glucurónido, considerado un antagonista opioide y posteriormente un metabolito con función analgésica potente el morfina 6 glucurónido. En el recién nacido de pretérmino se produce más morfina-3-glucurónido, lo que explicaría el desarrollo de tolerancia a los 3 o 4 días de tratamiento. Los metabolitos son eliminados por filtración glomerular y secreción tubular activa. Primariamente renal, con vida media de eliminación de 1.5 a 2 hrs. (26)

Entre los efectos secundarios que produce se encuentran a nivel de receptores  $\mu$  euforia, depresión respiratoria, miosis, disminución de la motilidad gastrointestinal, dependencia física, disminución de la secreción de jugo gástrico, de páncreas y de tracto biliar, constipación y aumento del tono de los esfínteres, lo que puede provocar retención urinaria., supresión de la tos, náuseas y vómito. El estímulo de los receptores  $\kappa$  produce efectos psicomiméticos como desorientación y/o despersonalización. (23)

En el estudio de NEOPAIN (Neurologic Outcomes and Preemptive Analgesics in Neonates) se incluyeron recién nacidos pretérmino con ventilación mecánica de 17 hospitales de Estados Unidos y Europa, donde se comparó en efecto de la infusión de morfina posterior a dosis de carga contra placebo. Los resultados apoyan efecto analgésico superior, pero no hay beneficios en relación a las alteraciones neurológicas definidas como hemorragia intraventricular severa, leucomalacia periventricular y muerte antes de los 28 días de vida, describiendo que la hipotensión es más frecuente en el grupo donde se usó infusión de morfina que en grupo placebo.(24)

En el reporte de dos estudios aleatorizados y controlados se analiza la administración de morfina como sedación en infusión continua con una dosis de carga de 100 mcg/kg seguida de infusión continua calculada a 10 mcg/kg/hr en prematuros con

ventilación mecánica. En el primero estudio (Simons y cols) se utilizó morfina en infusión continua durante 7 días o menos, según las necesidades clínicas, los resultados reportaron que el efecto analgésico no difirió entre el grupo de infusión de morfina y el grupo placebo, según las medianas obtenidas entre diferentes escalas de valoración de dolor agudo durante la realización de procedimientos como intubación endotraqueal, aspiración de secreciones, punción lumbar y venopunción. El dolor fue evaluado con las escalas NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) y PIPP (Premature Infant Pain Profile), ambas se han validado para la evaluación del dolor en el recién nacido, sin embargo la sensibilidad y especificidad de estos métodos para la medición del dolor agudo y crónico sigue siendo desconocida, por lo tanto medir el dolor experimentado en los neonatos es difícil debido a un estándar de oro para evaluarlo. La ausencia de efectos analgésicos medible en este estudio puede explicarse además por otras razones, entre ellas que la valoración inicial de dolor se realizó en las primeras horas de vida con una mediana de 8 hrs en un rango de 5 a 12 hrs de vida, en cuyos recién nacidos no se observaba dolor severo. Esto fue asociado a la liberación de endorfinas secundario al estrés del nacimiento y el período postnatal.

Se reporta descenso en la incidencia de Hemorragia Intraventricular (23 vs 40%,  $p=.04$ ) cuya justificación es que la infusión de morfina podría disminuir las fluctuaciones en el volumen sanguíneo cerebral y el incremento en la presión intracraneana causada por reacciones neonatales al dolor, por lo tanto puede proteger contra el sangrado venoso de la matriz germinal, del parénquima cerebral o de la extensión de una hemorragia intraventricular previa pequeña. Los resultados serían validados con el empleo de nuevas técnicas como imágenes de resonancia magnética funcional o tomografía con emisión de positrones. (24)

En el segundo estudio (Anand y cols NEOPAIN 2004), la infusión de morfina se utilizó hasta por 14 días, en este estudio el uso de morfina disminuyó los resultados en la evaluación del dolor, pero no alteró el riesgo de HIV grave, leucomalacia periventricular quística o resultado compuesto. (23)

En el estudio multicéntrico randomizado doble ciego de NOPAIN (Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates), se evaluaron grupos de morfina, midazolam y placebo en infusión en donde las escalas de dolor fueron más bajas en los grupos manejados con midazolam y morfina comparadas con placebo. Las alteraciones neurológicas (definidas por isquemia, muerte, hemorragia intraventricular GIII/IV ó leucomalacia periventricular) se reportaron con menos frecuencia en el grupo de morfina que en el de midazolam.

En relación a los estudios de sobre los efectos adversos de morfina a largo plazo el estudio de Mac Gregor y Evans en el 2009 estudiaron en desarrollo neurológico 5 a 6 años posteriores al nacimiento de niños prematuros, menores de 34 semanas de gestación quienes recibieron morfina en el período neonatal para facilitar la ventilación mecánica. Cada niño fue evaluado usando tres escalas: la Escala completa de Weschler Preschool/escala primaria de inteligencia, la Batería de Evaluación de

Movimiento para Niños y la Child Behavior Checklist. No se encontraron efectos adversos en la inteligencia, los movimiento o la conducta de niños tratados con morfina. (22)

### FENTANIL

Es una droga anilino-piperidina opioide sintética, considerada 50 a 100 veces más potente que la morfina. Cuyo mecanismo de acción es similar al de la morfina, uniéndose a los receptores  $\mu$ , disminuyendo la cantidad de neurotransmisor necesario para llevar a cabo la sinapsis. (21)

Este opioide sintético es usado con frecuencia en el recién nacido ya que provee analgesia de manera rápida manteniendo estabilidad hemodinámica, bloqueando así la respuesta metabólica asociada al estrés. Induce analgesia y sedación más rápido pero de duración menor que la morfina. (27)

Aranda, Carlo y Hummel realizaron en análisis sistemático de los estudios más importantes en relación analgesia y sedación en el recién nacido con ventilación mecánica, donde destacan los siguientes:

Lago y Cols. dirigieron un estudio randomizado, controlado, doble ciego de infusión de fentanil contra placebo en un grupo de 27 recién nacidos prematuros con diagnóstico de membrana hialina donde reportó puntuaciones más bajas en la escala de valoración de estrés conductual, menor frecuencia en las desaturaciones de oxígeno y concentraciones urinarias más bajas de metanefrina a las 24, 48 y 72 hrs de iniciado el tratamiento en la infusión y no se encontraron diferencias en las variables de ventilación mecánica utilizados. (28)

Orsini y Cols. reportaron un estudio donde los neonatos que recibieron infusión de fentanil en relación a los que recibieron placebo mostraron escalas de valoración conductual más bajas a las 16,24,48 y 72 hrs.

Guinsburg y Cols. demostraron reducción del dolor evaluado con la escala de Neonatal Facial Coding System en el grupo de fentanil comparado con placebo. En el mismo estudio a 24 hrs de iniciada la infusión los parámetros de ventilación y la presión inspiratoria pico fueron más altos de forma significativa en el grupo de fentanil que en el grupo de placebo.

El estudio doble ciego randomizado dirigido por Saarenmaa es categórico al afirmar las ventajas del uso de fentanil sobre morfina derivado de la comparación de dos grupos, el primero de infusión de fentanil de 1,5mcg/kg/hr posterior a dosis de carga. El segundo grupo con infusión de morfina a 20 mcg/kg/hr. Para evaluar el dolor se realizaron determinaciones de la escala NIPS, la valoración de respuesta neuroendocrina con la medición de adrenalina, noradrenalina y beta-endorfina séricas y el registro de signos vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial y saturación de oxígeno). El dolor fue evaluado de manera similar en ambos grupos. En ninguno de ellos se observaron requerimientos de ventilación mecánica más elevados, se

reportaron menos efectos adversos en el grupo de fentanil al observarse en el grupo de la morfina disminución importante de la motilidad gastrointestinal.

- Benzodiacepinas

### MIDAZOLAM

Es una benzodiacepina soluble en agua, ampliamente utilizada como premedicación anestésica. Tiene propiedades ansiolíticas, musculo relajantes, hipnóticas y antiepilépticas. Difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica y tiene una vida media muy corta de 1 a 4 hrs.

Es hidroxilada en el hígado por medio de mecanismos oxidativos microsomales y sus metabolitos excretados por el riñón.

La droga se debe suspender en forma lenta para evitar los efectos relacionados con su retiro como pueden ser alucinaciones, espasmos musculares y rigidez.

Algunos reportes de estudios aleatorizados sobre el uso de infusión continua de midazolam reportan incremento significativo en la tensión arterial.

El estudio sobre el tratamiento de con midazolam en recién nacidos con ventilación mecánica realizado por Jacqz-Aigrain y Cols. demostró disminución significativa de la tensión arterial e incremento en la presencia de hemorragia intraventricular. (29)

Van Alfen-van der Velden AA, en el estudio sobre los efectos de midazolam y morfina en la oxigenación cerebral y sus repercusiones hemodinámicas en el prematuro con ventilación mecánica, demostró disminución del flujo sanguíneo cerebral con el uso de midazolam (30).

En el estudio de NOPAIN (Neonatal Outcomes and Prolonged Analgesia in Neonates) se incluyó el estudio comparativo de infusiones de midazolam, morfina y placebo. En el grupo de midazolam se reportó con mayor frecuencia la presencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y muerte comparado con el grupo placebo (32% vs 24%) pero no se consideró una diferencia estadísticamente significativa, lo que sí ocurrió al compararlo con el grupo de morfina (32% vs 4%  $p=0.03$ ), los resultados arrojados en este estudio ocasionaron disminución en el uso generalizado de midazolam.

El incremento en el daño neurológico observado en el NOPAIN obedece a los efectos adversos hemodinámicos del midazolam. Los bolos de midazolam de 200 mcg/kg producen hipotensión en una larga proporción de recién nacidos pretérmino (27 a 45%) resultando en disminución de la saturación de oxígeno, disminuye la oxigenación cerebral y disminuye la velocidad del flujo cerebral. Las fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral son parte importante de la fisiopatología de la hemorragia

intraventricular. Se describe también un modelo de daño cerebral por apoptosis y supresión de la neurogénesis obtenido por exposición temprana a las benzodiazepinas.

El midazolam fue evaluado en una revisión de Cochrane realizada por el equipo de Taddio A. y Ohlsson A. concluyendo que no hay datos suficientes para promover el uso de midazolam en infusión continua por el reporte de riesgo incrementado de daño neurológico que incluye Hemorragia Intraventricular, Leucomalacia periventricular, muerte antes de los 28 días, hipotensión, inestabilidad hemodinámica, incremento en los números de días de ventilación mecánica, mayor requerimiento en la necesidad de oxígeno, estancia prolongada en la UCIN. (31)

El midazolam provee adecuados efectos de sedación en el recién nacido con ventilación mecánica, pero debe ser usado por el reporte frecuente de alteraciones neurológicas, de manera especial cuando se usa solo.

Fármaco	Población	Eficacia	Datos de seguridad clínica, riesgo real, teórico o desconocido.
<b>Morfina</b>	23 a 32 semanas	Escalas de valoración de dolor muestran disminución inconsistente (24)	Tiempo de intubación prolongado Posible efecto hipotensivo en prematuros con infusiones mayores a 10 mcgkg/hr (24)
<b>Fentanil</b>	26 a 36 semanas	Disminución significativa en constantes fisiológica o conductuales en escalas de valoración de dolor	Reducción en las hormonas de estrés. Preserva la motilidad gastrointestinal en comparación con la morfina Incremento en la presiones de ventilación (27)
<b>Midazolam</b>	24 semanas a término	Mejor sedación reportada de forma inconstante	Incremento en los efectos neurológicos. Hipotensión Disminución en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (30, 31)

Tabla 7. Riesgos o beneficios de la analgesia/sedación continua en recién nacidos con ventilación mecánica

## ESCALA DE RAMSAY MODIFICADA

Para la evaluación de la sedación se utilizará la siguiente modificación a la Escala de Ramsay:

1	Despierto, agitado o inquieto.
2	Despierto, tranquilo.
3	Dormido con respuesta a estímulos auditivos o luminosos.
4	Dormido con respuesta a estímulos táctiles.
5	Dormido con respuesta a estímulos dolorosos.
6	No responde a estímulos auditivos, luminosos, táctiles, ni dolorosos.

Tabla 8. Escala de sedación de Ramsay modificada

## EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL MANEJO INADECUADO DEL DOLOR

Los problemas de áreas motoras y de pensamiento en estructuras neuronales por daño directo o por apoptosis neuronal cada vez son más documentados por varios investigadores, por lo que la prevención y adecuado manejo del dolor es una prioridad en los esquemas terapéuticos de las unidades de cuidado intensivo neonatal.

Los estudios realizados muestran que los niños no tratados debidamente para el dolor presentan dificultades en los procesos de aprendizaje, conducta, memoria, socialización, autorregulación y expresión de los sentimientos. (32, 33)

## SINDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) se define como un conjunto de síntomas observados típicamente en los recién nacidos de madres que recibieron opioides u otros medicamentos de manera prolongada en el período anterior al parto que incluye madres con ingesta de drogas, madres con manejo con metadona, opioides, antidepresivos o benzodiazepinas o bien por la necesidad de administración prolongada de opioides, benzodiazepinas u otros medicamentos psicotrópicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La vida media de estos medicamentos esta prolongada en el recién nacido. La mayoría se unen a receptores del sistema nervioso central o afectan la recaptura de neurotransmisores, lo que puede tener efectos negativos en el cerebro en desarrollo. (34, 37,40)

Pueden reconocerse diferentes síndromes asociados al uso de opioides, los cuales son mediados por mecanismos fisiopatológicos diferentes y serán descritos a continuación:

La tolerancia es la disminución del efecto clínico de una droga después de una exposición prolongada a la misma, explicada por inactivación en la vía de AMP cíclico y desensibilización de los receptores opioides. (35)

Dependencia es una adaptación física y bioquímica de neuronas durante la eliminación precipitada del medicamento, con síntomas clínicos similares al síndrome de abstinencia neonatal, asociada a cambios leves en los neurotransmisores. (34,35)

Taquifilaxia Perdida rápida de los efectos del medicamento causada por mecanismos neurofisiológicos compensatorios, por agotamiento de los neurotransmisores sinápticos, activación de los sistemas antagonistas de señalización y activación de los receptores de NMDA. (35)

Adicción Es un síndrome crónico manifestado por recurrencia de dependencia fisiológica y ansiedad causados por una droga por sus efectos estimulantes, sedativos o eufóricos. Caracterizado por compulsión, pérdida de control y uso continuo a pesar de sus efectos dañinos. (35)

El Síndrome de Abstinencia es un síndrome clínico que aparece posterior a la suspensión de un medicamento que fue administrado de manera prolongada y es mediado por el acoplamiento de receptor opioide a la proteína G3 y la activación de receptores de aminoácidos excitatorios. (35, 36, 37)

Los síntomas que se presentan en el Síndrome de Abstinencia Neonatal incluyen: hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, (irritabilidad, temblores, hiperactividad, hipertonia, llanto agudo, mioclonías y convulsiones), alteraciones digestivas (regurgitaciones, vómito, diarrea y avidez por el alimento), alteraciones vegetativas (diaforesis, hipersecreción de mucosas, fiebre, erupciones cutáneas), alteraciones cardiorrespiratorias (taquipnea, congestión nasal, taquicardia). (38)

La escala más usada para determinar la severidad del Síndrome de Abstinencia Neonatal y determinar la necesidad de iniciar manejo farmacológico es la Escala de Finnegan. El tratamiento farmacológico deberá iniciarse en caso de tres o más evaluaciones mayores a 8 puntos, o una sola valoración mayor a 12 puntos. (35)

Existen otras escalas para la evaluación del SAN, entre las que se encuentran la escala de Lipstiz, usada con menor frecuencia ya que incluye menos parámetros de evaluación y menor tiempo de exposición. (35, 40)

La escala NICU Network Neurobehavioral, está diseñada específicamente para identificar el estrés asociado a la abstinencia, sin embargo no valora aspectos relacionados con el inicio y la respuesta al manejo farmacológico.

La "Escala de 3" es una herramienta de detección rápida para identificar a los recién nacidos en riesgo de SAN, evalúa: reflejo de Moro hiperactivo, temblor leve y aumento del tono muscular, tampoco sirve para evaluar la necesidad de tratamiento. (35)

ESCALA DE PUNTUACION DEL GRADO DE SINDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL A OPIACEOS MODIFICADA POR FINNEGAN					
Alteraciones del sistema nervioso central		Alteraciones vegetativas y respiratorias		Alteraciones gastrointestinales	
Llanto agudo	2	Sudoración	1	Succión con ávidez	1
Llanto agudo continuo	3	Temperatura 37.2 a 38.3 GC	1	Rechazo al alimento	2
Duerme < de 1 hora después de comer	3	Temperatura > a 38.4 GC	2	Regurgitaciones	2
Duerme < de 2 horas después de comer	2	Bostezos frecuentes	1	Vómitos a chorro	3
Duerme < de 3 horas después de comer	1	Erupciones cutáneas fugaces	1	Deposiciones blandas	2
Reflejo de moro hiperactivo	2	Obstrucción nasal	1	Deposiciones líquida	3
Reflejo de moro marcadamente hiperactivo	3	Estornudos frecuentes	1		
Temblor ligero al ser molestado	1	Aleteo nasal	2		
Temblor moderado o grave al ser molestado	2	Frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto	1		
Temblor ligero espontáneamente	3	Frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto y tiraje intercostal	2		
Temblor moderado o grave espontáneamente	4				
Hipertonía muscular	2				
Excoriaciones	1				
Mioclónías	3				
Convulsiones generalizadas	5				

Tabla 9. Escala de Finnegan para valoración de Síndrome de Abstinencia Neonatal.

## TRATAMIENTO DEL SAN

Una vez identificados los recién nacidos en riesgo, todos deben ser considerados para inicio de estrategias no farmacológicas, las cuáles son fáciles de aplicar y de capacitar a los padres. Incluyen la contención de los niños envueltos en pañales o cubrirlos con una manta doblada sobre el tórax. Deben minimizarse los estímulos ambientales, como luz y ruido, para facilitar el descanso y sueño adecuado. Evitar la manipulación innecesaria y pueden beneficiarse de la succión no nutritiva. (41.42)

En cuanto a las medidas farmacológicas la mayoría de las estrategias recomendadas incluye el uso de opioides. Los medicamentos con efecto sedante se han utilizado con éxito en el síndrome de abstinencia de opioides en los adultos, pero su eficacia no ha sido probada en recién nacidos.

En la mayoría de los casos, reportes que alcanzan 94% de los médicos de Reino Unido y 83% de Estados Unidos, utilizan opioides como primera opción en el manejo de SAN.

El tipo de opioide con el que se inicia el manejo aún es motivo de controversia. La Academia Americana de Pediatría recomienda la tintura diluida de opio, (DTO ó láudano). Se describen en la siguiente tabla las características principales de los medicamentos de primera y segunda elección.

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Ventaja	Desventaja
<b>Primera línea</b>				
<b>Dilución de tintura de opio</b>	Agonista de receptores $\mu$	Depresión respiratoria, constipación, sedación	Recomendada por la Academia Americana de Pediatría	Contiene un porcentaje de alcohol y más de 10 alcaloides de morfina
<b>Morfina</b>	Agonista de receptores $\mu$	Depresión respiratoria, constipación, sedación	Facilita la valoración. Recuperación más rápida de peso.	Intervalo frecuente de administración (cada 3 o 4 horas)
<b>Methadona</b>	Agonista de receptores $\mu$ , antagonista NMDA	Depresión respiratoria, constipación, sedación	Fácil dosificación. Facilita la reducción lenta	Vida media prolongada
<b>Buprenorfina</b>	Agonista parcial de receptores $\mu$ , antagonista de receptores $\kappa$	Depresión respiratoria, constipación, sedación	Vida media larga y fácil dosificación.	Pocos datos de uso.
<b>Segunda línea</b>				
<b>Fenobarbital</b>	Agonista GABA	Sedación al retiro convulsiones	Reducción de estancia hospitalaria y dosis diaria de opioide	Sedación, deterioro de la succión
<b>Clonidina</b>	Alfa 2 agonista	Sedación, bradicardia, hipotensión, hipertensión al retiro	Reduce síntomas y reduce días de estancia hospitalaria	

Tabla 10. Manejo farmacológico del Síndrome de Abstinencia Neonatal.

Se encuentran aún en protocolo de estudio el uso de ondansetrón, antagonista de la serotonina que disminuye los síntomas de la abstinencia, la clorpromazina por su actividad antiadrenérgica, en los casos de su uso se ha disminuido el tiempo de hospitalización e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (IRSS) por inhibición de la serotonina que ha probado disminución de la sintomatología.

No se recomienda el uso de diazepam por falta de eficacia y sus efectos secundarios negativos sobre la alimentación, y la naloxona porque se ha documentado como causante de convulsiones. (42,43)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de los resultados de estudios realizados en materia de dolor en el recién nacido donde se encontró evidencia para determinar que las estructuras anatómicas y funcionales para recibir, transmitir e interpretar el dolor se encuentran presentes desde la semana 23 de gestación, se sabe que los recién nacido responden al dolor agudo con diversas alteraciones bioquímicas, fisiológicas y conductuales, entre las que destacan alteraciones en la frecuencia cardíaca y respiratoria, aumento en la presión intracraneal, variaciones en la tensión arterial, disminución de la saturación de oxígeno, incrementando así las necesidades ventilatorias, incremento de las hormonas contrarreguladoras, ocasionando alteraciones hemodinámicas que dificultan el adecuado manejo de la patologías de base y en muchos casos, originando complicaciones.

El dolor crónico se ha relacionado a alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo, documentados por daño neuronal distinto a la apoptosis ocasionando la muerte celular por excitación. Entre las alteraciones encontradas se encuentran dificultades en el proceso de aprendizaje, conducta, memoria, socialización y expresión de los sentimientos.

En base a estos conocimientos debemos considerar el tratamiento del dolor en el recién nacido gravemente enfermo como uno de los puntos más importantes en el manejo.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF no hay un consenso establecido para la sedación a usar en los pacientes que requieren ventilación mecánica, se lleva a cabo de manera indiscriminada el uso de fentanil y midazolam.

Así mismo con el uso de midazolam para sedación se observa tolerancia de manera frecuente y a las pocas horas de iniciado el manejo.

El fentanil es un opioide sintético más potente que la morfina con inicio de acción y vida media más rápidos, pero de corta duración, requiriendo incremento paulatino en la dosis de infusión, llegando a las dosis tope incluso en las primeras 24 a 48 hrs de tratamiento. Los efectos secundarios descritos en la bibliografía son el desarrollo en un plazo corto de tolerancia y posteriormente síndrome de abstinencia neonatal y rigidez torácica que incrementa la necesidad de parámetros ventilatorios.

El uso del midazolam es cada vez menos justificado por la evidencia de sus efectos hipotensores y de alteraciones neurológicas asociadas a la disminución de flujo sanguíneo cerebral, como hemorragia intraventricular grave, leucomalacia periventricular y muerte.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la incidencia de tolerancia y síndrome de abstinencia neonatal con el uso de morfina, midazolam y fentanil en el manejo de recién nacidos bajo ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF en un período de tiempo comprendido entre julio y diciembre de 2015.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer el medicamento aplicado a los recién nacidos con ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF.
- Analizar el nivel de analgesia de midazolam, fentanil y morfina en recién nacidos con ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF en base a la Escala N-PASS.
- Analizar el nivel de sedación de midazolam, fentanil y morfina en recién nacidos con ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF en base a la Escala Ramsay modificada.
- Evaluar la incidencia de tolerancia y la incidencia de Síndrome de Abstinencia Neonatal con el uso de midazolam, fentanil y morfina en recién nacidos con ventilación mecánica hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF.

## **HIPOTESIS**

Con el uso de fentanil como sedación en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF se obtienen mejores efectos de sedación durante tiempo más prolongado, disminuyendo la presencia de tolerancia y el síndrome de abstinencia neonatal.

## **METODOLOGIA DE INVESTIGACION**

### **1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico aleatorio y comparativo entre tres grupos de fármacos correspondiendo a cada uno de ellos el uso de fentanil, midazolam o morfina.

#### **TIEMPO Y LUGAR**

Se llevara a cabo en un periodo de tiempo comprendido entre julio de 2015 a diciembre de 2015, en recién nacidos con ventilación mecánica hospitalizados en el área de UCIN del Hospital del Niño DIF.

### **2. UNIVERSO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA POBLACION. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Recién nacidos hospitalizados en la UCIN del Hospital del Niño DIF con ventilación mecánica y uso de midazolam, fentanil o morfina como sedación y analgesia.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Recién nacidos hospitalizados en la UCIN del Hospital del Niño DIF que requieran para el manejo de sedación la combinación de dos fármacos de manera simultánea.
- Diagnóstico en la estancia en UCIN de malformaciones de Sistema Nervioso Central o Encefalopatía de cualquier origen.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Recién nacidos hospitalizados en la UCIN del Hospital del Niño DIF que requieran en su manejo el empleo de relajantes musculares.

#### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En el estudio serán incluidos todos los recién nacidos que cumplan los criterios de inclusión, por lo tanto será un diseño muestral por conveniencia.

### **3. PROCEDIMIENTOS Y METODOLOGIA PARA REALIZAR EL ESTUDIO**

Se obtuvo información procedente de revistas médicas indexadas, sobre fisiología del dolor en recién nacidos pretérmino, escalas de valoración del dolor, farmacocinética, farmacodinamia y efectos secundarios de fentanil, midazolam y morfina, así como en las bases de datos de PubMed, Artemisa, Lilacs y Scielo.

Se realizó la selección de la información disponible con los datos más relevantes sobre el manejo de fentanil, morfina y midazolam en recién nacidos para la estructuración del marco teórico.

Se realizaron tres grupos de estudio correspondientes cada uno al uso de morfina, fentanil y midazolam. Dado que el midazolam tiene efecto sedante pero carece de efecto analgésico, su uso fue asociado en todos los casos a la administración de nalbufina en bolos.

El manejo de la sedación se realizó en infusión y se valoró la dosis de inicio en cada caso así como la necesidad de incrementarse en período de tiempo.

Al presentarse tolerancia al fármaco elegido inicialmente, se suspendió el manejo eliminándose de ese grupo, pero se incorporó al nuevo grupo de medicamento, continuando en el estudio.

Para la evaluación de la analgesia se utilizará la escala de sedación N- PASS (Neonatal Pain, Agitation y Sedation Scale), en la cual se describe sedación profunda con puntaje -10 a -5 y sedación leve de -5 a -2. Considerando los puntajes positivos como sedación y analgesia ineficaz. La escala N-PASS se aplicó previo al inicio de la infusión del medicamento elegido para la sedación y posteriormente en intervalos cada 12 hrs.

Para la evaluación de la sedación se establece el uso de la escala de Ramsay modificada, correspondiendo el puntaje de 1 y 2 a sedación ineficaz, 3 y 4 a sedación leve y 5 y 6 a sedación profunda.

La valoración de los síntomas de Síndrome de Abstinencia Neonatal (SAN) se llevó a cabo posterior al retiro de la sedación y para tal efectos se utilizará la Escala de Finnegan. El tratamiento farmacológico para SAN deberá iniciarse en caso de tres o más evaluaciones mayores a 8 puntos, o una sola valoración mayor a 12 puntos.

### **Instrumento de recolección de datos**

Se diseñó la hoja de recolección de datos en el programa de hojas de cálculo Excel 2010 donde se incluirán edad gestacional, medicamento usado para la sedación, días totales en que requirió manejo con la sedación, dosis inicial y dosis máxima, tiempo de retiro de la sedación, efectos secundarios asociados al uso de la sedación. Las respuestas serán codificadas para facilitar su clasificación y análisis.

En las hojas se reportaron los puntajes obtenidos en la escala de valoración de analgesia y sedación cada 12 hrs.

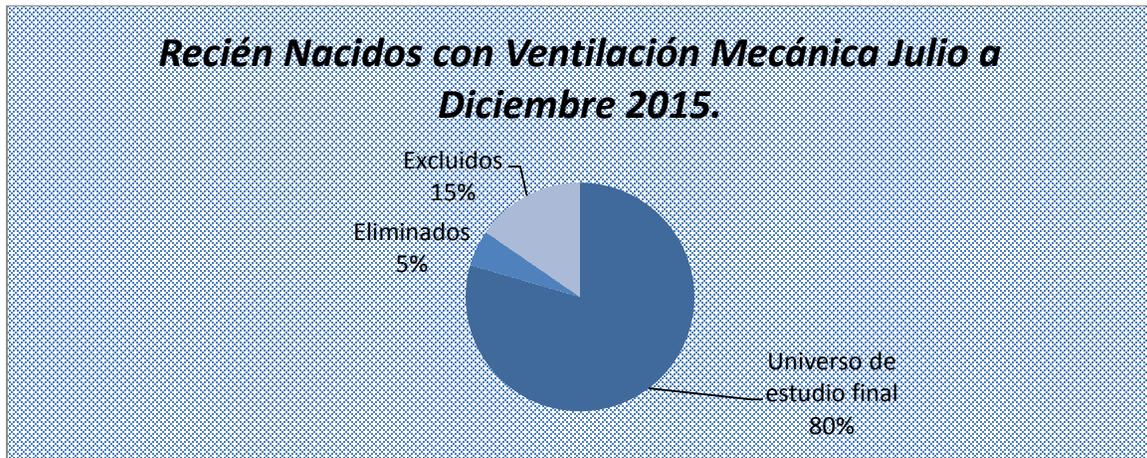
## CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo proyecto de investigación que se realice en seres humanos debe garantizarse el respeto a sus derechos. La Ley General de Salud, en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (RLGS-IS) define el riesgo de una investigación como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio y es clasificada en investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo.

En la realización de esta investigación se cumple también con los postulados de la declaración de Helsinki, que establece en su artículo 11 que debe estar basada en conocimiento amplio y cuidadoso del campo científico, será conducido por investigadores expertos (artículo 15) y se usarán protocolos aprobados sujetos a una revisión ética independiente y la supervisión de un comité correctamente convocado (artículo 13)

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

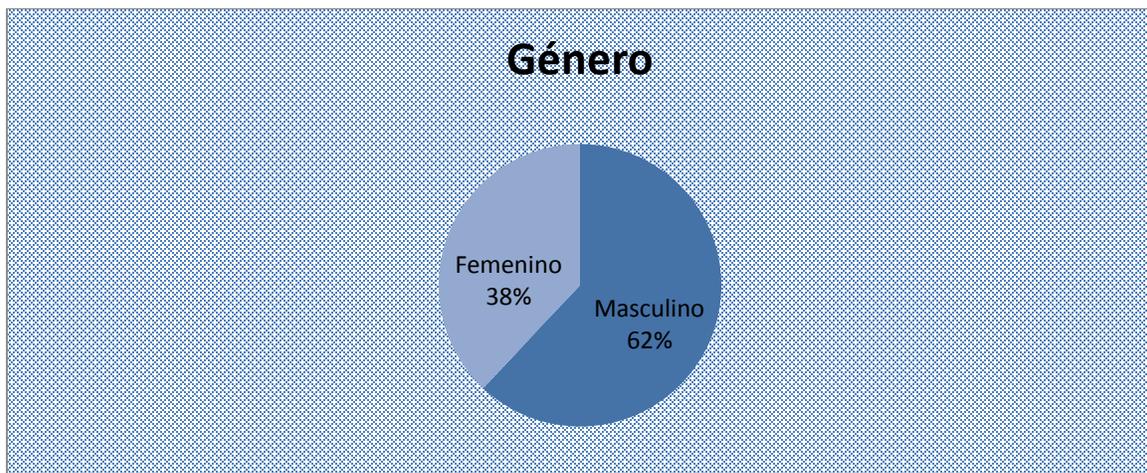
En el período comprendido de Julio a Diciembre de 2015 fueron hospitalizados 39 recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF que requirieron Ventilación Mecánica asistida y por tal motivo el inicio de sedación y analgesia para permitir el manejo ventilatorio adecuado. De dicho universo de estudio se cumplieron criterios de exclusión en 6 pacientes en quienes la sedación con un fármaco fue insuficiente requiriendo asociación de otro sedante y la administración de relajante muscular. Dos pacientes fueron eliminados del estudio por diagnóstico posterior al ingreso de malformaciones de Sistema Nervioso Central que consistieron en Hidrocefalia congénita y Síndrome de Dandy Walker.



Gráfica 1. Universo de estudio

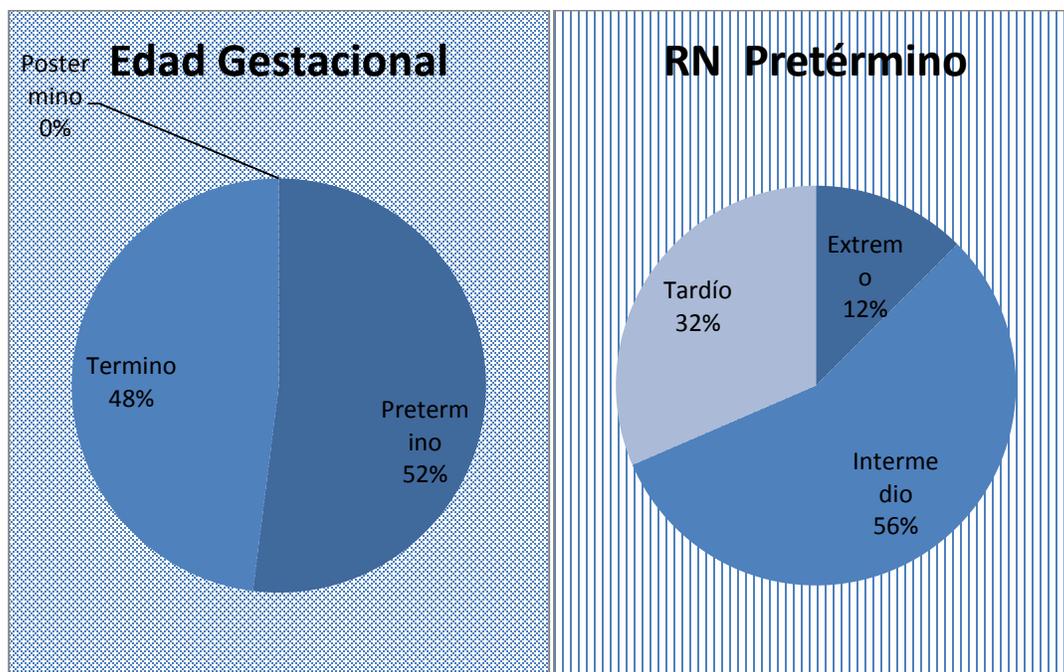
## DATOS EPIDEMIOLOGICOS

De los recién nacidos evaluados se encontró predominio de género masculino con un porcentaje de 62% y femenino del 38%.



Gráfica 2. Género

La edad gestacional se dividió para su estudio en recién nacido pretérmino, considerando tales a los menores de 37 semanas de gestación al nacimiento, de término entre la semana 37 y 42 de gestación y posttérmino a los mayores de 42 semanas de gestación. A su vez se clasificó a los recién nacidos pretérmino en prematuro extremo, prematuro intermedio y pretérmino tardío.

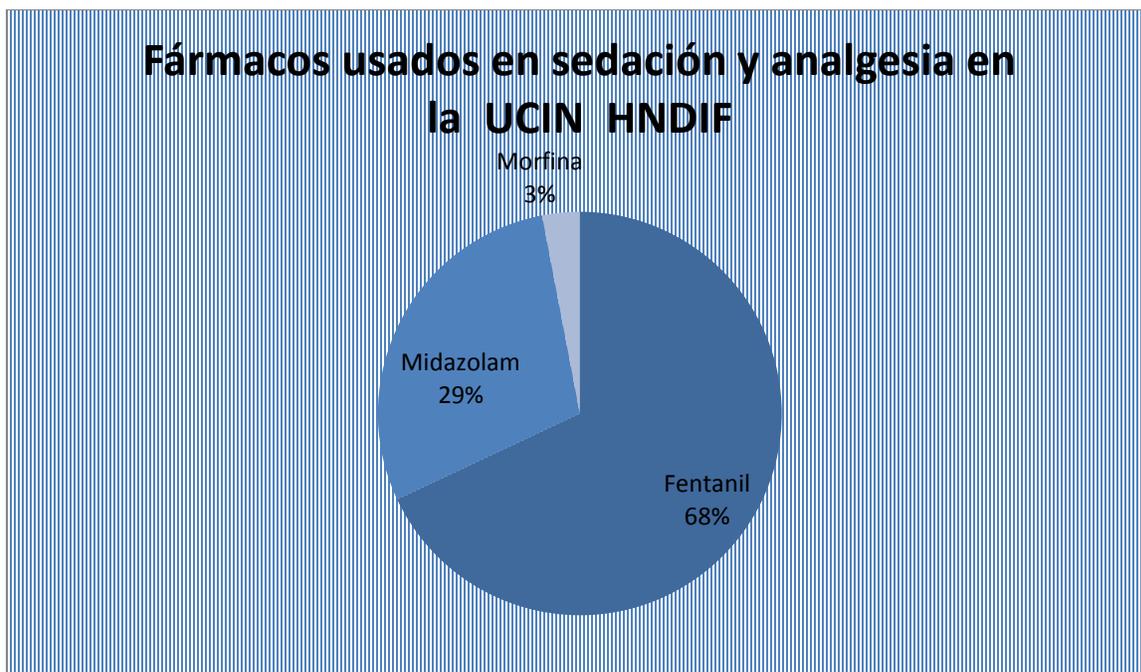


Gráfica 3. Edad gestacional

Recibieron atención en un porcentaje muy similar los recién nacidos de término correspondiéndoles 48% y recién nacidos pretérmino con 52%. De los recién nacidos pretérmino se encontró predominio de los neonatos referidos a la edad al nacimiento de 31 a 34 semanas de gestación, ocupando el 56%. Dos pacientes correspondieron al grupo de menores de 30 semanas de gestación, que equivale al 12% de los neonatos pretérmino y el 6% de la población estudiada. El 32% restante de los recién nacidos pretérmino corresponde a aquellos clasificados como pretérmino tardío, entre la semana 35 y 37 de gestación al nacimiento.

## FÁRMACOS EVALUADOS

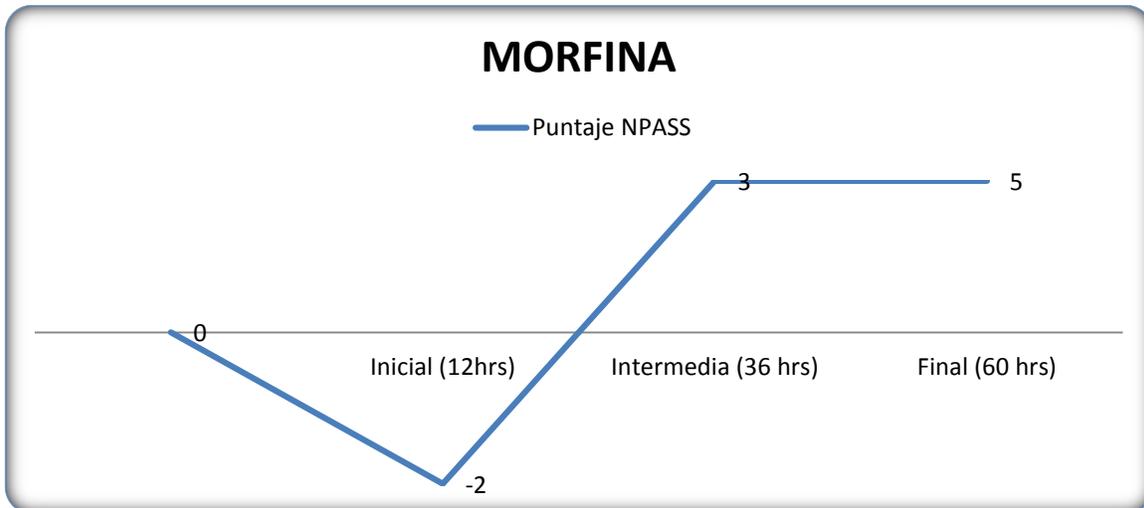
Se realizaron tres grupos de estudio en base a los medicamentos utilizados para sedación y analgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF. Los grupos son proporcionales al uso que se hace de ellos en el servicio.



Gráfica 4. Fármacos usados para sedoanalgesia en la UCIN.

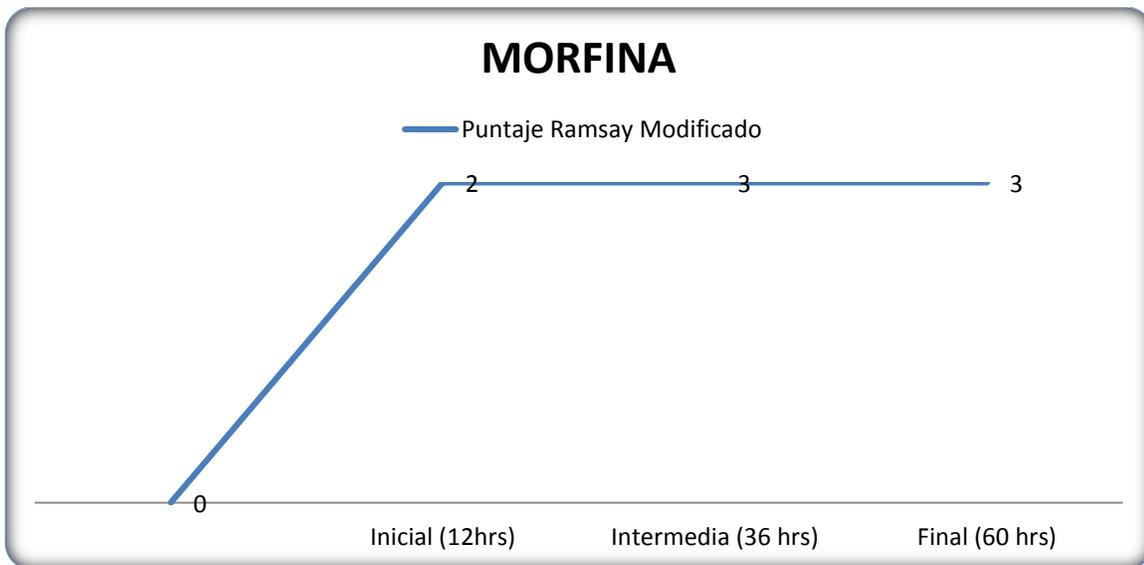
## ANALGESIA

Para la evaluación de la analgesia se empleó la Escala de NPASS y para evaluar su efectividad y duración, así como el tiempo en que se desarrolló tolerancia al fármaco se aplicó la escala cada 12 hrs. Se ilustran a continuación las valoraciones iniciales, intermedias y finales durante el uso del medicamento, lo que equivale a las primeras 12 hrs de manejo, posteriormente a las 36 horas y finalmente a las 60 hrs de iniciada la infusión del medicamento.



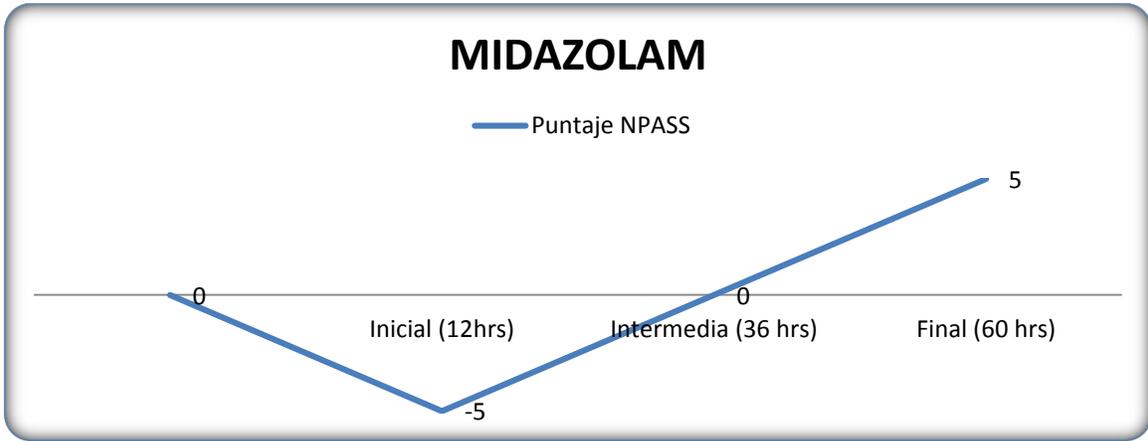
Gráfica 5. Análisis de analgesia en el grupo de Morfina.

En el grupo de morfina cumplió criterios de inclusión al estudio un recién nacido, en quién se aplicó la escala de valoración de analgesia de NPASS. La analgesia observada en las primeras 12 hrs de manejo fue de correspondiente a un puntaje de -2, que equivale a sedación ligera. A las 20 hrs de iniciada la infusión se valoró con puntajes positivos de 1 y 3, mismos que se mantuvieron positivos hasta la suspensión de la infusión, lo que equivale a ausencia de analgesia.



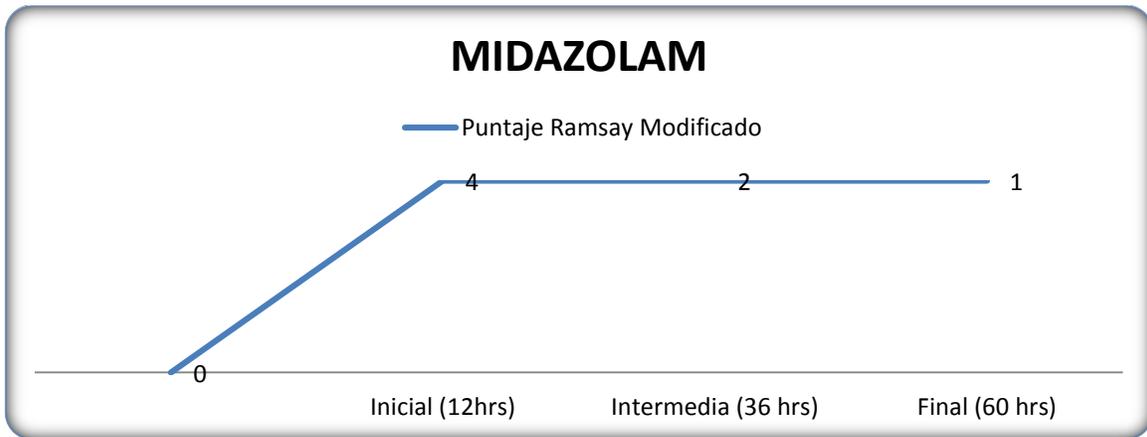
Gráfica 6. Análisis de sedación en el grupo de Morfina.

En relación a la sedación, desde el inicio de la infusión correspondió a sedación ligera y combinado con la ausencia de la analgesia se asoció al manejo bolos de benzodiacepina a las 36 hrs de manejo, causando hasta ese momento eliminación del estudio.



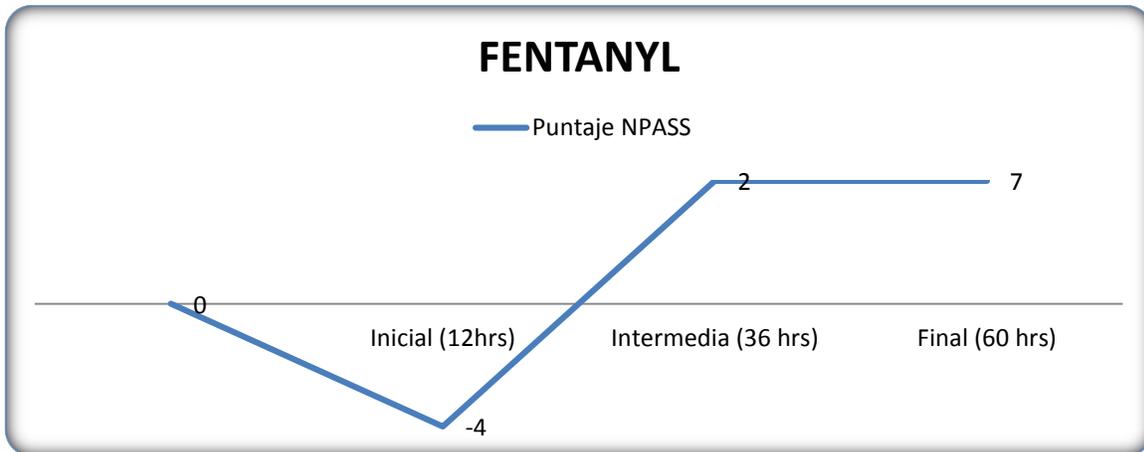
**Gráfica 7. Análisis de analgesia en el grupo de Midazolam**

La analgesia obtenida en el grupo manejado con infusión de midazolam desde su inicio hacia las primeras 12 hrs se reportó con una media en la Escala NPASS de -5, lo que equivale a analgesia profunda, considerando en el 55% de los neonatos incluidos en este grupo puntajes entre -6 y -9, y a quienes correspondía menor edad gestacional (media de 31 semanas de gestación), en 35% de los recién nacidos se obtuvo analgesia superficial sin predominio de edad gestacional en éste subgrupo. En el porcentaje restante, del 10% no se observó analgesia adecuada.



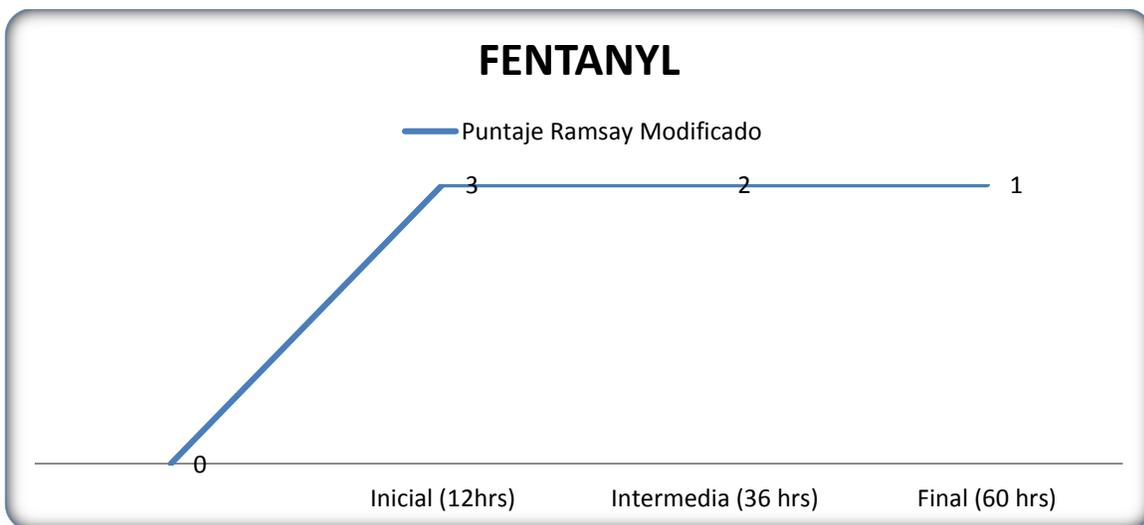
**Gráfica 8. Análisis de sedación en el grupo de Midazolam.**

Al analizar el nivel de sedación obtenido con la infusión de midazolam, se reporta intermedia durante las primeras 24 hrs, obteniendo una media de 4 puntos en el puntaje establecido por la Escala de Ramsay modificada. A las 36 hrs se observaron los primeros signos de tolerancia con una disminución en el puntaje hasta 50%, obteniéndose una puntuación media de 2 puntos equivalente a sedación superficial, misma que se mantuvo hasta una media de 72 hrs y posteriormente fue insuficiente para mantener una ventilación mecánica adecuada, lo que se tradujo en agregar al manejo relajante muscular en bolos, dando baja en ese momento del estudio.



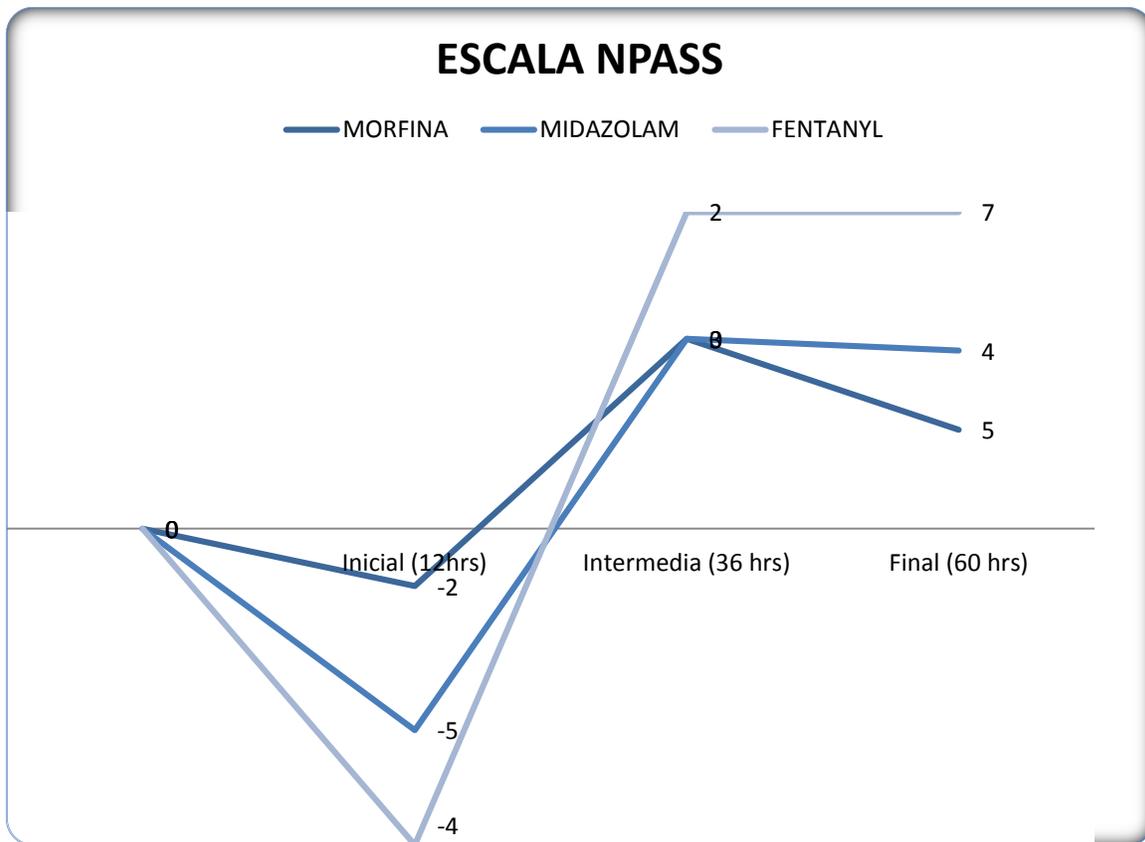
Gráfica 9. Análisis de analgesia en el grupo de Fentanyl.

La sedación inicial en el grupo de fentanil se reportó con una media de -4 puntos en NPASS, que se traduce en sedación ligera, mostrando rápidamente y hacia las primeras 20 hrs de manejo datos de tolerancia, con una evaluación a las 36 hrs de una media de +2 de NPASS, equivalente a ausencia de analgesia efectiva, y disminuyendo ésta progresivamente hasta las 60 hrs de manejo, con una media de puntaje +7.



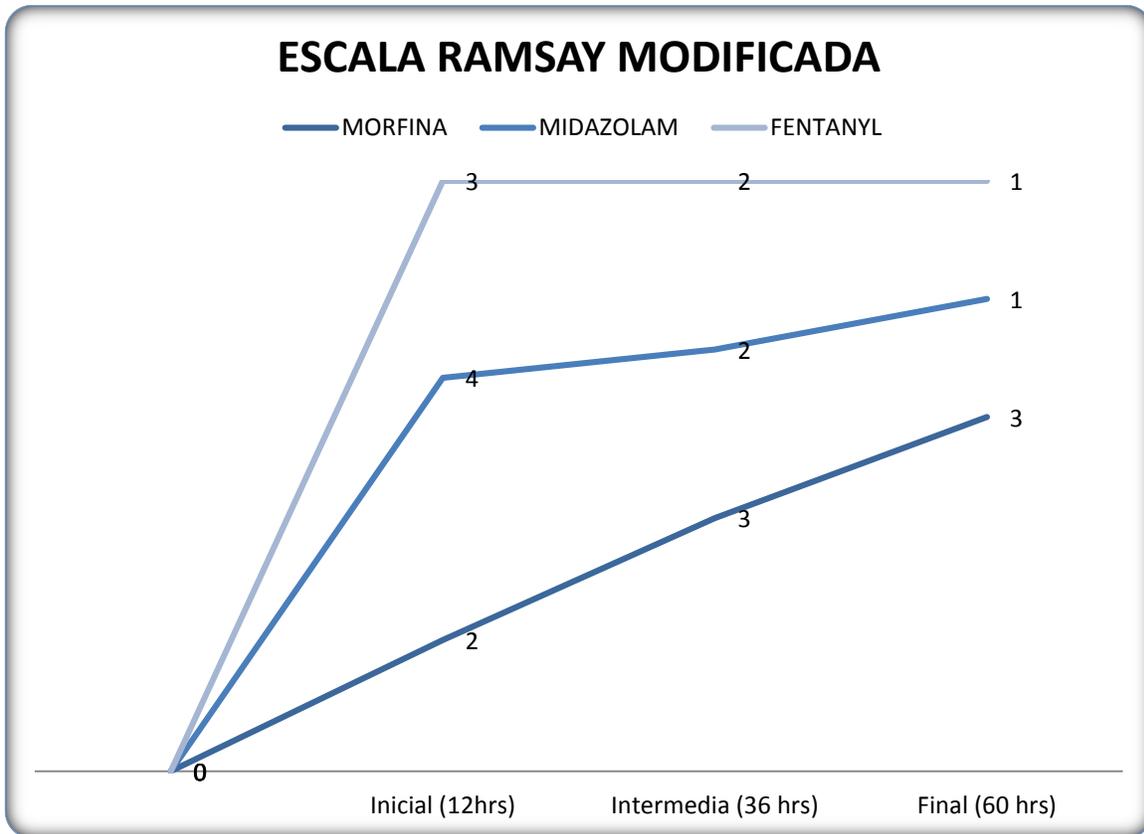
Gráfica 10. Análisis de sedación en el grupo de Fentanyl.

La sedación se calificó en las primeras 12 hrs con una media de 3 puntos en la escala modificada de Ramsay, equivalente a sedación intermedia. A las 24 hrs de manejo a media disminuyó a 2 puntos, correspondiente a sedación superficial e insuficiente.



Gráfica 11. Comparación del nivel de analgesia entre Morfina-Midazolam-Fentanyl.

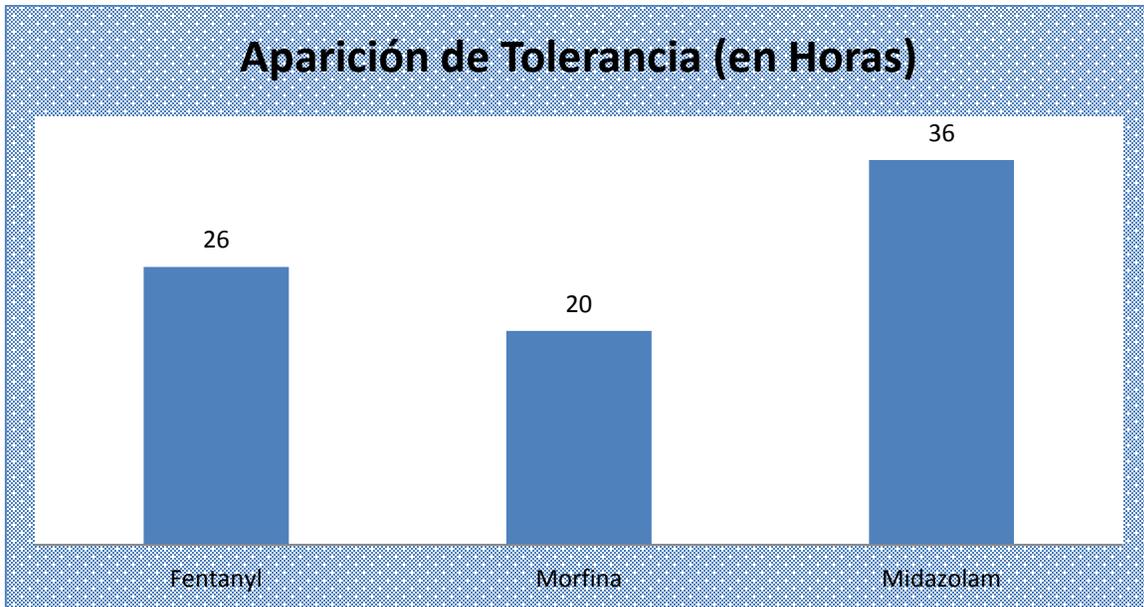
En el estudio comparativo de la analgesia obtenida durante las primeras 12 hrs de manejo, se concluye que se obtiene mejor sedoanalgesia con la infusión de midazolam con una media de puntaje de NPASS igual a -5. No hay diferencia en la analgesia alcanzada con morfina y midazolam, ya que ambos puntajes obtenidos de -2 y -4 respectivamente equivalen a sedación ligera. Así mismo el efecto analgésico se mantuvo por más tiempo con la infusión de midazolam, ya que en la evaluación intermedia, a las 36 hrs se observó un puntaje neutro que es incluido en la calificación de sedación ligera, mientras que no se encontró diferencia en el puntaje obtenido para morfina y fentanyl en el mismo período de valoración, ocupando ambos valores positivos que nos orientan al desarrollo de tolerancia. En la evaluación final a las 60 hrs de manejo con la infusión se reportaron puntajes altos positivos para los tres grupos de fármacos, momento en que debieron tomarse medidas extras para el manejo del dolor.



Gráfica 12. Comparación del nivel de sedación entre Morfina-Midazolam-Fentanil.

La sedación obtenida con la infusión de morfina en la valoración inicial se observó con un puntaje +2 que corresponde a sedación superficial, sin embargo al paso de las horas, sin incrementos en la dosis de la infusión la sedación incremento a puntaje de +3, en el que se mantuvo hasta la valoración final como sedación intermedia.

En cambio con los grupos manejados con fentanyl y midazolam, la sedación obtenida de manera inicial fue intermedia con puntajes de +3 y +4 respectivamente, disminuyendo en ambos grupos a puntaje de +2 para la valoración de 36 hrs y +1 a la valoración de 60 hrs, manteniendo una sedación ligera.



Gráfica 13. Tiempo de desarrollo de tolerancia en los grupos de Fentanyl-Midazolam-Morfina.

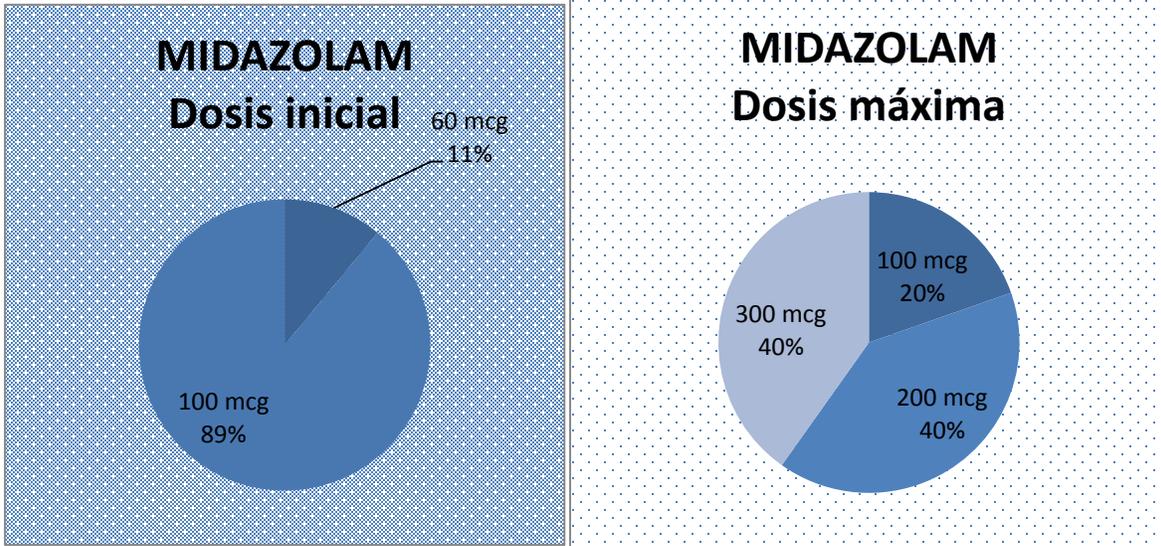
Los signos de tolerancia se evaluaron en relación a la presencia de puntajes positivos en la NPASS, apareciendo de manera más frecuente en los fármacos opioides correspondiendo a la morfina en las primeras 20 hrs, al fentanyl con una media de 26 hrs y finalmente al midazolam a las 36 hrs de manejo.

#### EVALUACIÓN DE LA DOSIS EMPLEADA DE FÁRMACOS



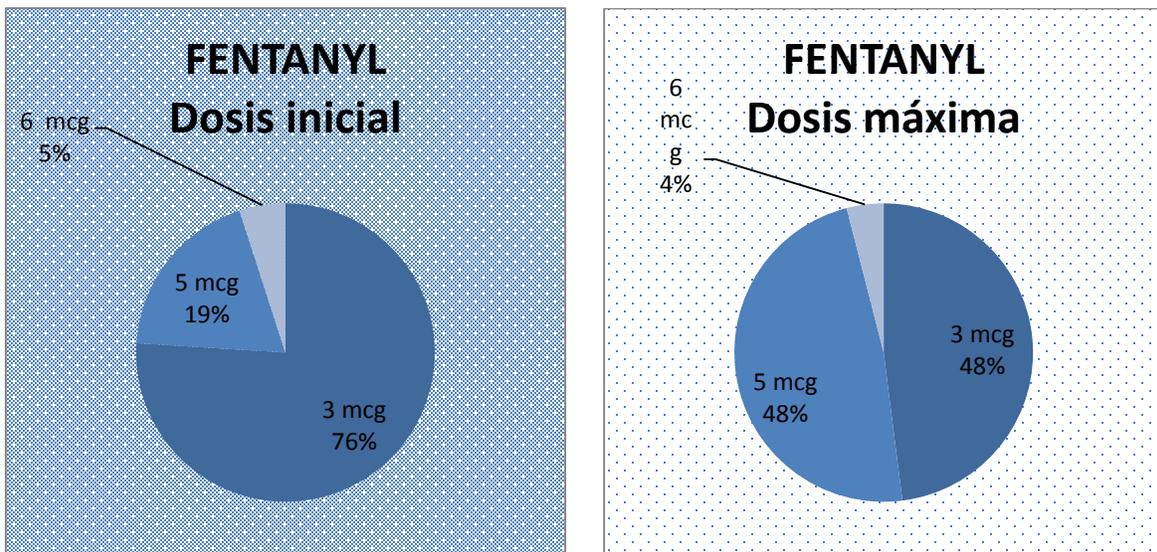
Gráfica 14. Dosis empleada de Morfina.

Previo al inicio de la infusión de morfina se administró una dosis de 100 mcg/kg y posterior a ello se inició la infusión a 10 mcg/kg/hr, manteniéndose la dosis sin incremento hasta el final del manejo.



Gráfica 15. Dosis empleada de Midazolam.

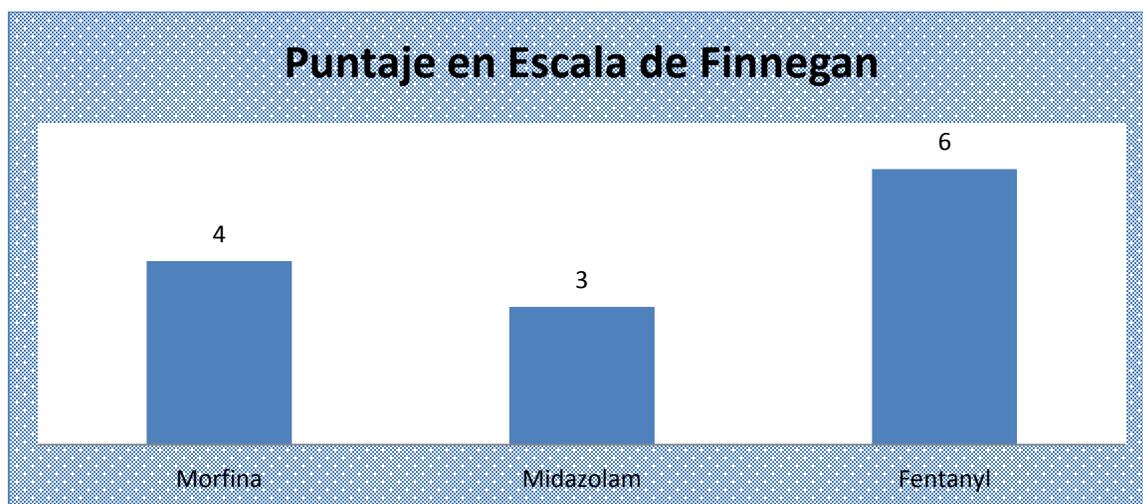
La dosis inicial en infusión de midazolam fue en el 89% de 100 mcgkg/hr, con un bolo previo de 100 mcgkgdo. En el 20% de los pacientes se mantuvo la infusión en la dosis de inicio y el 80% restante se incrementó, sin alcanzar la dosis máxima sugerida para el estudio.



Gráfica 16. Dosis empleada de Fentanyl.

El 76% de los pacientes incluidos en este grupo inicio manejo con dosis de 3 mcgkg/hr en infusión continua y el 19% con dosis de 5 mcgkg/hr. Del total se incrementó la infusión en el 48%, el resto se mantuvo con la infusión inicial.

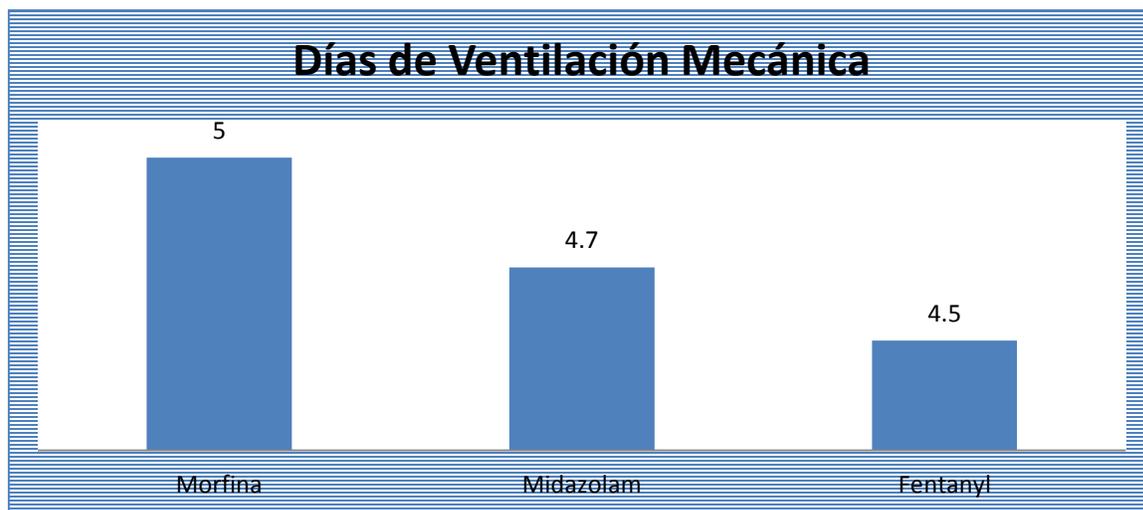
## EVALUACIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL



Gráfica 17. Valoración de Incidencia de Síndrome de Abstinencia Neonatal

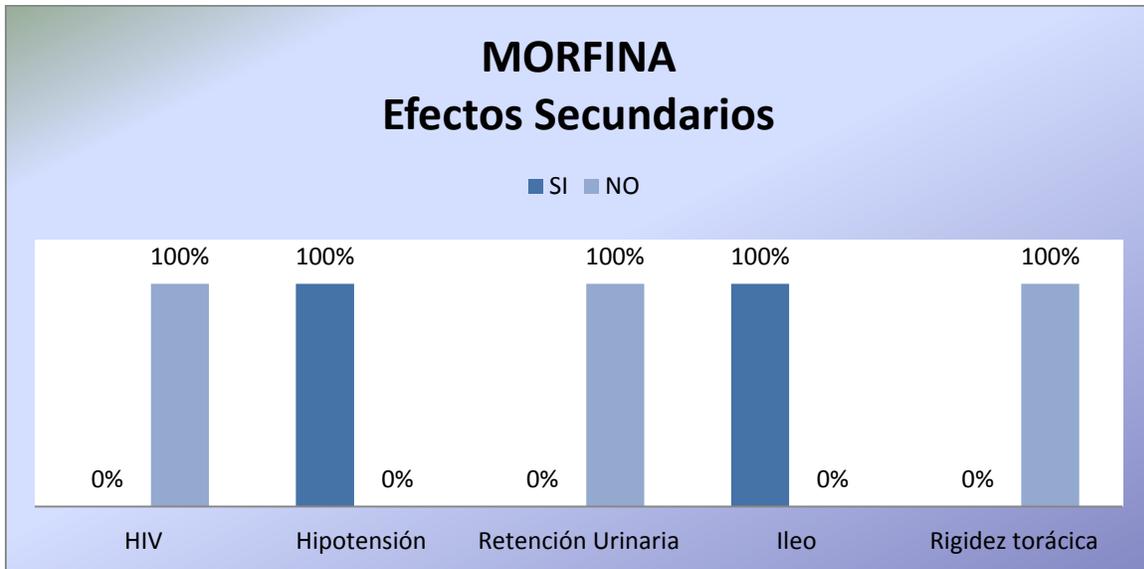
Como se describió previamente para realizar el diagnóstico de Síndrome de Abstinencia Neonatal se requieren 3 valoraciones con puntaje mayor a 8 o una valoración única mayor a 12 puntos de la Escala de Finnegan. En ninguno de los pacientes estudiados en los 3 grupos realizados se cumplieron los criterios diagnósticos. Siendo el grupo manejado con fentanyl el que obtuvo la media de puntaje mayor en la Escala de Finnegan.

## EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS



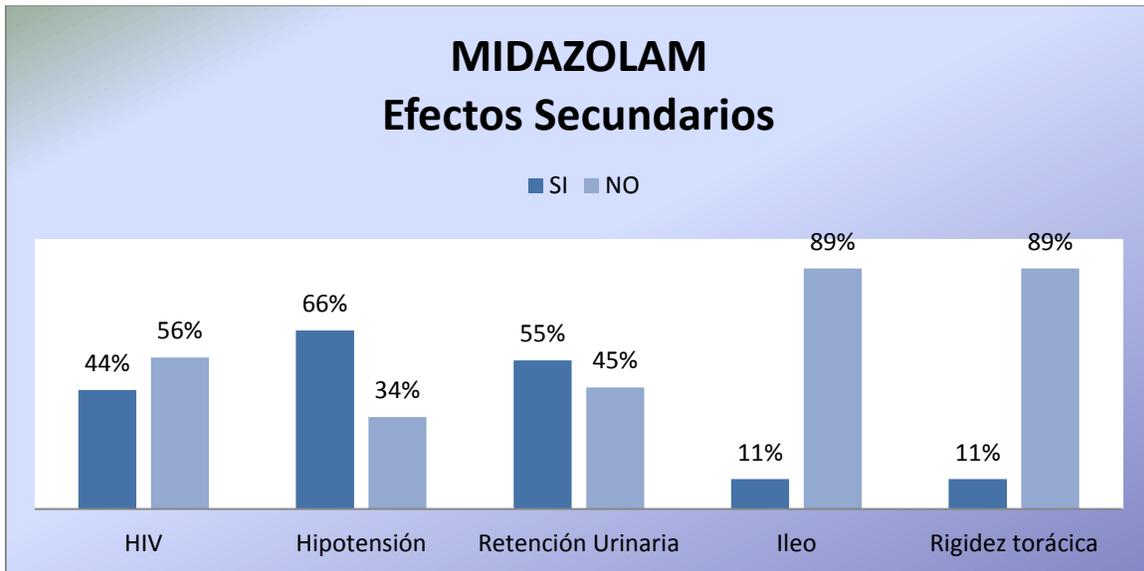
Gráfica 18. Días de Ventilación Mecánica.

La media de días requeridos de Ventilación Mecánica en los tres grupos de recién nacidos fue similar, correspondiendo 4.5 al grupo de fentanyl, 4.7 al de midazolam y 5 días a la morfina.



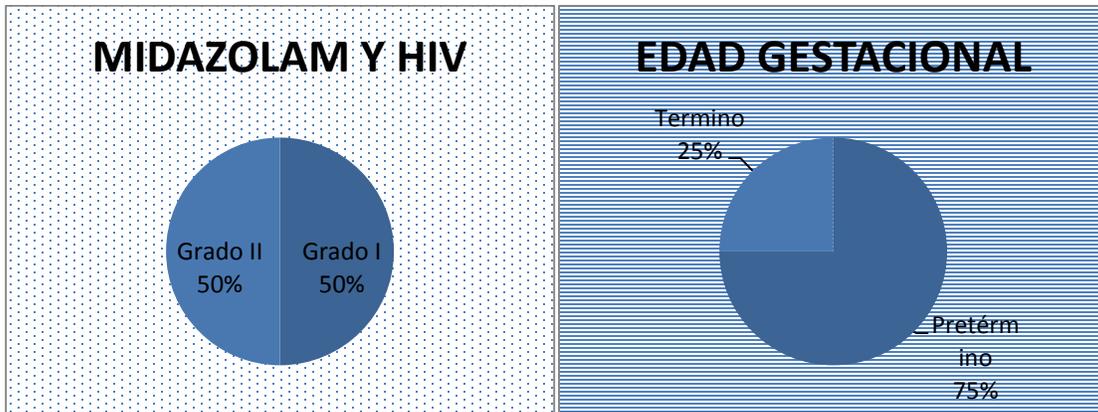
Gráfica 19. Efectos secundarios al uso de Morfina.

Los efectos adversos secundarios al uso de infusión de morfina en este estudio corresponden a la presencia de hipotensión arterial que requirió manejo con apoyo aminérgico y la presencia de íleo que retardó el inicio de la alimentación.



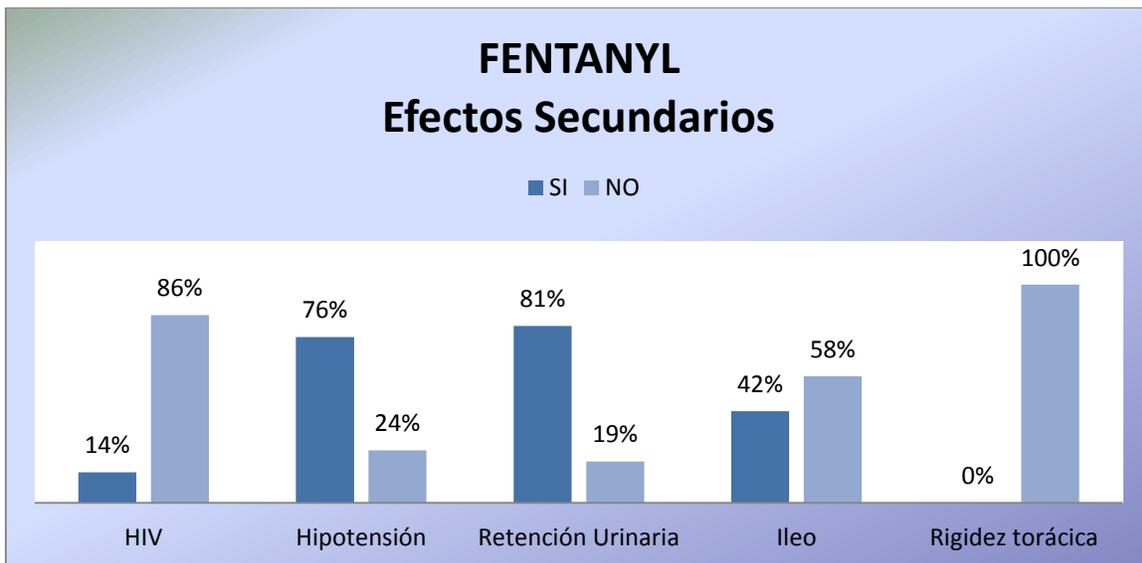
Gráfica 20. Efectos secundarios al uso de Midazolam.

En este grupo se identificó una incidencia alta de efectos adversos, presentándose Hemorragia Intraventricular en el 44% de los pacientes, hipotensión en el 66%, retención urinaria en el 55%. Íleo y rigidez torácica en el 11%, manifestada la última por requerimientos más altos de ventilación mecánica sin patología pulmonar o sistémica que la justifique.



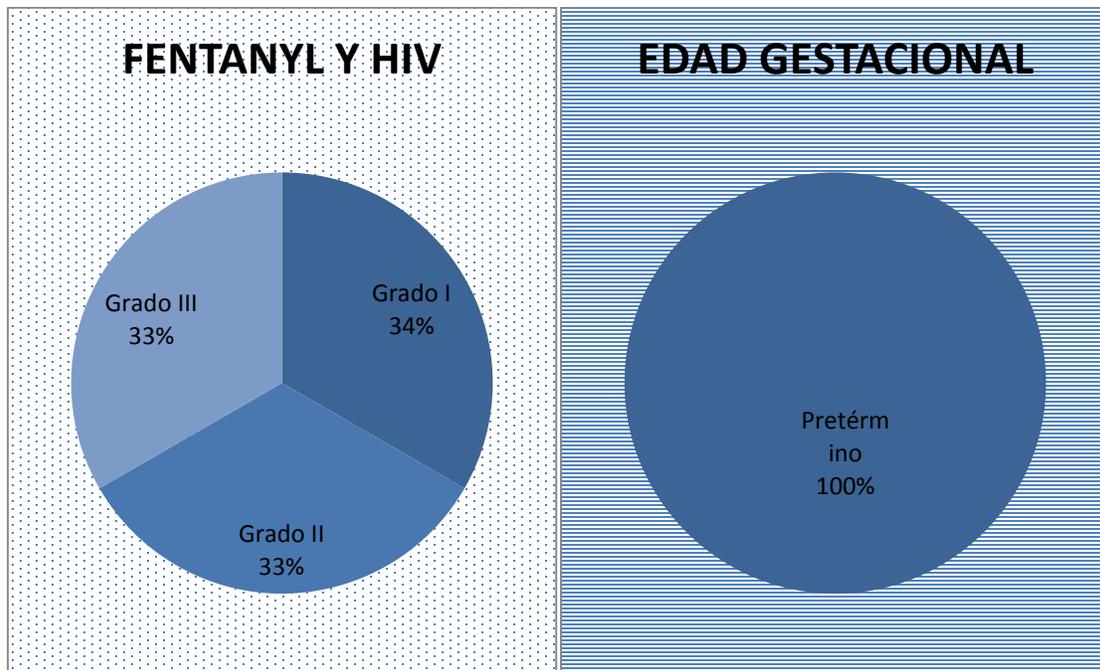
Gráfica 21. Características de la Hemorragia Intraventricular asociada a uso de Midazolam.

La incidencia de Hemorragia Intraventricular en el grupo manejado con midazolam es alta, de ellas el 50% equivale a Grado I y el 50% restante a Grado II. De los recién nacidos en quienes se presentó el 75% corresponde a recién nacidos pretérmino de los cuáles 25% fueron recién nacidos pretérmino extremos y el 50% pretérmino intermedio.



Gráfica 22. Efectos secundarios al uso de fentanyl.

La presencia de Hemorragia Intraventricular en el grupo de neonatos manejados con fentanyl se reporta de 14%. Hipotensión en el 76%, Retención urinaria en el 81% e íleo en el 42%.



**Gráfica 23. Características de la Hemorragia Intraventricular asociada a uso de Fentanyl.**

La incidencia de HIV en el grupo manejado es menor en comparación al grupo manejado con midazolam. En este grupo se presentaron en porcentajes iguales la HIV Grado I, Grado II y Grado III. El 100% de los neonatos con HIV de este grupo corresponde a recién nacidos pretérmino.

## CONCLUSIONES

El Universo de estudio se vio influenciado por diversos factores, entre ellos destacan inicialmente dos períodos en el lapso de julio a diciembre en los cuáles no hubo acceso a pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF.

Debieron eliminarse del estudio dos pacientes en quienes se realizó durante los días posteriores a su estancia el diagnóstico de malformaciones del Sistema Nervioso Central.

Otro motivo de exclusión del estudio presentado de manera común fue la asociación al manejo sedoanalgésico de relajantes musculares.

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF funciona en base a pacientes referidos de otros hospitales o municipios del Estado e incluso de Estados aledaños. La media de vida extrauterina de los pacientes ingresados a la sala se encontró en 70 hrs.

Con un porcentaje similar de ingreso en base a edad gestacional al momento del nacimiento: 52% de recién nacidos pretérmino y 48% de recién nacidos de término. Sólo 6% de los neonatos ingresados correspondieron a prematuridad extrema.

Las patologías en orden de frecuencia por las que ingresaron correspondieron en primer lugar a patología pulmonar y de ellas Síndrome de Dificultad Respiratoria, Apneas e Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido. En segundo motivo de ingreso se debió a Sepsis neonatal y en tercer lugar complicaciones de Asfixia Perinatal.

En relación a género ingresaron en mayor porcentaje recién nacidos del sexo masculino con una relación 1.8:1.

La diferencia en el número de participantes en cada grupo de fármacos utilizados obedece a las condiciones clínicas presentadas en los diferentes turnos que hicieron necesarios los cambios de grupo en las primeras horas de manejo debido a sedoanalgesia insuficiente, o incluso la necesidad de combinar fármacos o agregar al manejo bolos de relajantes musculares, lo que no permitió el tiempo suficiente para valorar el efecto clínico ofrecido por el medicamento inicial.

En base a ello se corrobora una marcada predilección por el inicio de infusión de fentanyl a dosis altas como sedoanalgesia de elección al ingreso a la UCIN.

Al analizar el efecto de sedación y analgesia obtenido con cada grupo de fármaco se concluyó que el con la combinación de midazolam en infusión más bolos de nalbupina se obtiene una sedoanalgesia más profunda durante las primeras horas de manejo y manteniéndose por un tiempo mayor al que se obtiene con los fármacos opioides.

Considerando que el midazolam es un sedante de acción corta, con una vida media de aproximadamente 30 a 60 min, se valora la sinergia obtenida con la administración de nalbufina, así como que el grupo de neonatos manejados con midazolam fue predominantemente prematuros, lo que por un lado conlleva inmadurez de los receptores opioides en el cerebro, dificultando la acción tanto de fentanyl y morfina, así como el hecho de que la evaluación del dolor en recién nacidos prematuros se dificulta porque las reacciones de comportamiento no son específicas para el dolor.

En relación a la sedación y analgesia obtenida por los grupos de fentanyl y morfina se reportó similar con ambos fármacos tanto en la profundidad de sedación como en el tiempo en que se observó efectiva.

Sin embargo a pesar de obtenerse mejor sedación con el midazolam son predominantemente marcados los efectos adversos sobre los grupos de los fármacos opioides. Concuera con la literatura consultada la obtención de peores resultados a nivel neurológico asociado a hipotensión y disminución de flujo sanguíneo cerebral, ya que en los pacientes manejados con midazolam se presentó Hemorragia Intraventricular en el 44% de los casos.

La tolerancia que se observa es mayor en el grupo de los opioides, sin embargo la dosis de administración de la infusión no se llevó a dosis máximas descritas previo a realizarse el cambio de medicamento o su asociación con otros agentes terapéuticos.

En relación a la valoración de incidencia de Síndrome de Abstinencia Neonatal, no se reportaron casos donde se cumplieran el puntaje de valoración de la Escala de Finnegan para integrarse el diagnóstico, por lo tanto ninguno requirió medidas farmacológicas para su control. Destaca que el puntaje más alto obtenido fue en el grupo manejado con Fentanyl.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anand KJS. International Evidence Based Group for Neonatal, Pain. Consensus statement for the prevention and management, of pain newborn. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 173-80.
2. Yunes-Zárraga JLM, Ávila-Reyes R, Velásquez-Quintana I, Sánchez-Hinojosa D, Ortega Amparán E. Reflexiones sobre las condiciones ambientales que se ofrecen en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Bol Med Hosp Infant Mex, 2001; 58: 335-40.
3. Walden M, Carrier C. The ten commandments of pain.assessment and management in preterm neonates. Crit Care Nurs Clin North Am 2009; 21: 235-52.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn, Section on Surgery, and Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. Pediatrics 2006; 118: 2231-41.
5. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. Pediatrics 2006;118:2231–41.
6. Duhn LJ, Medves JN. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. Adv Neonatal Care 2004: 4(3) 126-40.
7. Cortical Pain Responses in Human Infants Rebeccah Slater, The Journal of Neuroscience April 5 2006 Vol 26 (14) pp 3662 a 3666
8. J Physiol 587.12 (2009) pp 2927–2935 2927, The changing balance of brainstem–spinal cord modulation of pain processing over the first weeks of rat postnatal life, G. J. Hathway, S. Koch, L. Low and M. Fitzgerald
9. Cohen L, Lemanek K, Blount RL, Dahlquist LM, Lim CS, Palermo TM et al. Evidence-based assessment of pediatric pain. J Pediatr Psychol 2008; 33: 939-55.
10. Fitzgerald M. A physiological study of the prenatal development of cutaneous sensory inputs to dorsal horn cell in the rat. J Physiol 1991; 432: 473-82.
11. Rizvi TA, Wadhwa S, Mehra RD, Bijlani V. Ultrastructure of marginal zone during prenatal development of human spinal cord. Exp Brain Res 1986; 64: 483-90.
12. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. Pediatr Clin North Am 1989; 36: 795-822.
13. Reynolds ML, Fitzgerald M, Benowitz LI. GAP-43 expression in developing cutaneous and muscle nerves in the rat hind limb. Neuroscience 1991; 41: 201-11.
14. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful rocedures in neonates in intensive care units. JAMA 2008;300(1):60–70.

15. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry, Charles J, et al. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118(6):2587–602.
16. Duhn LJ, Medves JN. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care* 2004; 4(3) 126-40.
17. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53-61.
18. Stevens B, Johnston C, Petryshen P and Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996; 12: 13-22.
19. Peters JWB, Koot HM, Grunan RE, de Boer J, van Druenen MJ, Tibboel D, Duivenvoorden H. Neonatal facial coding system for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain* 2003; 19: 353-63.
20. Bellu R, de Waal KA, Zanini R 2008 Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* CD004212
21. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, Dettorre MD, Stefano JL 1996 Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 129:140–145
22. MacGregor R, Evans D, Sugden D, et al. Outcome at 5–6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Jul;79(1):F40–3.
23. 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(9422):1673–82.
24. 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):2419–27.
25. Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. [*ochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD004212.
26. Hall RWKS, Barton BA, Kaiser JR, et al. Morphine, hypotension, and adverse outcomes in preterm neonates: who's to blame? *Pediatrics* 2005;115(5): 1351–9.
27. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *J Pediatr* 1999;134(2):144–50
28. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther*. 2005;27:877–899

29. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, Desplanques L, Beaufils F 1994 placebocontrolled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet* 344:646–650
30. Van Alfen-van der Velden AA, Hopman JC, Klaessens JH, Feuth T, Sengers RC, Liem KD 2006 Effects of midazolam and morphine on cerebral oxygenation and hemodynamics in ventilated premature infants. *Biol Neonate* 90:197–202
31. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002052
32. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987;317(21):1321–9.
33. Fumagalli F, Molteni R, Racagni G, et al. Stress during development: impact on neuroplasticity and relevance to psychopathology. *Prog Neurobiol* 2007;81(4):197–217.
34. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Depend* 2007;87(2–3):131–8.
35. Kendra Grim, Tracy E. Harrison, Robert T Wilder *Clin Perinatol* 40 (2013), pp 509-524
36. Jansson LM, Velez M. Neonatal abstinence syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(2):252–8.
37. Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, et al. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *JAMA* 2012;307(18):1934–40.
38. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012;129(2):e540–60.
39. Kuschel C. Managing drug withdrawal in the newborn infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(2):127–33.
40. Seligman NS, Salva N, Hayes EJ, et al. Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):396
41. Oei J, Lui K. Management of the newborn infant affected by maternal opiates and other drugs of dependency. *J Paediatr Child Health* 2007;43(1–2):9–18.
42. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaaur B, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Depend* 2007;87(2–3)
43. Serane VT, Kurian O. Neonatal abstinence syndrome. *Indian J Pediatr* 2008; 75(9):911–4.

## ANEXOS

### 1. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Indicador	Codificación
Edad Gestacional al nacimiento	RN pretérmino: Menor a 37 semanas de gestación RN de término: De 37 a 42 semanas de gestación RN Postérmino: Más de 42 semanas de gestación.	Recién nacido pretérmino Recién nacido a término Recién nacido postérmino	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Pretérmino 2. Pretérmino tardío 3. Recién nacido a término
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre	Masculino  Femenino	Cualitativa Dicotómica	Porcentaje	1. Masculino  2. Femenino
Fármaco usado para la sedación	Fármaco opiáceo o benzodiazepínico usado para mantener sedación en pacientes con ventilación mecánica en la UCIN del HNDIF.	Midazolam Morfina Fentanil	Cualitativa Nominal	Porcentaje	1. Midazolam 2. Morfina 3. Fentanil
Dosis de inicio fentanil	Dosis con la que se inicia el manejo de sedación para el fentanil.	Menor o igual a 3 mcg/kg/hr Mayor a 3 mcg/kg/hr	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Menor o igual a 3 mcg/kg/hr 2. Mayor a 3 mcg/kg/hr
Dosis de inicio Morfina	Dosis con la que se inicia el manejo de sedación para la morfina.	10 mcg/kg/hr Mayor a 10 mcg/kg/hr	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 10 mcg/kg/hr 2. Mayor a 10 mcg/kg/hr
Dosis de inicio Midazolam	Dosis con la que se inicia el manejo de sedación para el midazolam.	100 mcg/kg/hr Mayor a 100 mcg/kg/hr	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 100 mcg/kg/hr 2. Mayor a 100 mcg/kg/hr
Dosis máxima fentanil	Dosis más alta que se usa para mantener sedación con fentanil.	5 mcg/kg/hr Mayor a 5 mcg/kg/hr	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 5 mcg/kg/hr 2. Mayor a 5 mcg/kg/hr
Dosis máxima midazolam	Dosis más alta que se usa para mantener sedación con midazolam.	400 mcg/kg/hr Mayor a 400 mcg/kg/hr	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 400 mcg/kg/hr 2. Mayor a 400 mcg/kg/hr
Dosis máxima morfina	Dosis más alta que se usa para mantener sedación con morfina.	20 mcg/kg/hr Mayor a 20 mcg/kg/hr	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 20 mcg/kg/hr 2. Mayor a 20 mcg/kg/hr
Puntaje en escala N-PASS	Puntos obtenidos en la aplicación de escala de analgesia de N-PASS	Analgesia profunda de -10 a -5 Analgesia leve de -5 - 2 Sin analgesia: puntuación positiva	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Analgesia profunda de -10 a -5 2. Analgesia leve de -5 a -2 3. Sin analgesia: puntuación positiva
Puntaje en escala de Ramsay modificada.	Puntos obtenidos en la aplicación de escala de sedación de Ramsay modificada.	Sin sedación con puntuación 1 ó 2. Sedación leve con puntuación 3 ó 4. Sedación profunda con puntuación 5 ó 6.	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Sin sedación con puntuación 1 ó 2. 2. Sedación leve con puntuación 3 ó 4. 3. Sedación profunda con puntuación 5 ó 6.

Tiempo de Tolerancia	Tiempo en horas en que fue necesario cambiar a otro grupo de medicamento por la presencia de tolerancia.	Menor a 24 hrs De 24 a 48 hrs De 48 a 72 hrs Más de 72 hrs	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Menor a 24 hrs 2. De 24 a 48 hrs 3. De 48 a 72 hrs 4. Más de 72 hrs
Modo de retiro	Forma en que se realizó el retiro de la sedación.	Descenso paulatino Suspensión súbita	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Descenso paulatino 2. Suspensión súbita
Tiempo en iniciar la alimentación enteral	Días en que se alcanzó tolerar de manera adecuada la alimentación enteral.	0 a 3 días 3 a 5 días 5 a 7 días	Cualitativa nominal	Porcentaje	1. 0 a 3 días 2. 3 a 5 días 3. 5 a 7 días
Días de ventilación mecánica	Días totales en que se requirió manejo con ventilación mecánica.	0 a 3 días 3 a 5 días 5 a 7 días	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 0 a 3 días 2. 3 a 5 días 3. 5 a 7 días
Hipotensión	Tensión arterial por debajo de percentil 50 para edad gestacional y el peso.	Tensión arterial media menor a p50 Tensión arterial media mayor a p50	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Tensión arterial media menor a p50 2. Tensión arterial media mayor a p50
Rigidez de pared torácica	Rigidez de músculos intercostales que dificultan la ventilación mecánica.	Requiere incremento en la presión media de la vía aérea para mejorar la ventilación. No requiere incremento en la presión media de la vía aérea para mejorar la ventilación.	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Requiere incremento en la presión media de la vía aérea para mejorar la ventilación. 2. No requiere incremento en la presión media de la vía aérea para mejorar la ventilación.
Retención urinaria	Ausencia de uresis espontáneas.	Ausencia de uresis espontánea Uresis espontánea	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Ausencia de uresis espontánea 2. Uresis espontánea
Ileo	Distensión abdominal con disminución de la peristalsis.	Distensión abdominal Ausencia de distensión abdominal	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. Distensión abdominal 2. Ausencia de distensión
Presencia de Síndrome de abstinencia	Valoración de Escala de Finnegan, positiva si hay 3 evaluaciones mayores a 8 puntos o 1 evaluación mayor a 12 puntos.	3 evaluaciones mayores a 8 puntos ó 1 evaluación mayor 12 puntos 3 evaluaciones menores a 8 puntos	Cualitativa dicotómica	Porcentaje	1. 3 evaluaciones mayores a 8 puntos ó 1 evaluación mayor 12 puntos 2. 3 evaluaciones menores a 8 puntos
Hemorragia Intraventricular (HIV)	HIV GI Hemorragia localizada a la matriz germinal HIV GII Hemorragia que abarca entre el 10 y 50% del ventrículo HIV GIII Hemorragia mayor a 50% del ventrículo con dilatación del mismo HIV GIV características de GIII más hemorragia intraparenquimatosa Ausencia de hemorragia	Grado I Grado II Grado III Grado IV Ausencia	Cualitativa	Porcentaje	1. Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV 5. Ausencia de hemorragia

## 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de cuestionario:	Número de expediente:	Iniciales:
Fecha de Ingreso al estudio:	Días de vida extrauterina:	
Pregunta	Opciones	Resultado
<b>Edad Gestacional</b>	1. Recién nacido pretérmino 2. Recién nacido a término 3. Recién nacido posttérmino	
<b>Sexo</b>	1. Masculino 2. Femenino	
<b>Fármaco usado para la sedación</b>	1. Midazolam 2. Morfina 3. Fentanil	
<b>Dosis de inicio fentanil</b>	1. Menor o igual a 3 mcgkg/hr 2. Mayor a 3 mcgkg/hr	
<b>Dosis de inicio Morfina</b>	1. 10 mcgkg/hr 2. Mayor a 10 mcgkg/hr	
<b>Dosis de inicio Midazolam</b>	1. 100 mcgkg/hr 2. Mayor a 100 mcgkg/hr	
<b>Dosis máxima fentanil</b>	1. 5 mcgkg/hr 2. Mayor a 5 mcgkg/hr	
<b>Dosis máxima midazolam</b>	1. 400 mcgkg/hr 2. Mayor a 400 mcgkg/hr	
<b>Dosis máxima morfina</b>	1. 20 mcgkg/hr 2. Mayor a 20 mcgkg/hr	
<b>Puntaje en escala N-PASS</b>	1. Analgesia eficaz (-10 a -5) 2. Analgesia leve (-5 a -2) 3. Sin analgesia (puntuaciones positivas)	
<b>Puntaje en escala Ramsay modificada</b>	1. Sin sedación (1 y 2) 2. Sedación leve (3 y 4) 3. Sedación profunda (5 y 6)	
<b>Tiempo de tolerancia</b>	1. Menor a 24 hrs 2. De 24 a 48 hrs 3. De 48 a 72 hrs 4. Más de 72 hrs	
<b>Modo de retiro</b>	1. Descenso paulatino 2. Suspensión súbita	
<b>Tiempo en iniciar la alimentación enteral</b>	1. 0 a 3 días 2. 3 a 5 días 3. 5 a 7 días	
<b>Días de ventilación mecánica</b>	1. 0 a 3 días 2. 3 a 5 días 3. 5 a 7 días	
<b>Hipotensión</b>	1. Tensión arterial media menor a p50 2. Tensión arterial media mayor a p50	
<b>Rigidez de pared torácica</b>	1. Requiere incremento en la presión media de la vía aérea para mejorar la ventilación. 2. No requiere incremento en la presión media de la vía aérea para mejorar la ventilación.	
<b>Retención urinaria</b>	1. Ausencia de uresis espontánea 2. Uresis espontánea	
<b>Íleo</b>	1. Distensión abdominal 2. Ausencia de distensión abdominal	
<b>Presencia de SAN (escala de Finnegan)</b>	1. Si (3 evaluaciones mayores a 8 puntos o 1 evaluación mayor a 8 puntos) 2. No	
<b>HIV</b>	1. Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV 5. Ausencia	

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Escala N-PASS para la evaluación de dolor y sedación en el Recién Nacido

Fecha	Hora	Llanto e irritabilidad	Comportamiento	Expresión facial	Tono de las extremidades	Signos vitales	EGC	TOTAL
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	
		(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(-2)(-1)(0)(1) 2)	(0)(1)	

### ESCALA DE RAMSAY MODIFICADA

Fecha	Hora	Puntaje	Fecha	Hora	Puntaje

### ESCALA DE PUNTUACION DEL GRADO DE SINDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL A OPIACEOS MODIFICADA POR FINNEGAN

Alteraciones del sistema nervioso central		Alteraciones vegetativas y respiratorias		Alteraciones gastrointestinales	
Llanto agudo	2	Sudoración	1	Succión con ávidez	1
Llanto agudo continuo	3	Temperatura 37.2 a 38.3 GC	1	Rechazo al alimento	2
Duerme < de 1 hora después de comer	3	Temperatura > a 38.4 GC	2	Regurgitaciones	2
Duerme < de 2 horas después de comer	2	Bostezos frecuentes	1	Vómitos a chorro	3
Duerme < de 3 horas después de comer	1	Erupciones cutáneas fugaces	1	Deposiciones blandas	2
Reflejo de moro hiperactivo	2	Obstrucción nasal	1	Deposiciones líquida	3
Reflejo de moro marcadamente hiperactivo	3	Estornudos frecuentes	1		
Temblo ligero al ser molestado	1	Aleteo nasal	2		
Temblo moderado o grave al ser molestado	2	Frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto	1		
Temblo ligero espontáneamente	3	Frecuencia respiratoria mayor a 60 por minuto y tiraje intercostal	2		
Temblo moderado o grave espontáneamente	4				
Hipertonía muscular	2				
Excoriaciones	1				
Mioclonías	3				
Convulsiones generalizadas	5				
TOTAL		TOTAL		TOTAL	
TOTAL:					