[redacted]EL DOLOR EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

Dres. Alejandro Dinerstein y Mónica Brundi
Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá"

Introducción

El dolor en el recién nacido no fue motivo de preocupación de clínicos e investigadores durante mucho tiempo[1]. Criterios erróneos determinaron que el dolor fuera subtratado en esta población. Las estructuras anatómicas para recibir, transmitir e interpretar el dolor no eran consideradas funcionales; la observación del niño prematuro que muestra pobre reacción era interpretada como percepción reducida del dolor, falta de memoria del estímulo doloroso y la renuencia a utilizar analgésicos por los posibles efectos adversos.[2,3]

A fines de la década del ochenta los trabajos de algunos pioneros[1,2,3,4,5] indujeron cambios en esta actitud, sin embargo, éstos han sido modestos en la práctica clínica y no muchos trabajos de investigación han sido realizados.

Hoy es posible demostrar que el recién nacido (RN), incluso el prematuro, no solo es capaz de percibir el dolor, sino que producto de su inmadurez puede percibir este dolor de manera más intensa y difusa.

Hoy es posible demostrar que el recién nacido (RN), incluso el prematuro, no solo es capaz de percibir el dolor, sino que producto de su inmadurez puede percibir este dolor de manera más intensa y difusa.

Definición de 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 o descripta en términos de dicho daño.".

Esta definición involucra un *componente emocional* que no puede ser expresado por infantes preverbales. El componente emocional, subjetivo del dolor ha sido durante mucho tiempo negado en el RN. Hoy podemos aceptar que dada la imposibilidad de cualquier tipo de verbalización, la única forma de expresar el dolor pasa por actitudes comportamentales, modalidades de expresión que son muy variables de un RN prematuro a otro y de interpretación difícil.

Esto hace que sea complejo prejuzgar la intensidad del dolor percibido por diferentes pacientes, algunos manifestarán su dolor por crisis de agitación y llanto y otros por una inmovilidad anormal[6,7]. Basado en interpretaciones erróneas sobre estas manifestaciones algunos autores pensaron que: "si por casualidad el RN percibe un estímulo, este no debiera ser considerado una sensación desagradable"[8].

El momento de conexión tálamo cortical es importante para la percepción del dolor ya que la mayor parte de las fibras talámicas hacen sinapsis en la corteza. Estas conexiones están bien establecidas a las 24 semanas de la gestación.

Vías anatómicas del dolor

De la periferia a la médula

La primera etapa de la transmisión de una señal nociceptiva, necesita del transporte de la misma desde un receptor periférico o estructura similar hasta la médula[3,5]. Cada tipo sensible de receptor es sumamente sensible a un determinado estímulo, aquél para el cual está diseñado, no respondiendo casi nada a intensidades normales de los otros tipos de estímulos sensoriales. Es así como los receptores del dolor casi nunca se activan por los estímulos del tacto o presión habituales, pero lo hacen en forma intensa en el momento en que los estímulos táctiles se hacen suficientemente intensos como para producir daño tisular. Si bien ningún receptor para el dolor ha podido ser caracterizado biológicamente o por histoenzimología[9], se admite que el mensaje nociceptivo resulta de la excitación de terminaciones nerviosas libres situadas en los tejidos cutáneos, musculares y en la pared de las vísceras.

Estos "receptores" se clasifican en: a) Mecanoreceptores, activados por estímulos mecánicos fuertes, y en b) 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[4], se extienden al resto de la cara, palmas de las manos y plantas del pie a las once semanas, hombros y caderas a las quince semanas de gestación, y alcanzan a cubrir la totalidad de la superficie corporal a las veinte semanas *(Figura 1)*[1,4].

A partir de los receptores, el estímulo es conducido a la médula por las fibras sensitivas que acompañan a los nervios somáticos. Cuatro tipos de fibras vehiculizan el influjo nociceptivo; se clasifican en función de su diámetro y velocidad de conducción de las fibras A y C; las fibras del tipo A se subdividen además en fibras alfa, beta, gamma y delta. Las fibras del tipo A son las típicas fibras mielinizadoras de los nervios raquídeos. Las fibras C son fibras pequeñas, sin mielina que conducen impulsos a velocidades bajas.

La mielinización de fibras nociceptivas[1,4] comienza a las 22 semanas de gestación, comenzando por las fibras sensitivas medulares que acompañan a los nervios so-

máticos, y continuando por fibras nociceptivas medulares, fibras de cápsula interna, y a las veintiocho semanas de edad gestacional 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" [9]. O pobremente mielinizadas "A" delta. Las fibras "C" y "A" delta vehiculizan estímulos nociceptivos correspondientes a dolor sordo, difuso, durable, más intenso. Las fibras "A" alfa y "A" beta, funcionales más tardíamente en la ontogénesis, transmiten información correspondiente a la sensibilidad fina y tacto epicrítico.

Biológicamente, el prematuro presenta un desequilibrio cuali cuantitativo a favor de las sustancias transmisoras del dolor.

Sinapsis medular

La primera sinapsis [9] se realiza a nivel de la sustancia gris del cuerno dorsal de la médula, las fibras periféricas arriban por las raíces, siendo las fibras "A" alfa y beta las más posteriores y las "A" delta y las "C" las más anteriores. Estas fibras van a hacer sinapsis con neuronas de la sustancia gris posterior, organizada en seis capas neuronales (sustancia gelatinosa de Rolando); en las tres primeras se sitúa la regulación segmentaria de la transmisión del influjo nociceptivo.

En el feto las neuronas del cuerno dorsal de la médula aparecen entre las 13 y 14 semanas de gestación, completando su organización definitiva en capas a las 30 semanas[4]. Sin embargo algunas neuronas de la sustancia gelatinosa de Rolando, llamadas interneuronas, cuya función es la regulación y modulación de la transmisión del dolor a nivel medular aparecen más tardíamente[1,4].

De la médula al encéfalo

Luego de primera sinapsis las fibras post sinápticas transmiten los mensajes hacia el encéfalo por cuatro vías principales[9] *(Figura 2)*, que son los haces espinotalámico, espinoreticular, espinocervicotalámico, y las fibras postsinápticas de las columnas dorsales.

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 medio y lateral.

El haz espinorreticular tiene el mismo origen que el anterior, asciende a su lado y termina en las formaciones reticulares bulbares y mesencefálicas de donde parten proyecciones al tálamo, hipotálamo y al sistema límbico.

El haz espinocérvico talámico, nace en las neuronas de la capa 5 de Rexed, asciende homolateralmente por los cordones posterolaterales de la médula hasta el núcleo cervical lateral de la médula y luego de sinapsis cruza la línea media terminando en los núcleos talámicos.

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[4,10,11,12].

Vías supra espinales

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

El tálamo, está formado por numerosos núcleos cuyas funciones no están totalmente clarificada; esquemáticamente distinguimos las neuronas de los núcleos ventrovasales y posteriores que transmiten información sobre la localización de la intensidad y duración del estímulo doloroso, mientras que 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 emocionales adversas al dolor[5].

También se encuentra ubicado a nivel talámico un núcleo, integrante de las vías inhibitorias de la transmisión del dolor.

La formación reticulada, está relacionada con las respuestas comportamentales y reflejas.

La corteza cerebral recibe proyecciones talámicas en las áreas somato sensitivas S1 y S2 y en las áreas motoras. Juega un rol fundamental en la percepción e integración del estímulo nociceptivo.

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. El momento de conexión tálamo cortical es importante para la percepción del dolor ya que la mayor parte de las fibras talámicas hacen sinapsis en la corteza. Estas conexiones están bien establecidas a las 24 semanas de la gestación.

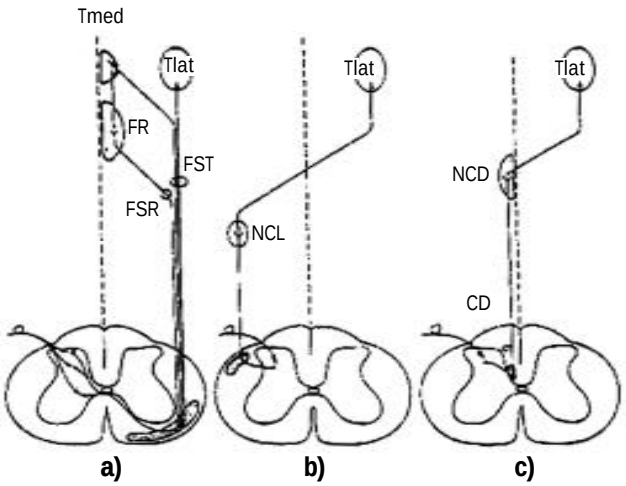
Trabajos recientes muestran una capacidad de análisis sensorial muy precoz de la corteza humana fetal[14].

Los niveles de maduración cortical han sido estudiados por electroencefalografía fetal y neonatal, potenciales evocados y estudios de metabolismo cerebral[15,16].

Neuromoduladores de la nocicepción

El estímulo doloroso para su propagación requiere sustancias químicas que faciliten su transmisión en cada sinapsis [5,12]. Podemos clasificarlas en dos grupos:

Figura 1.



Esquema de los fascículos espinotalámicos ascendentes:
a) Espinoreticular (FSR) y Espinotalámico (FST);
b) Espinocervicotalámico;
c) Columnas Dorsales (CD), Tálamo medio (Tmed), Tálamo Lateral (Tlat); Núcleo cervical lateral (NCL); Formación Reticulada (FR).
(Tomado de Anand KS, Hickey PR: Engl J Med 317: 1321, 1987).

a) *Facilitadoras de la transmisión* del estímulo: son sustancias involucradas en los procesos inflamatorios, como iones hidrógeno, potasio, histamina, bradiquinina, prostaglandinas, linfoquinas. Por su acción a nivel de receptores periféricos inician el mensaje nociceptivo. A nivel espinal y supraespinal intervienen otros mediadores en cada sinapsis.

El péptido P, que pareciera jugar un rol fundamental, es un polipéptido de once aminoácidos de distribución universal en el organismo, que abunda particularmente a nivel de los axones de las fibras "C" y de la zona gelatinosa de Rolando. El péptido intestinal vasoactivo (VIP), y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), parecen tener un papel en la transmisión del estímulo doloroso.

b) Sustancias *inhibidoras de la nocicepción*.

El organismo puede sintetizar su propia morfina endógena para modular el mensaje nociceptivo. Los opiáceos endógenos, endorfinas, encefalinas, etc., son secretadas por el sistema hipotálamo hipofisario a partir de precursores polipeptídicos de alto peso molecular. Las proencefalinas A y B y la propia melanocortina, se localizan en neuronas y dendritas, presentando buena correlación con los receptores opiáceos. Las *endorfinas* son consideradas neurohormonas por localizarse principalmente a nivel de hipófisis e hipotálamo, y tener acción más prolongadas que las encefalinas; ambas producen depresión del sistema nervioso central y son antagonizadas por la naloxona. Actúan fijándose a receptores morfínicos específicos en las vías de transmisión.

Otras sustancias involucradas en la inhibición de la nocicepción son calcitonina, neurotensina, corticotrofina releasing factor (CFR), somatostatina y serotonina; estas dos últimas juegan un rol importante en los procesos inhibitorios supraespinales del dolor.

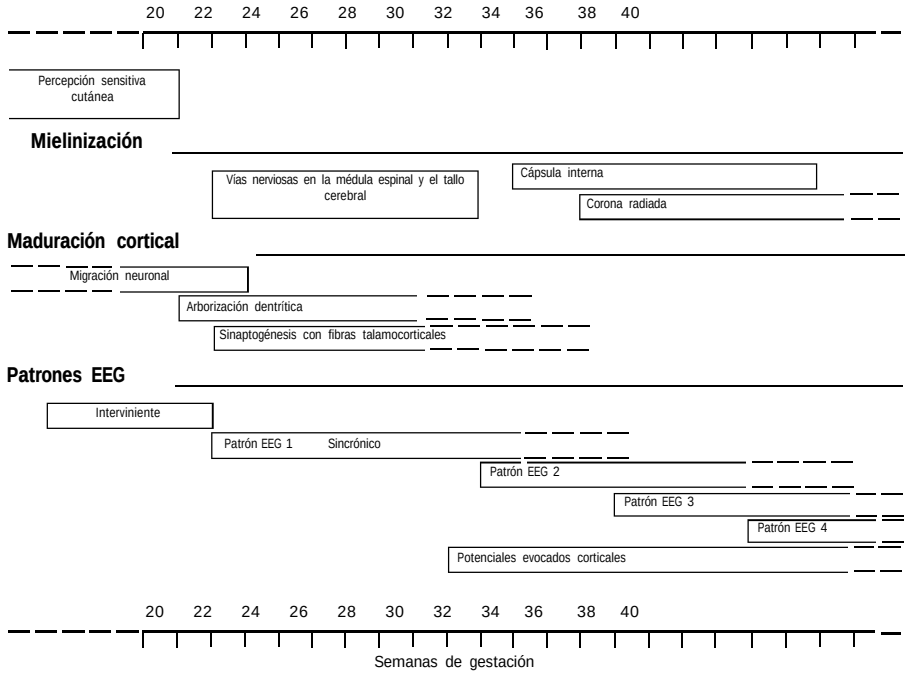
Podemos concluir hasta aquí diciendo que las vías anatómicas y biológicas de transmisión del dolor son funcionales en el feto y RN, pero los sistemas fisiológicos de protección son inmaduros.

En el feto, si bien todas estas sustancias están presentes, existe una preponderancia de sustancias mediadoras transmisoras[4,17]. El CGRP y el ViP están presentes ya entre las ocho y catorce semanas de gestación, momento en que las endorfinas recién comienzan a sintetizarse. El péptido P es producido durante la vida fetal[15] en mayores cantidades de lo que lo será en cualquier otro momento de la vida.

Las sustancias inhibidoras son cuantitativamente insuficientes. La serotonina, por ejemplo, se encuentra en concentraciones útiles sólo después de las seis semanas de edad postnatal.

Biológicamente, el prematuro presenta un desequilibrio cuali cuantitativo a favor de las sustancias transmisoras del dolor.

Figura 2.



Panorama general del desarrollo de las funciones nociceptivas y su fundamento fisiológico durante el tercer trimestre de la vida fetal.
(Tomado de Anand KS, Hickey PR: Engl J Med 317: 1321, 1987).

Vías de control inhibitorias de la nocicepción

El organismo maduro posee mecanismos de regulación de la transmisión del mensaje doloroso, tanto a nivel espinal como supraespinal.

Control espinal

Los mecanismos de protección segmentaria frente al dolor a nivel medular se explican a través de dos teorías[5,10].

1) Teoría de "gate control" de Wall y Melzac que postula la existencia en la sustancia gelatinosa de Rolando de una interneurona cuyo axón terminal finaliza a nivel de la sinapsis entre la fibra nociceptiva "C" y la primera neurona medular. En estado basal (sistema abierto) esta interneurona deja pasar los mensajes libremente. En caso de dolor intenso las fibras "A" alfa y beta excitan la neurona

presináptica (interneurona) disminuyendo la transmisión del estímulo nociceptivo (sistema cerrado). En el recién nacido prematuro, este sistema de control es poco efectivo dada la escasa funcionalidad de las fibras mielinizadas de grueso calibre.

2) Teoría de la neurona a encefalina de Jessel e Iverssen. Esta teoría postula la existencia de una interneurona en la sustancia gris de Rolando que ante la presencia de un estímulo intenso libera endorfinas a nivel de la primera sinapsis. Estas encefalinas se fijan a receptores morfino-similes presinápticos de las fibras de pequeño diámetro e inhiben la liberación del péptido P y por ende la transmisión. Existen controversias sobre el funcionamiento de este sistema en el RN prematuro.

Control supraespinal

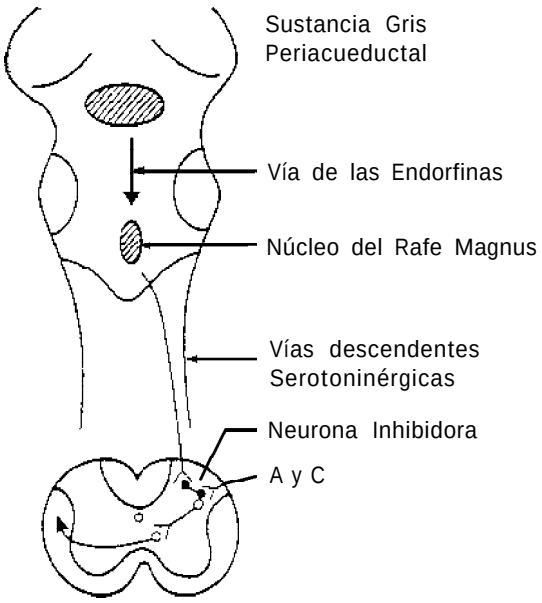
El sistema inhibidor central o descendente se origina en las sustancias gris peri acueductal y finaliza a nivel del cuerno dorsal de la médula *(Figura 3)*.

Cuando los estímulos nociceptivos son transmitidos en gran cantidad, las estructuras peri acueductales y el núcleo del rafe magnus secretan endorfinas que se fijan en forma específica a vías serotoninérgicas descendentes que finalizan a nivel de una interneurona medular inhibidora de la transmisión de las fibras C nociceptivas. Este sistema no es funcional en el RN.

Podemos concluir hasta aquí diciendo que las vías anatómicas y biológicas de transmisión del dolor son funcionales en el feto y RN, pero los sistemas fisiológicos de protección son inmaduros. Es así como en contraposición al concepto antiguo de RN insensible nos encontramos hoy ante un RN "hiper álgico" [18]. Con un umbral de percepción bajo y con una percepción intensa, difusa en el espacio, por la estimulación predominante de fibras "A" delta y "C".

La sudación palmar es un parámetro fiable del estado emocional del recién nacido luego de un estímulo en niños mayores de 36 semanas de edad gestacional.

Figura 3. ***Vías descendentes inhibitorias supraespinales.***



Fisiopatología del dolor en el recién nacido prematuro

El dolor desencadena reacciones comportamentales, hormonales y metabólicas. Su estudio ha sido la base del reconocimiento del dolor en el RN prematuro, permitiendo la elaboración de escalas de respuestas comportamentales frente al dolor, evaluar la intensidad del mismo y la eficacia de terapéuticas antálgicas.

La modificación de los *parámetros fisiológicos* inducidos por los cambios hormonales y metabólicos es similar en el RN de término y en el prematuro, pero en el RN de término se encuentra mejor adaptada que en el niño prematuro para organizar una respuesta. Sin embargo, en ambos si el dolor persiste o se repite, esta respuesta puede desaparecer[20,21,22,23].

Las *reacciones hormonales* debidas al estrés y al dolor, ocasionan modificaciones hemodinámicas, ventilatorias, metabólicas, cuyos efectos son [24,25] sumamente perjudiciales en el prematuro, que posee un sistema de adaptación precario y limitado.

Las respuestas hormonales

Las reacciones al estrés son mayores que las de un adulto pero de una duración más breve[26,27].

Se puede constatar un aumento de beta endorfinas, de hormonas hipofisarias, por ejemplo, ACTH, hormona del crecimiento, catecolaminas.

La respuesta catecolaminérgica es idéntica a la de la población adulta sólo después de las 32 semanas de gestación y la encontramos disminuida en pacientes que han recibido medicación antálgica.

La corteza suprarrenal es inmadura en el RN, y más aún en el prematuro, por lo que cuando se estudia su comportamiento ante el estímulo doloroso deben ser estudiados también los esteroides intermediarios de la síntesis (cortisol, aldosterona, corticoesterona, 11 deoxi cortisol, 11 deoxi cortoesterona).

Relacionado con la respuesta adrenérgica es posible encontrar una inhibición [12] de la secreción de insulina por los islotes de Langerhans pancreáticos. Puede constatarse también un aumento de la liberación de glucagón ante un estrés quirúrgico. La asociación de ambos fenómenos van a dar como resultado una hiperglucemia sostenida en estos pacientes.

Respuestas metabólicas: como consecuencia de las modificaciones hormonales[21,22,23] van a ocurrir trastornos del metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas.

La hiperglucemia, gluconeogénesis y acidemia láctica-pirúvica, son las manifestaciones de la alteración del metabolismo glucídico. A nivel del metabolismo lipídico la demanda energética aumentada va a desencadenar una lipólisis importante y cetogénesis, ambos estimulados por la elevación de catecolaminas circulantes que puede ser puesto de manifiesto por los dosajes en plasma de cuerpos cetónicos y glicerol. Un aumento del catabolismo proteico que puede ser evaluado por dosaje de 3-metil histidina, excreción de creatinina urinaria o por dosaje de aminoácidos plasmáticos.

Estas reacciones catabólicas son peligrosas para un paciente como el RN pretérmino en razón de la ausencia de reservas metabólicas en un paciente que de por sí y por su patología tiene generalmente sus demandas metabólicas exacerbadas.

Las manifestaciones hormonales y metabólicas son en parte responsables de modificaciones de parámetros fisiológicos. Modificaciones relacionadas también con la estimulación del sistema neurovegetativo, quien ante la presencia de estímulos nocivos tiende a preservar la homeostasis del individuo de los efectos perjudiciales de éstos.[20,23,24]

Hipertensión arterial, taquicardia, vasoconstricción periférica, hipertensión pulmonar, ventilatorios taquipnea, hipoxia, como así también aumento de la presión endocraneana, que se eleva en forma paralela a la elevación de la presión sanguínea, con el riesgo de hemorragias intraventiculares.[25]

La *sudación palmar* es un parámetro fiable del estado emocional del recién nacido luego de un estímulo en niños mayores de 36 semanas de edad gestacional. Finalmente la hipotermia es un hallazgo frecuente en estos pacientes.

Semiología y evaluación del dolor

Existe relación entre los estados emocionales y la expresión conductual, por ejemplo, risa/alegría, llanto/tristeza y esta expresión conductual es necesaria para la sobrevida. El prematuro no verbaliza su dolor, lo expresa mediante modificaciones comportamentales, de su nivel de actividad y en los parámetros fisiológicos.[25]

La observación cotidiana ha permitido desarrollar una *semiología* particular en estos infantes álgicos. La evaluación es difícil dada la subjetividad del dolor, la ausencia de experiencia previa, la variación individual para reaccionar a estímulos semejantes, a lo que se debe sumar la subjetividad del observador. Pese a todos estos problemas se ha conseguido elaborar *instrumentos* para el diagnóstico, en los que se evalúa a la motricidad, la intensidad y tonalidad del llanto, la expresión del rostro, la calidad del sueño, la relación con su entorno, la succión, etc. *(Tablas 1 y 2)*. La resolución de estos signos clínicos tras el tratamiento confirma la utilidad de contar con elementos que nos permitan aproximarnos al diagnóstico del dolor en esta población.

Las respuestas comportamentales dependen de la edad gestacional y del estado clínico[26,27]. Uno de los problemas que limitan la interpretación en el prematuro álgico, es la no especificidad de los signos y síntomas. Dolor, hambre, frío o cualquier situación estresante de la naturaleza que fuere, puede manifestarse de forma similar.

Hay que enfatizar la necesidad de tomar en cuenta el contexto clínico para evitar interpretar como dolor cualquier otra causa de disconfort.

La presencia de un conjunto de síntomas más que de un síntoma aislado debe llamar la atención, dada la falta de especificidad de los mismos.

Tratamiento del dolor en el recién nacido

"Prevenir es superior a tratar", este axioma médico es válido para el dolor del recién nacido. La mayor

Tabla 1. ***Escala de Evaluación del Dolor en RNPT.[42]***

Variable / Observación	Puntaje
Expresión facial	
Rostro distendido Muecas pasajeras	0
Temblor del mentón Ceño fruncido	1
Muecas frecuentes Marcadas Prolongadas	2
Contracción de músculos faciales Rostro fijo	3
Cuerpo	
Distendido	0
Agitación leve/larga calma	1
Agitación frecuente/calma	2
Agitación permanente Hipertonia de extremidades Rigidez de miembros Motricidad pobre/sin movimiento	3
Sueño	
Facilidad para dormir	0
Dificultad para dormir	1
Despertar espontáneo/sueño agitado	2
Imposibilidad de dormir	3
Interacción con el medio	
Sonrisa Buena respuesta a estímulos Ubica fuente de sonido	0
Dificultad leve con observador/logra	1
Contacto difícil Grito ante estímulos leves	2
Contacto imposible Malestar ante estímulos	3

fuente de dolor es *iatrogénica*, resultando de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, por lo que el equipo de salud debe reflexionar sobre las formas de reducir los estímulos dolorosos.

Muchas estrategias para *prevenir o minimizar* el dolor han sido propuestas.

Los avances en el monitoreo no invasivo contribuyen notablemente.

Debemos señalar que frecuentemente la intensidad y duración del dolor pueden ser disminuidas por la realización cuidadosa de procedimientos invasivos. La vía de administración de las drogas analgésicas se encuentra limitada, la vía oral es aleatoria, debido a la absorción variable determinada por las características del flujo intestinal y Ph gástrico. La vía intramuscular no debiera ser utilizada, por el dolor y el riesgo de lesión. Sólo la vía venosa es utilizada en la práctica.[28]

La mayor fuente de dolor es* iatrogénica, *resultando de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, por lo que el equipo de salud debe reflexionar sobre las formas de reducir los estímulos dolorosos.

La OMS clasifica los analgésicos en tres niveles, correspondiendo al primero los antinflamatorios no esteroideos, el paracetamol y el ácido acetilsalicílico. El segundo nivel está integrado por la codeína y nabulfina, correspondiendo al tercero la morfina, fentanilo y otros derivados opiáceos.

En neonatología los medicamentos que podemos utilizar son los de los niveles dos y tres.

Mecanismos de acción de los opioides

Actúan a través de receptores específicos localizados en el sistema nervioso central, principalmente en el sistema límbico (corteza frontal y temporal, amígdala e hipocampo), mescencéfalo, médula espinal y también en los tejidos periféricos. Se han identificado cuanto menos cuatro tipos de receptores que se clasifican con letras griegas: Mu responsables de la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. Delta y kappa responsables de la analgesia espinal, miosis y sedación. Sigma responsables de alucina-

Tabla 2. ***Score de Evaluación del Dolor.*** [43] *

Criterios	0	1	2
Sueño	Puede conciliar el sueño	Brevemente	No puede conciliar el sueño
Mímica	No	Intermitente	Animia
Llanto	Normal	Agudo	Permanente
Movilidad Espontánea	Calmo	Modulada	Agitación permanente
Excitabilidad	Modo espontáneo	Reactividad aumentada	Disminuida
Extensión de dedos de mano y pie	No	Interminente	Permanente
Succión vigorosa	Sí	Discontinua	No

INTERPRETACION

SCORE MAYOR DE 3			SCORE MENOR DE 3
Disconfort	***Pat. no álgica***	***Pat. álgica***	***Tratamiento efectivo***
Hambre Frío Cintas Ajustadas	Inotrópicos Anemia Desadaptado	Dolor Real	Descartar siempre disconfort y patología no álgica previamente a la indicación de drogas analgésicas. La reevaluación constante de la escala del dolor, es el mejor indicador de tratamiento efectivo.

* Modificada

ciones, disforia y efectos psicoto-miméticos[29]. En tanto que otros como los opioides, son exógenos, Dentro del grupo de los opioides algunos son agonistas puros, otros antagonistas y otros poseen las dos acciones[30] *(Tabla Nº 3)*.

Efectos secundarios de los opioides

A nivel del SNC, efecto sedante, pueden aumentar el sueño no REM y modificar el electroencefalograma[31]. Pero con algunos agentes puede haber euforia o disforia. La Meperidina excita el SNC ocasionando temblores y convulsiones.

Aparato respiratorio: Los opioides inhiben en grado significativo la ventilación; dos tipos de cambios pueden observarse: alteraciones en el control de la respiración y cambios en el patrón respiratorio. Los opioides deprimen la respuesta a la hipercarbia[31,32] dependiendo la magnitud de la dosis.

Conforme aumenta la dosis de opioide, se produce en primer término una disminución en la "pendiente" de la respuesta, al incremento de CO_2, para aumentar posteriormente la CO_2 en reposo, como resultado de la disminución de la ventilación. Además deprimen la respuesta a la hipoxia, efecto que puede ser importante en la génesis de respiración periódicas y apneas.

Los cambios en el patrón respiratorio se manifiestan por modificaciones del volumen respiratorio, modificaciones del volumen ventilatorio y/o de la frecuencia [32].

A nivel cardiovascular: causan hipotensión, con o sin bradicardia, bloquean mecanismos de compensación como la liberación de catecolaminas y las respuestas reflejas. En el caso de la morfina tales efectos pueden deberse a la liberación de histamina.

Los efectos adversos a *nivel gastrointestinal* más frecuentemente descriptos son, retraso del vaciamiento gástrico, agravamiento del íleo, náuseas, vómitos, inhibición de la secreción intestinal y espasmo del esfinter de Oddi.[33]

Otro efecto frecuente es la retención de orina como consecuencia de la inhibición del reflejo de micción[33]. Una hipertonía ureteral puede presentarse, pudiendo llegar a originar dilatación del sistema pielocalicial.

Las características fisiológicas y las incertidumbres farmacocinéticas de los productos empleados, la imposibilidad de contar con dosajes séricos de los fármacos habitualmente utilizados, nos impone disciplina y rigor en la supervisión clínica del prematuro tratado por el dolor.

Tabla 3. *Actividad de opioides en sus receptores.*

Compuesto	Mu_1/Mu_2	Kappa	Delta
Morfina	Agonista		
Hidromorfona	Agonista		
Fentanilo	Agonista		
Alfentanilo	Agonista		
Sufentanilo	Agonista		
Pentazocina	Antagonista		
Butorfanol			Agonista
Nalbufina	Antagonista		Agonista
Naloxona	Antagonista	Antagonista	Antagonista

Tolerancia y síndrome de abstinencia

Cuando los opioides son usados en las unidades de terapias durante períodos prolongados, se desarrolla tolerancia. Si el dolor persiste es necesario el incremento gradual de las dosis. Cuando el dolor cede se debe discontinuar el tratamiento, disminuyendo gradualmente la dosis de opioide para prevenir el síndrome de abstinencia.

Drogas y dosis recomendadas

•**Morfina:** Es utilizada bajo la forma de clorhidrato; es un agonista que se fija a los receptores mu 1 y mu 2. Inhibe la transmisión sináptica a nivel del asta dorsal de la médula. Actúa además a nivel del tálamo del tronco cerebral y de la corteza.

La biotransformación se realiza en el hígado por glucoronización originando un metabolismo inactivo la morfina 3 glucorónido, y uno activo la morfina 6 glucorónido (M6G) cuyo poder analgésico es veinte veces superior al de la morfina.

Los metabolitos son eliminados por filtración glomerular y secreción tubular activa.

En los prematuros dada la inmadurez hepática, la producción de M6G es pobre y, debido a las características del riñón del prematuro la vida media se encuentra considerablemente prolongada.[34]

La concentración sérica necesaria para analgesia y sedación se sitúa en 125 ng/ml para el recién nacido menor de cuatro días.

Los efectos indeseables, bradicardia, hipercardia y retención urinaria, se observan con concentraciones séricas superiores a 300 ng/ml.[34]

Las elevadas concentraciones séricas necesarias para lograr niveles adecuados de analgesia son consecuencia de la pobre producción de M6G, y la maduración incompleta de receptores opiáceos. Para evitar sobredosis Chay sugiere un esquema terapéutico en dos fases: a) Comenzar con 2,5 ug. kg. mn, durante 100 minutos; b) Continuar con 22,5 ug. kg. hora.

• **Clorhidrato de hidromorfina.** Es ocho veces más potente que la morfina, genera gran dependencia y puede ser usado por vía oral, subcutánea, intramuscular y endovenosa.

• **Fentanilo.** Es un opiáceo 25 a 80 veces más potente que la morfina, acción más corta, presenta pocos efectos cardiovasculares y por su gran liposolubilidad atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Recientemente se ha comunicado que esta droga mejora la compliance pulmonar. [34,35,36]

La transformación es esencialmente hepática y se elimina por vía renal.

Los efectos adversos conocidos incluyen depresión respiratoria y rigidez de la caja torácica que puede ser antagonizada por la naloxona en dosis de 10 ug. kg.

Su asociación con midazolan produce una importante falla respiratoria con colapso vascular.

Dosis recomendada: comenzar con 1 a 3 ug. kg. mn, durante 15 minutos; y continuar con 1 a 3 ug. kg. hora

En caso de no lograr el efecto deseado se debe aumentar la dosis en alícuotas de 0,5 ug. kg. hora.

• **Anfetanil.** Es un derivado morfínico de acción corta, la vida media de la droga en prematuros según Marlow es de dos horas con variaciones inter individuales de 1 a 20 horas mg/kg para una misma dosis de 20 ug/kg endovenosa.

Dosis recomendada: 10 a 20 ug. kg endovenoso lento (dosis única) o 0,5 ug. kg. hora en forma continua.

• **Sulfentanilo.** Este derivado morfínico de corta acción es 5 a 10 veces más potente que el fentanilo; su indicación principal es como inductor analgésico, en dosis de carga de 0,5 ug. kg. en forma endovenosa lenta seguida de infusión continua de 0,1 a 0,3 ug. kg. minuto [36].

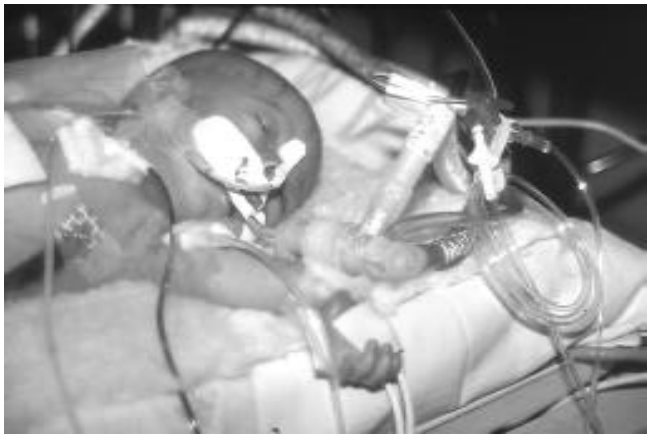
• **Meperidina.** Es una droga de acción corta, produce taquicardia cuando se administra por vía endovenosa. No debe ser usada en forma prolongada ya que se metaboliza a normeperidina. Efectos adversos son temblores, excitación del SNC, irritabilidad, convulsiones.

• **Nalbufina.** Se trata de un derivado agonista/ antagonista. Agonista de receptores kappa y en bajas dosis interactúa en forma antagonista con los receptores mu disminuyendo los riesgos de depresión respiratoria. Es un analgésico de segundo nivel según la clasificación de la OMS; pocos estudios farmacocinéticos han sido realizados en prematuros. [37,38,39]

Dosis sugeridas: 0,2 mg. kg, por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea, cada 6 o 4 horas.

• **Los co-analgésicos**: La utilización de benzodiacepinas asociada a derivados morfínicos entraña el riesgo de severas complicaciones cardiorrespiratorias [36,40].

Hidrato de cloral: Su utilización no es recomendada dada su prolongada vida media superior a 72 horas, su afinidad por la albúmina con el consiguiente aumento de la toxicidad de la bilirrubina.



También han sido descriptos efectos carcinogenéticos en animales de experimentación.

Sulfato de codeína. Es un agente antitusivo que puede ser usado para el dolor moderado en combinación con analgésicos no opiodes. Vía oral.

Supervisión clínica del tratamiento

Las características fisiológicas y las incertidumbres farmacocinéticas de los productos empleados, la imposibilidad de contar con dosajes séricos de los fármacos habitualmente utilizados, nos impone disciplina y rigor en la supervisión clínica del prematuro tratado por el dolor[41].

Después de la instauración de un tratamiento analgésico, el *nivel de sedación* debe ser controlado para mantener al paciente con una reactividad adecuada a la estimulación.

Las *dosis* administradas deben ser verificadas frecuentemente, y la *oportunidad* de proseguir el tratamiento evaluado.

Conclusiones

Reconocer al recién nacido como un ser sensible expuesto a estímulos externos intensos e invasivos, debe permitir al equipo de salud implementar en forma racional los recursos farmacológicos y no farmacológicos, brindándoles un medio confortable y continente mediante la implementación de un programa de intervención oportuna y adecuada. El uso de nidos, piel médica, monitoreo no invasivo, respetando los estados de sueño-vigilia, concentrando las intervenciones dolorosas y/o estresantes y calmando al RN luego de las mismas, lo ayudarán a reorganizarse.

Evitar el dolor no es siempre posible, pero si disminuimos el nivel de agresión, disminuiremos la necesidad de analgesia prolongada.

El tratamiento farmacológico, muchas veces necesario, no deja de presentar complicaciones y efectos indeseables.

Recordar que una vez instituido, es imprescindible evaluar si la droga elegida, la vía, dosis e intervalos indicados son los adecuados. Si las respuestas a estas preguntas son afirmativas, confirmar la analgesia lograda mediante las escalas de evaluación del dolor, evitando así subtratar o sobremedicar a nuestros pacientes.

La creación de equipos multidisciplinarios nos permitirá avanzar en la comprensión de este problema cotidiano en la U.C.I.N.

Bibliografía

1. Anand KJS, Mickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. Nemj 1987; 317: 1319-1321.
2. Fitzgerald M, Mc Intosh. Pain and analgesia in the newborn. Arch Dis Child 1989, 64: 441-443.
3. Schechter NLB. The undertreatment of pain in the children:

an overview. Pediatr Clin North AM 1989, 36:781-794.
4. Anand KJS, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysilogy and neurochemestry of pain, stressan analgesia in the newborn and children. Pediatr Clin North AM 1989; 36: 795-821.
5. Pichard-Leeandri E, Gauvain Piquard A . La doleur chez l'enfant. Paris Medsi, 1989.
6. Craig KD, Whitfield MF, Gruneau RVE. Pain in the preterm neonate: behavioral and physiological indices. Pain 1993; 52: 287-299.
7. Fletcher AB. Pain in the neonate. N Engl J Med 1987; 317: 1347-1348.
8. Mc Grow Mb. Neural maturations exemplified in the changing reaction of the infant to pinpicks. Child Dev 1941; 9: 31.
9. Guyton AC, Tratado de fisiología médica. Mac Grow-Hill Interamericana, Madrid, 1994.
10. Besson JM. Les sistemes de controle de la douleur. Flanunanos Medicine, Suences; 2: 493-500. Paris, 1986.
11. Fitzgerald M. Developement of pain Mechanisms. Br. Ned Bull 1991; 47: 667-75.
12. Gilles FM, Shankle W, Dooling EC. Myclenoted Troctc: Growth patterns. En: Wright and Co, Boston, 1986.
13. Kostovic I, Rakic P. Developement of prestnote visual proyection in the monkey and human fetal cerebrum revealed by transient cholinesterease staining. J Nurosci 1984; 4: 25.
14. Klimad Vi, Cooke Rwi. Motivation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants, Dw Med child neural 1988; 30: 208.
15. Torres F, Anderson C . The normal EEG of the human newborn. J Clin Neural Physical 1985; 2: 89.
16. Chugani MT, Phelpo ME. Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18 FD 16. Positions emisions tomography. Science 1986; 231: 840.
17. Fitzgerald M, Millard C, Mc Intosh N. Hiperalgena in prematures infants. Lancet 1988; 1: 292.
18. Mc Intosh N, Van Veen L, Brameyer M . The pain of heel puck and its mesurements in preterm infants; 52: 71-4. Paris,1993.
19. Anand KJS, Brown MS, Bloom, SR. The endocrine and metabolic response to surgery in the human neonates physiological developement of fetus and newborn. Academic Press 1985; 813-815.
20. Anand KJS. Hormonal and metabolic functions of neonates and infants. Under going. Surgery. Current opinion in cardiology. 1986; 681-689.
21. Anand KJS, Mansen DD, Mickey PR. Hormonal and metabolic stress responses in neonates undergoing cardias surgery. Anesthesiology 1993; 7: 76-87.
22. Bazzete M. Observation of pain behavior in the NICU and exploratory study. J Perinat Neonatal Nurs 1993; 7: 76-87.
23. Gonsalves S, Mercer J. Physiological correlates of painful stimulation in preterm infants. Clin J Pain 1993; 9: 88-93.
24. Mc Intosh N, Van Veen L, Brameyer H. Allevation of pain of heel prick in preterm infants. Arch. Dis. Child 1994; 70: 177-181.
25. Porges SW. Vagal tone: A physiologic marker of stress vulnerability pediatrics 1992; 90: 498-504.
26. Schuster A, Lenard HG. Pain in the newborn and prematures, Current practice and knowledge. Brain develop 1990; 12.459-46.
27. Dalens B. La doleur aige de l'enfant et son traitement. Ann. Fr. Anesth. Rean 1991; 10: 38-61.

28. Bonnet H. Essai a propos de l'elaboration d'une grille de douleur aigue chez la premature. rean. Soins intens Med. Urg 1992; 8: 37.
29. Pokela ML. Pain relief can reduce hipoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures pediatrics. 93,3,379-383 ,1994.
30. Kenny GNC, Paradis RR . Effect of morphine on insolated human a trial muscle. Clin. Pediatr 1990; 29: 10.
31. Stein C, Comisel K, Haimerl E. et Al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. N. Engl J Med 1991; 325: 1123.
32. D'Allest AM, Nedelcoux H, Macny JF et al. Modifications de l'EEG inductes par mles medicaments analgesiques et /ou sedatifs chez le neuveau-né. 5e journées de pharmacologie clinique. Pediatrique de l'hopital. Robert Debré 1993; 106-109.
33. Frank LS, Gregory GA. Clinical evaluation and treatment of infant pain in the neonatal intensive care unit. En: Schechter NL, Berde CB. Pain in the infants children and adolescents. Baltimore, Williams-Wilkins. 1993; 519-535, 1993.
34. Hartley R, Green M, Quinn M, Levene MI. Pharmacokinetics of morphine infusioneonates. Arch Dis Child 1993; 64: 35-58.
35. Yaster M, Deshpande JK. Managemet of pediatris pain with opioid analgesic. S. Pediatr 1988; 113: 421-430.
36. Voyer M, Landau F. Utilisation des morphiniques en reanimation neonatale: la doleur chez l'enfant Springer Verlag 1993; 173-180.
37. Wood C, Phan F. Antalgiques chez les nouveau-nés de petits poids. Jornal de pediatrie et de puericulture 1993; 8: 470-474.
38. Lang Porter F, Wolf CM, Gold J, Lostof D Miller JP. Pain and pain management in newborn infants: A survey of physicians and nurses, Pediatr 1997, 100.
39. Boreus L. Pain in the newborn. Pharmacodynamic aspects, Dev Pharmacol Ther 1990: 15: 142-148.
40. Minoli I, Moro G .L Neonatal intensive care. Dep. of neonatology, "Macedonio Melloni" Maternity Hospital, Milan, Italy, 1996.
41. Carlson K, Clement B, Nash P. Neonatal pain: from concept to research questions and a role for the advanced practice nurse. Pediatr 1997; 416.
42. Debillon T, Sgaggero B, Zupan et al. Sémiologe de la douler chez le prématuré. Arch Pediatr 1994; 1: 1085-1092.
43. Destuynder R, Lassauge F, Menget A et al. BBdol scale: a neonatal pain scale in intensive care unit (Abstr). 20th Congr Pediatrics 1992. Brésil.