

## **Sedación con morfina de los neonatos que reciben ventilación mecánica: ¿a quién estamos tratando?**

El empleo de la sedación en los recién nacidos pretérminos enfermos que reciben ventilación mecánica es habitual<sup>1</sup> y, en los últimos años, parece haber aumentado su frecuencia<sup>2</sup>. La razón de la amplia prescripción de opiáceos es la creencia de que los recién nacidos responden de forma adversa a los estímulos dolorosos asociados con los cuidados intensivos neonatales y que esta respuesta puede tener consecuencias adversas a largo plazo. Además, se han presentado pruebas de que la sedación puede disminuir tanto las complicaciones respiratorias como las neurológicas, aunque por desgracia ninguna de estas afirmaciones se ha mostrado constantemente correcta en las publicaciones. ¿Contamos con suficientes pruebas de que estamos beneficiando a los niños o estamos tranquilizando el personal porque los niños no tienen dolor durante los cuidados intensivos?

En este número, Bhandari et al<sup>3</sup> presentan los datos del mayor ensayo aleatorizado controlado (NEOPAIN) realizado hasta ahora sobre los efectos respiratorios a corto plazo de la perfusión de morfina en 898 recién nacidos muy pretérmino que reciben ventilación mecánica. Estos autores informan de que en todos los recién nacidos menos los más inmaduros la duración de la ventilación mecánica en el grupo tratado con morfina fue mayor que en los controles. La diferencia global fue de un día más de ventilación con presión positiva. El diseño del estudio permitió la administración abierta de morfina (analgesia adicional [AA]) a discreción del médico responsable del niño. Al analizar todos los datos en un modelo de regresión logística que incluyó las complicaciones perinatales que podrían explicar la lesión pulmonar, la analgesia adicional se asoció de forma independiente con el aumento de escapes aéreos y la prolongada necesidad de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) nasal y de oxigenoterapia, así como con la mayor duración de la ventilación mecánica. Este trabajo plantea importantes preguntas sobre si la morfina adicional podría ejercer un efecto tóxico sobre la función pulmonar de los recién nacidos pretérmino que reciben ventilación mecánica y, dadas las graves consecuencias de esta posibilidad, debemos analizar meticulosamente este estudio.

El estudio trató de comparar la posología normalizada de regímenes de perfusión de morfina, basada en los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos publicados en los recién nacidos prematuros. Al analizar sus datos por intención de tratar hubo pocas diferencias, aparte de un ligero aumento de la duración de la ventilación en el grupo de morfina. Los niños asignados a morfina no mostraron un aumento de displasia broncopulmonar

(DBP), escapes aéreos, duración de la presión positiva continua nasal en las vías respiratorias (CPAPn) o duración de la estancia en la unidad neonatal, comparados con los controles. Las consideraciones éticas obligaron a los investigadores a permitir a los clínicos la administración de morfina a niños que se creían dolientes. Posteriormente, un análisis secundario distinguió 4 grupos de niños: control sin AA, morfina sin AA, control con AA y morfina con AA. El peor resultado respiratorio sólo se encontró en los expuestos a AA, independientemente del grupo al que fueron asignados de forma aleatoria. En un informe anterior<sup>4</sup> de la misma base de datos, la AA también se asoció con un aumento del riesgo de muerte, hemorragia intraventricular grave o leucomalacia periventricular en los recién nacidos pretérmino.

Para analizar estos hallazgos debemos considerar al menos 3 posibles mecanismos: un efecto tóxico de la morfina, un parafenómeno con la necesidad percibida de AA o una morbilidad relacionada con los agentes adicionales a los que fueron expuestos los niños.

La morfina se ha utilizado terapéuticamente durante más de 200 años, y sus efectos farmacológicos han sido investigados con exhaustividad, aunque todavía no se conocen por completo. El efecto de la morfina está mediado principalmente por el receptor opiáceo  $\mu$ , aunque los receptores opiáceos  $\delta$  y  $\kappa$  también ejercen algunas acciones<sup>5</sup>. Hace poco se han identificado antagonistas opiáceos  $\mu$  específicos, denominados endomorfina-1 (EM1) y endomorfina-2 (EM2)<sup>6</sup>. El subgrupo EM1 puede tener efectos cardiovasculares más específicos (bradicardia e hipotensión) y el EM2 efectos principalmente respiratorios (depresión), que provocan una disminución de la ventilación por minuto a dosis analgésicas de morfina<sup>7</sup>. Hay pruebas de que los receptores periféricos provocan los efectos cardiovasculares, mientras que la estimulación del receptor central produce los efectos respiratorios<sup>7</sup>. Aunque se ha sugerido la liberación de histamina inducida por morfina<sup>8</sup>, sus efectos sobre la función pulmonar neonatal no parecen haber sido investigados.

No se han descrito efectos directos de la morfina sobre los pulmones, de forma que cualquier alteración respiratoria inducida por el empleo de este fármaco estará mediada, muy probablemente, por los receptores opiáceos  $\mu$  del tronco cerebral. La prolongación de la necesidad de soporte ventilatorio en los recién nacidos pretérmino se debe, al menos en parte, a sus efectos centrales sobre el impulso respiratorio y, por consiguiente, puede aparecer cualquier complicación respiratoria como consecuencia de la mayor duración de la ventilación mecánica.

nica, aunque es dudoso si el promedio de un día más de ventilación mecánica en los niños expuestos a morfina aumenta el riesgo de lesión pulmonar.

El estudio NEOPAIN no informa de las concentraciones séricas de morfina, de forma que no es posible determinar si hay una asociación directa entre las concentraciones de morfina y la enfermedad pulmonar. De haber un efecto biológico de la morfina sobre la función pulmonar, sería de esperar una relación dosis-respuesta.

La exposición a morfina adicional en el estudio puede constituir un marcador del niño en mayor riesgo de presentar complicaciones. La indicación para que el personal administrese abiertamente morfina fue la observación de "dolor". Se midió, en gran medida, por la actividad y el malestar neonatal, que pudieron deberse a la situación clínica subyacente del recién nacido. Las puntuaciones CRIB a las 12 h del nacimiento no apoyan esta afirmación (no se encontraron diferencias), pero la perfusión de morfina pudo comenzar antes de realizar esta puntuación. Por ello, es posible que la necesidad de AA constituya sencillamente un marcador del niño más enfermo, que tiene más probabilidades de desarrollar complicaciones respiratorias.

Un tercer factor de confusión es si el empleo de otros fármacos pudo alterar, de forma independiente, la función respiratoria. Los bloqueadores neuromusculares, como el pancuronio o el vecuronio, se utilizan ampliamente para tratar a los recién nacidos pretérmino enfermos que reciben ventilación mecánica. Los estudios han demostrado que el empleo de pancuronio<sup>9</sup> o fentanilo (sin morfina)<sup>9</sup> modifica la mecánica de la función respiratoria, y provoca una significativa disminución de la resistencia pulmonar (inspiratoria y espiratoria) y un aumento de la elasticidad dinámica respiratoria<sup>9</sup>, mayores frecuencias de ventilación, un aumento de la presión inspiratoria máxima y del índice ventilatorio, y un mayor PEEP, comparado con un grupo placebo<sup>10</sup>.

En el estudio NEOPAIN publicado en esta revista no se indica el número de recién nacidos que recibió parálisis neuromuscular, pero los autores indican que se utilizó "en escasas ocasiones". Las indicaciones citadas fueron: frecuencia respiratoria muy elevada, ventilación de alta frecuencia, presión inspiratoria máxima elevada e índice de oxigenación > 0,2. Los niños que necesitaron AA fueron de menor tamaño, menor edad gestacional y nacieron en peores condiciones. Esto plantea la duda de si estos niños recibieron un bloqueo neuromuscular y si fue su efecto, y no la AA con morfina, el factor que exacerbó la enfermedad pulmonar. El modelo de regresión logística no incluyó el empleo de agentes paralizantes para predecir el peor resultado respiratorio.

Se debe felicitar a los autores del estudio NEOPAIN por el excelente diseño y ejecución de su gran estudio. Su conclusión de que la AA se asocia con un peor resultado respiratorio es preocupante y necesita de un análisis más detenido, pero pudo verse confundida por otras variables en vez de tener una naturaleza causal. Es necesario investigar más acerca de los efectos de la morfina sobre la función respiratoria antes de promulgar pautas claras para el empleo rutinario de los opiáceos. En 1999, un editorial sobre el empleo de opiáceos en recién nacidos que recibían ventilación mecánica concluyó que no se podía recomendar el empleo rutinario en vista de las preocupaciones por los efectos secundarios todavía no identificados<sup>11</sup>. Desgraciadamente, este tema sigue sin resolverse en 2005.

MALCOLM LEVENE  
Professor of Pediatrics and Child Health. Leeds General Infirmary. University of Leeds. Reino Unido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn D, Richardson D, Gray J, et al. Variation among neonatal intensive care units in narcotic administration. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:844-51.
2. Levene MI. Minimizing the discomfort of neonatal intensive care. *Curr Paediatr.* 2003;13:196-200.
3. Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg S, et al. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics.* 2005;116:352-9.
4. Anand KJS, Hall W, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet.* 2004;363:1673-82.
5. Reissine T, Pasternak GW. Opioid analgesics and antagonists. En: Hardman J, Gilman A, Limbird L, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; p. 521-55.
6. Zadina J, Hackler L, Ge J, Kastin A. A potent and selective endogenous agonist for the  $\mu$ -opiate receptor. *Nature.* 1997;386:499-502.
7. Czaplpa MA, Gozal D, Alea OA, Beckerman RC, Zadina JE. Differential cardiorespiratory effects of endomorphin 1, endomorphin 2, DAMGO, and morphine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:994-9.
8. Alexander SM, Todres ID. The use of sedation and muscle relaxation in the ventilated infant. *Clin Perinatol.* 1998;25: 63-78.
9. Bhutani VK, Abbasi S, Sivieri EM. Continuous skeletal muscle paralysis: effect on neonatal pulmonary mechanics. *Pediatrics.* 1988;81:419-22.
10. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, Detorre MD, Stefano JL. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1996;129:140-5.
11. Kennedy KA, Tyson JE. Narcotic analgesia for ventilated newborns: are placebo-controlled trials ethical and necessary? *J Pediatr.* 1999;134:127-9.