

La morfina no proporciona una analgesia adecuada en el dolor agudo ocasionado por procedimientos en recién nacidos pretérmino

Ricardo Carbajal, MD^{a,b}, Richard Lenclen, MD^a, Myriam Jugie, MD^a, Alain Paupe, MD^a, Bruce A. Barton, PhD^c, K.J.S. Anand, MBBS^d, D. Phil.

ANTECEDENTES: La morfina alivia el dolor prolongado, reduce las respuestas de estrés conductual y hormonal inducidas por la cirugía en los recién nacidos a término y mejora la adaptación al ventilador y la sedación en los recién nacidos pretérmino ventilados, pero sus efectos analgésicos en el dolor agudo causado por procedimientos invasivos no está claro.

OBJETIVO: Estudiar la eficacia analgésica de la morfina intravenosa en el dolor agudo inducido por punciones del talón en recién nacidos pretérmino.

DISEÑO: Este estudio estaba incluido en un ensayo controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y prospectivo (NEOPAIN Trial).

ÁMBITO: Una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en un hospital terciario.

PARTICIPANTES: Cuarenta y dos recién nacidos pretérmino ventilados.

INTERVENCIONES: Los recién nacidos se asignaron de forma aleatoria a un grupo tratado con morfina (dosis de ataque 100 µg/kg, seguida de perfusión de 10 a 30 µg/kg/h según la edad gestacional; n = 21) o con placebo (perfusiones de glucosa al 5%; n = 21). Se evaluaron las respuestas al dolor en 3 punciones del talón: antes (T₁), 2-3 h después (T₂) y 20-28 h después (T₃) de una dosis de ataque de morfina o de placebo.

PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADOS: El dolor se evaluó con la escala DAN (escala conductual del dolor) y la escala PIPP (escala del dolor multidimensional); en T₃ se determinaron las cifras plasmáticas de morfina.

RESULTADOS: Los recién nacidos de los grupos con placebo y con morfina tenían edades gestacionales (media ± desviación estándar: 27,2 ± 1,7 fren-

te a 27,3 ± 1,8 semanas) y pesos al nacer (972 ± 279 frente a 947 ± 269 g) similares. Las puntuaciones del dolor con DAN (medias ± desviación estándar) en T₁, T₂ y T₃, respectivamente, fueron de 4,8 ± 4,0, 4,6 ± 2,9 y 4,7 ± 3,6 para el grupo con placebo y de 4,5 ± 3,8, 4,4 ± 3,7 y 3,1 ± 3,4 para el grupo con morfina. El factor intragrupo (dolor en T₁, T₂ y T₃) no fue estadísticamente diferente con el tiempo. El análisis entre grupos (recién nacidos que recibían placebo frente a los que recibían morfina) no mostró diferencias significativas. Las puntuaciones medias ± desviación estándar del dolor con PIPP en T₁, T₂ y T₃, respectivamente, fueron de 11,5 ± 4,8, 11,1 ± 3,7 y 9,1 ± 4,0 para el grupo con placebo y de 10,0 ± 3,6, 8,8 ± 4,9 y 7,8 ± 3,6 para el grupo con morfina. El factor intragrupo fue estadísticamente diferente con el tiempo. El análisis entre grupos no mostró diferencias significativas. Las cifras plasmáticas medias ± desviación estándar de morfina en T₃ fueron de 0,44 ± 1,79 y de 63,36 ± 33,35 ng/ml en los grupos con placebo y con morfina, respectivamente. No hubo correlación entre las cifras plasmáticas de morfina y las puntuaciones del dolor: DAN (R = -0,05) o PIPP (R = -0,02) en T₃.

CONCLUSIONES: Aunque se emplea de forma rutinaria en las UCIN, la morfina administrada con una dosis de ataque y seguida de perfusión continua intravenosa no parece proporcionar una analgesia adecuada en el dolor agudo causado por procedimientos invasivos en recién nacidos pretérmino ventilados.

Los recién nacidos pretérmino son sometidos a muchos procedimientos dolorosos como parte de sus cuidados habituales en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)^{1,2}. Datos recientes demuestran que los recién nacidos pretérmino son capaces de experimentar dolor^{3,4} y, de hecho, a causa de su sistema nervioso inmaduro y vulnerable, son muy sensibles a éste⁵. No sólo los procedimientos dolorosos desencadenan reacciones dolorosas agudas en los recién nacidos muy pretérmino⁶, sino que una evidencia creciente indica que los procedimientos invasivos repetidos causan hiperalgesia⁷, lo que da lugar a cambios a largo plazo en el procesamiento y el desarrollo del dolor⁸⁻¹⁰. Por tanto, es ne-

^aNeonatal Intensive Care Unit, Poissy Saint Germain Hospital, Poissy, France; ^bCentre National de Ressources de Lutte contre la Douleur, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Paris, France; ^cMaryland Medical Research Institute, Baltimore MD; ^dUniversity of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital, Little Rock AR, Estados Unidos.

Este estudio fue financiado con fondos de la Fondation CNP, France (a R. Carbajal y R. Lenclen) y el National Institute for Child Health and Human Development (HD36484 a K.J.S. Anand, HD36270 a B.A. Barton).

cesario encontrar urgentemente tratamientos seguros y efectivos para aliviar el dolor a estos niños.

Recientes opiniones de expertos han recomendado el empleo de perfusiones continuas de morfina para mantener la analgesia durante los cuidados habituales en la UCIN y para los procedimientos invasivos en los recién nacidos pretérmino ventilados^{11,12}, a pesar de los datos limitados sobre su eficacia en procedimientos invasivos habituales¹³ o sobre su seguridad en esta población^{14,15}. Los resultados a largo plazo valorados a los 5-6 años de edad en antiguos niños pretérmino, que habían sido expuestos a perfusiones continuas de morfina en el período neonatal no encontraron efectos adversos de la morfina sobre la inteligencia, la función motora o la conducta¹⁶.

Existe una evidencia contradictoria sobre la eficacia de la morfina continua para aliviar el dolor por los procedimientos habituales en los recién nacidos pretérmino ventilados. Dos estudios investigaron sus respuestas a la aspiración traqueal^{15,17}; en una de ellas, Anand et al encontraron una reducción de las puntuaciones del dolor¹⁷, mientras que Simons et al, evaluando las puntuaciones del dolor obtenidas con 3 escalas validadas, no encontraron diferencias entre los grupos con morfina y con placebo¹⁵. El dolor medido a través de la expresión facial disminuía por las perfusiones de morfina durante la punción del talón en los recién nacidos pretérmino y a término, pero las medidas del dolor no se correlacionaron con las concentraciones plasmáticas de morfina¹⁸. Nuestro objetivo principal fue medir la eficacia analgésica de la morfina continua para aliviar el dolor inducido por la punción del talón en recién nacidos pretérmino ventilados.

MÉTODOS

Protocolo

Se diseñó un ensayo controlado con placebo, multicéntrico, ciego, aleatorizado (el NEOPAIN Trial [Neurological Outcomes and Preemptive Analgesia in Neonates]) en 16 UCIN participantes, para medir los efectos de la analgesia preferencial con morfina sobre la incidencia de resultados neurológicos adversos tempranos en recién nacidos pretérmino ventilados. Los recién nacidos de este estudio fueron reclutados en una UCIN para examinar la eficacia analgésica de la morfina para el dolor agudo desencadenado por las punciones del talón. Se incluyó a recién nacidos de 23 a 32 semanas de gestación, intubados antes de las 72 h de vida y ventilados al menos durante 8 h en el momento de su inclusión. Los criterios de exclusión incluían: anomalías congénitas (que requirieran intervenciones quirúrgicas, médicas o cosméticas en los 7 días tras el nacimiento), asfixia neonatal (test de Apgar a los 5 min $\leq$ 3; pH de sangre de cordón $\leq$ 7,00), retraso de crecimiento intrauterino (peso al nacer $\leq$ percentil 5 para la edad gestacional), adicción materna a los opiáceos (ingestión de drogas en las 72 h anteriores al parto o determinación de drogas en orina materna positiva) y los participantes en otros ensayos clínicos. Se esperaba que los recién nacidos reclutados fueran sometidos a punciones del talón para la determinación de la glucemia como parte de su abordaje clínico habitual. Valoramos la eficacia de la morfina continua para aliviar el dolor durante las punciones del talón mediante la comparación de las valoraciones ciegas del dolor de los recién nacidos que recibían morfina intravenosa continua frente a los que recibían placebo.

El protocolo de estudio y una carta en que se solicitaba el permiso de los padres se aprobaron por el comité ético local. Obtuvimos el consentimiento informado por escrito de ambos padres para cada recién nacido incluido en el estudio.

Asignación

La aleatorización a los grupos con morfina o con placebo se realizó empleando un sistema de respuesta telefónica automático localizado en Estados Unidos, seguido por la confirmación mediante fax de la asignación codificada al tratamiento a la UCIN y a la farmacia del hospital. Los recién nacidos se aleatorizaron a 8 códigos de fármaco del estudio, con 4 códigos para cada uno de los grupos con morfina y placebo. Los médicos y las enfermeras a cargo de los recién nacidos desconocían el tratamiento recibido por estos pacientes. Las jeringas de fármaco del estudio las dispensó un farmacéutico investigador que no participaba en la atención habitual a los recién nacidos.

Procedimientos y enmascaramiento

Los recién nacidos asignados aleatoriamente al grupo con morfina recibieron una dosis de ataque de morfina (100 μ g/kg en perfusión intravenosa en 1 h), seguida de perfusión continua de 10, 20 o 30 μ g/kg/h en los recién nacidos pretérmino de 23-26, 27-29 y 30-31 semanas de gestación, respectivamente. No se permitieron dosis en embolada del fármaco del estudio o incrementos en la tasa de perfusión. El fármaco del estudio se suspendió si el paciente se podía retirar de la ventilación mecánica en 24 h, si no se producían respiraciones espontáneas con ritmos bajos del ventilador y con valores de PaCO₂ normales (5,3-6,7 pKa) o si el cuadro clínico se deterioraba rápidamente. Los problemas éticos relacionados con un grupo placebo ciego precisaron un diseño del protocolo con la opción de administrar analgesia adicional que pudiera administrarse mediante dosis de morfina conocidas intermitentes en bolo a cada grupo, según la valoración del dolor o criterios clínicos específicos. Con el fin de determinar la eficacia de la analgesia de la morfina, se evaluaron las respuestas relacionadas con el dolor a 3 punciones del talón: T₁ (basal), punción del talón antes de la dosis de ataque; T₂, punción del talón 2-3 h después de la dosis de ataque, y T₃, punción del talón 20-28 h después de la perfusión de morfina. El dolor de la punción del talón se valoró con 2 instrumentos de determinación del dolor validados: la escala DAN (escala de dolor conductual) y la puntuación PIPP (escala de dolor multidimensional). Se determinaron las concentraciones plasmáticas de morfina en el momento T₃ empleando técnicas de GC-MS estándar, con un límite de detección de 15 ng/ml. Las valoraciones del dolor se llevaron a cabo por un observador independiente, que no participaba en el procedimiento. El observador evaluaba además el estado de vigilia del recién nacido empleando el sistema de valoración observacional de Prechtl¹⁹: a) ojos cerrados, respiración regular, sin movimientos; b) ojos cerrados, inspiración irregular, movimientos bruscos; c) ojos abiertos, sin movimientos bruscos; d) ojos abiertos, movimientos bruscos continuos, sin llanto, y e) ojos abiertos o cerrados, enojado o llorando. La evaluación del dolor empezaba cuando se insertaba una lanceta automática (UNISTICK® 2 Junior, Owen Mumford, Vernon, Francia) y acababa cuando se completaba la recogida de sangre.

La presencia de hipotensión, que se definió como la necesidad de soporte vasopresor intravenoso o emboladas de líquido intravenoso iguales o superiores a 20 ml/kg, se valoró antes del fármaco del estudio, después de la dosis de ataque del fármaco del estudio y a las 24 $\pm$ 4 h durante la perfusión del fármaco del estudio.

Escalas de dolor

La escala DAN es una escala conductual desarrollada para puntuar el dolor agudo en recién nacidos a término y pretérmino²⁰. Las puntuaciones van desde 0 (no dolor) hasta 10 (máximo dolor) a partir de la evaluación de las expresiones faciales, movimientos de las extremidades y expresión vocal. En otro lugar se presenta una versión en inglés de esta escala²¹. En el estudio de validación de esta escala, se encontró que era sensible y específica, ya que se obtuvieron todas las posibles puntuaciones y era capaz de diferenciar los procedimientos dolorosos de los no dolorosos (puntuación de la escala $\geq$ 3 en el 95% de los procedimientos dolorosos y $\leq$ 2 en el 88% de los procedi-

mientos simulados). Hubo una buena consistencia interna (coeficiente de Cronbach = 0,88) y un buen acuerdo entre evaluadores (r de Krippendorff = 91,2).

La escala PIPP es una medida multidimensional desarrollada para valorar el dolor agudo en recién nacidos pretérmino y a término²². Valora la edad gestacional, el estado de conducta, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y 3 reacciones faciales (cejas sobresalidas, fruncimiento de los ojos y surco nasolabial). En los recién nacidos pretérmino menores de 33 semanas de edad gestacional, las puntuaciones van de 1 (no dolor) a 21 (máximo dolor). La validación de la puntuación PIPP también demostró validez con capacidad para diferenciar los sucesos dolorosos de los no dolorosos o basales ($p = 0,0001$), con coeficientes de fiabilidad entre evaluadores de 0,93-0,96, mientras que los coeficientes de fiabilidad intraevaluador para sucesos individuales fueron 0,94-0,98²².

Cálculo del tamaño de la muestra

Estudiamos la hipótesis de que la administración intravenosa continua de morfina reduciría las puntuaciones de dolor durante las punciones del talón en comparación con perfusiones de placebo. La valoración del dolor con la escala DAN fue el resultado principal. Un cálculo de la muestra con el programa estadístico PASS (NCSS Statistical Software) empleando los datos previos obtenidos de recién nacidos pretérmino (25-32 semanas de gestación y 30,4 semanas de edad posconcepción media) dio lugar a un tamaño de la muestra de 19 niños en cada grupo para conseguir una potencia del 80% para detectar una diferencia de 2 puntos con una desviación estándar (DE) de 2,2, entre la morfina y el placebo, con un valor de significación del 5% (2 cortes). Cabe destacar que durante el estudio de validación de la escala DAN, el intervalo de confianza [IC] del 95% de la desviación estándar 2,2 fue 1,6-3,5.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las puntuaciones del dolor entre los grupos con morfina y con placebo en T_1 (basal), T_2 y T_3 se llevaron a cabo empleando un análisis de medidas repetidas de varianza. El factor intrasujetos fue la puntuación del dolor en T_1 , T_2 y T_3 ; el factor entre sujetos fue el grupo de tratamiento, placebo frente a morfina. La prueba de Box de igualdad de las matrices de covarianza y la prueba de Mauchly de la esfericidad se verificaron antes de la interpretación de los resultados. Las variables nominales se compararon empleando la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher (para tablas de contingencia con frecuencias pequeñas). Las variables ordinales se compararon empleando la prueba de la mediana de 2 muestras. El valor crítico de p se estableció en 0,05 para todos los análisis. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SAS (Cary, NC).

RESULTADOS

Durante el período del estudio (febrero a diciembre de 2001), de 121 niños elegibles se incluyeron 42 en este estudio (fig. 1). No hubo diferencias en las características perinatales entre los grupos con morfina y con placebo (tabla 1). Todas las puntuaciones del dolor de DAN y PIPP en ambos grupos se muestran en la figura 2. La tabla 2 muestra las puntuaciones del dolor medias inducidas por las punciones del talón en los grupos con morfina y con placebo en T_1 , T_2 y T_3 . La tabla 3 muestra los resultados de las determinaciones repetidas ANOVA de las comparaciones intragrupo y entre grupos de las puntuaciones del dolor empleando la escala DAN. El

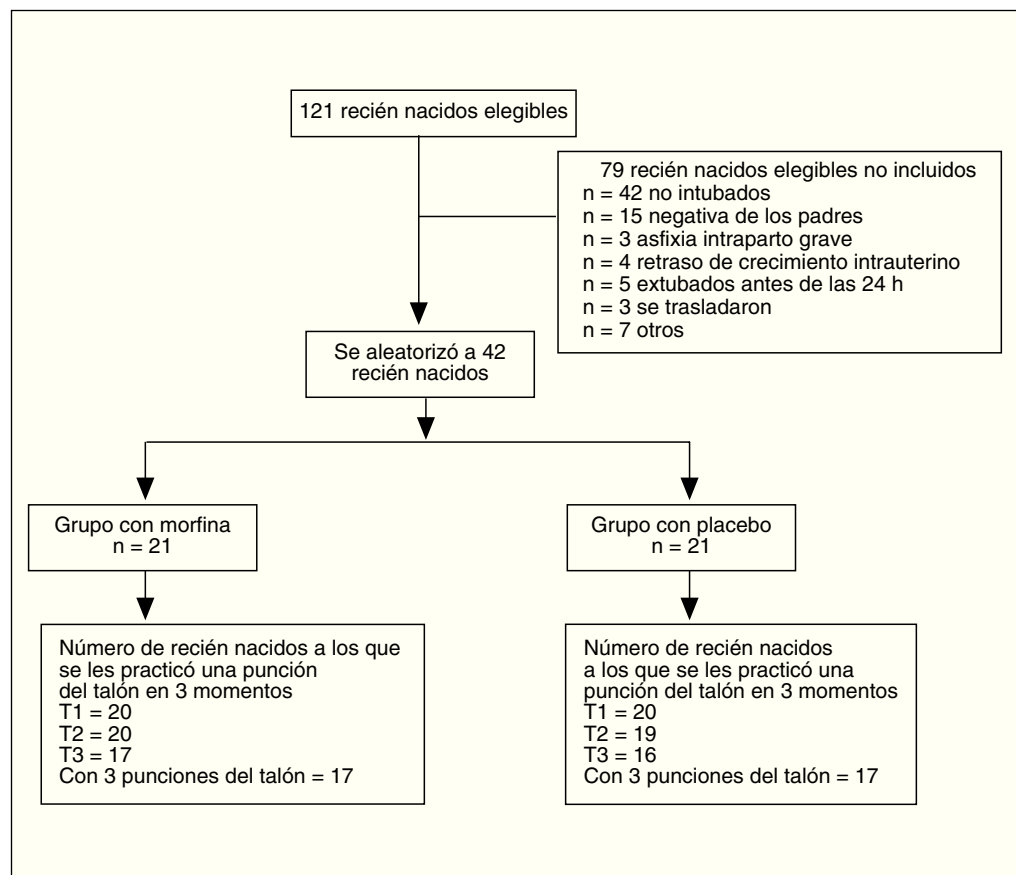


Fig. 1. Esquema del ensayo y diagrama de flujos de los participantes.

TABLA 1. Características perinatales de los 42 recién nacidos pretérmino incluidos en el estudio de la eficacia analgésica de la morfina en el dolor agudo por procedimientos

	Placebo (n = 21)	Morfina (n = 21)	p
Edad gestacional ^a (semanas)	27,2 ± 1,7	27,3 ± 1,8	0,862
23-26	7	7	> 0,999
27-29	12	12	> 0,999
30-32	2	2	> 0,999
Peso al nacer ^a (g)	972 ± 270	947 ± 269	0,768
Niños/niñas	13/8	13/8	> 0,999
Parto vaginal/por cesárea	5/16	5/16	> 0,999
Puntuación de APGAR ^b			
1 min	5 (3-7)	6 (2-7)	0,296
5 min	8 (7-10)	8 (7-10)	0,730
Puntuación del estado de conciencia al despertar ^b			
T ₁	1,24 (0,44)	1,68 (1,29)	0,168
T ₂	1,33 (0,97)	1,72 (1,53)	0,368
T ₃	1,15 (0,38)	1,33 (1,15)	0,616
Innato	21	21	> 0,999
Corticoides prenatales	21	21	> 0,999
Puntuación CRIB ^b	4 (1-5)	4 (1-6)	0,797

CRIB: *clinical risk index for babies*.

^aMedia ± desviación estándar.

^bMedia e intervalo intercuartil.

TABLA 2. Puntuaciones medias ± DE de dolor inducidas por punciones del talón antes (T₁), 2-3 h después (T₂) y 20-28 h después (T₃) de una dosis de ataque de morfina o de placebo seguida de una perfusión continua de morfina o de placebo en recién nacidos pretérmino.

	Placebo, media ± DE	Morfina, media ± DE
Escala DAN		
T ₁	4,8 ± 4,0	4,5 ± 3,8
T ₂	4,6 ± 2,9	4,4 ± 3,7
T ₃	4,7 ± 3,6	3,1 ± 3,4
Escala PIPP		
T ₁	11,5 ± 4,8	10,1 ± 3,6
T ₂	11,1 ± 3,7	8,8 ± 4,9
T ₃	9,1 ± 4,0	7,8 ± 3,6

La escala DAN varía entre 0 y 10, y la escala PIPP, de 1 a 21 en los recién nacidos de menos de 33 semanas de edad gestacional. No se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del dolor entre los 2 grupos aleatorizados.

factor intragrupo (dolor en T₁, T₂ y T₃) no fue estadísticamente diferente con el tiempo (p = 0,0651), y la interacción entre este factor y los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (p = 0,663), lo que indica que los cambios en las puntuaciones del dolor durante los 3 períodos fueron los mismos para los niños de los grupos con placebo y con morfina.

La tabla 4 muestra los resultados de las determinaciones repetidas ANOVA de las comparaciones intragrupo y entre grupos de las puntuaciones del dolor empelando la escala PIPP. El factor intragrupo (dolor en T₁, T₂ y T₃) fue estadísticamente diferente con el tiempo (p = 0,044); pero la interacción entre el dolor en los 3 momentos del tiempo y los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa (p = 0,860), lo que indica, como se ha visto con la escala DAN, que los cambios en las puntuaciones del dolor durante los 3 períodos fueron los mismos para los niños de los grupos con placebo y con morfina. Ningún niño recibió morfina conocida adicional en los grupos con morfina y con placebo durante el período del estudio. Las concentraciones plasmáticas medias ± DE de morfina determinadas en el momento

TABLA 3. Resultados de determinaciones repetidas ANOVA de factores intragrupo y entre grupos comparando las puntuaciones de dolor DAN inducidas por punciones del talón antes (T₁), 2-3 h después (T₂) y 20-28 h después (T₃) de una dosis de ataque de morfina o de placebo seguida de una perfusión continua de morfina o de placebo en recién nacidos pretérmino

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	F	p
Intragrupo				
Momento (T ₁ , T ₂ , T ₃)	9,36	2	0,432	0,651
Interacción entre el momento y el grupo de tratamiento	8,97	2	0,414	0,663
Error (tiempo)	628,41	58		
Entre grupos				
Grupo de tratamiento	3,92	1	0,701	0,409
Error	161,97	29		

TABLA 4. Resultados de determinaciones repetidas ANOVA de factores intragrupo y entre grupos comparando las puntuaciones de dolor PIPP inducidas por punciones del talón antes (T₁), 2-3 h después (T₂) y 20-28 h después (T₃) de una dosis de ataque de morfina o de placebo seguida de una perfusión continua de morfina o de placebo en recién nacidos pretérmino

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	F	p
Intragrupo				
Momento (T ₁ , T ₂ , T ₃)	81,14	2	3,29	0,044
Interacción entre el momento y el grupo de tratamiento	3,72	2	0,151	0,860
Error (tiempo)	715,50	58		
Entre grupos				
Grupo de tratamiento	21,90	1	2,49	0,125
Error	255,19	29		

T₃ fueron 63,36 ± 33,35 y 0,44 ± 1,79 ng/ml en los grupos con morfina y con placebo, respectivamente. No hubo correlación entre las concentraciones plasmáticas de morfina y las puntuaciones del dolor: DAN (R = -0,05; p = 0,16) o PIPP (R = -0,02; p = 0,58).

De los 21 recién nacidos de cada grupo, se observó hipotensión en los grupos con placebo y morfina, respectivamente, en 0 y en 2 niños antes del fármaco del estudio (p = 0,48), en 0 y en 3 niños después de la dosis de ataque del fármaco del estudio (p = 0,23) y en 0 y en 1 al cabo de 24 ± 4 h durante la perfusión del fármaco del estudio (p > 0,99).

DISCUSIÓN

En este estudio, la administración de morfina intravenosa en forma de dosis de ataque seguida de una perfusión continua no dio lugar a una analgesia adecuada en el dolor inducido por la punción del talón en recién nacidos pretérmino ventilados medida con escalas del dolor conductuales y multidimensionales. Este hallazgo es preocupante porque la morfina se emplea ampliamente para la analgesia mantenida durante la atención habitual y los procedimientos en recién nacidos pretérmino ventilados en las UCIN^{1,2,11-15,17,18}. En los recién nacidos críticamente enfermos, es bien conocido que la morfina reduce las respuestas de estrés conductual y hormonal inducido por la cirugía en recién nacidos a término²³⁻²⁵,

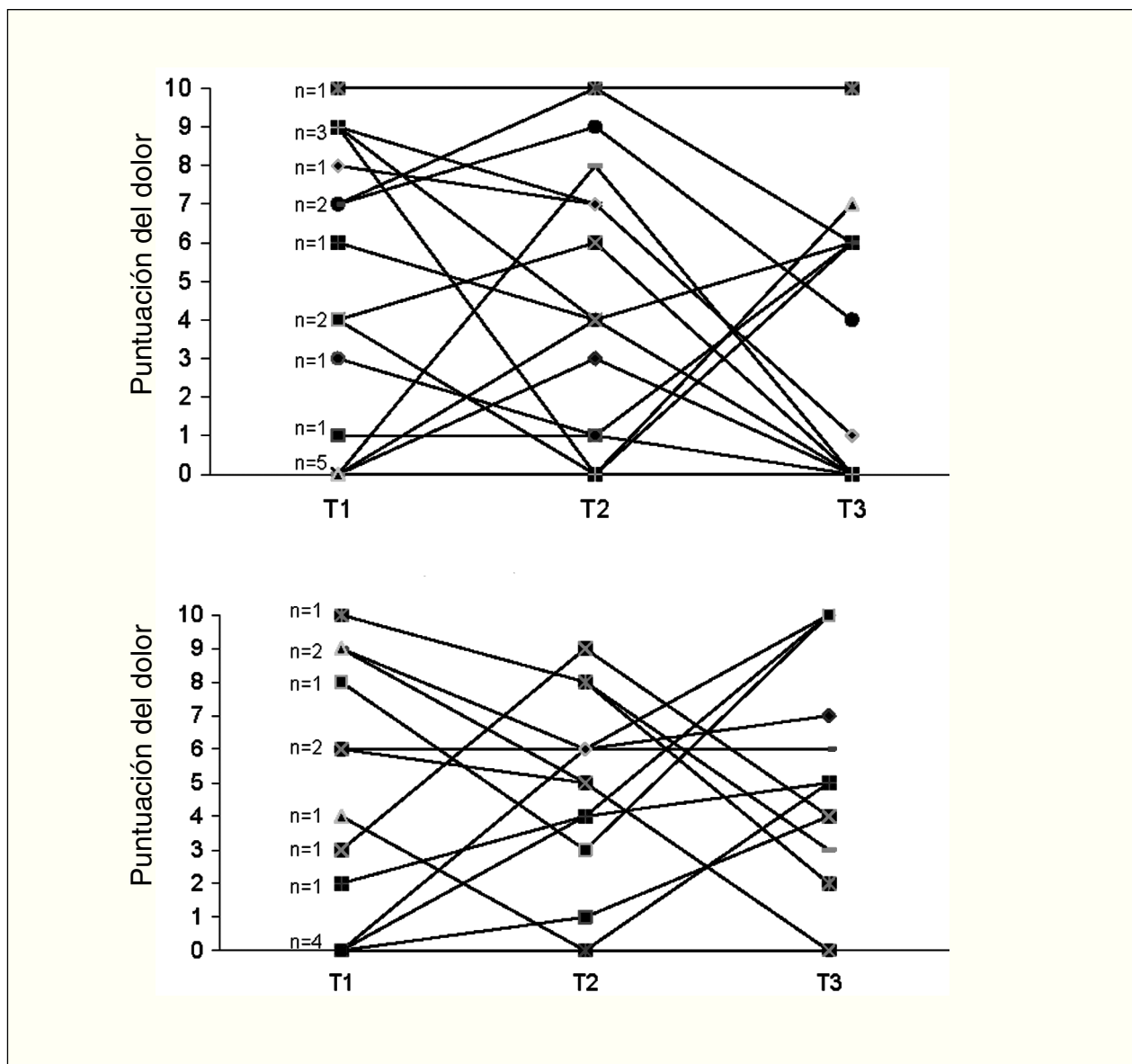


Fig. 2. Puntuaciones del dolor con la escala DAN durante las punciones del talón realizadas antes (T_1), 2-3 h después (T_2), y 20-28 h después (T_3) de una dosis de ataque de morfina o de placebo seguida de una perfusión continua de morfina o de placebo en recién nacidos pretérmino.

y mejora la adaptación al ventilador²⁶ y la sedación en recién nacidos pretérmino ventilados²⁷, pero sus efectos analgésicos sobre el dolor agudo causado por procedimientos invasivos no está claro.

Los datos iniciales iban a favor de un efecto analgésico de la morfina en el dolor por procedimientos en recién nacidos pretérmino. Empleando el Neonatal Facial Coding System (NFCS), Scott et al evaluaron las respuestas conductuales al dolor durante punciones del talón en recién nacidos pretérmino y a término que recibían morfina con concentraciones séricas estables¹⁸. Después de una embolada de 50 $\mu\text{g/kg}$, se administraba una perfusión continua de 20-30 $\mu\text{g/kg/h}$ durante, al menos, 60 h antes de un procedimiento doloroso. El dolor medido con NFCS disminuía por la morfina durante los

procedimientos con escobillón y lanceta, aunque las puntuaciones del dolor no se correlacionaban con las concentraciones séricas de morfina. Las concentraciones séricas estables de morfina eran relativamente elevadas, con valores medios $\pm$ DE de $207,1 \pm 99,4$ ng/ml en los recién nacidos de 24 a 27 semanas y de $130,2 \pm 34,6$ en los recién nacidos de 28 a 32 semanas¹⁸. Estas concentraciones de morfina eran considerablemente más altas que las descritas como analgésicas en niños mayores (es decir, 4-65 ng/ml)²⁸. La concentración plasmática media $\pm$ DE de morfina determinada a las 20-28 h después de iniciar la perfusión continua de morfina en nuestra población fue de $63,36 \pm 33,35$ ng/ml. Los datos farmacocinéticos disponibles al principio del estudio se utilizaron para seleccionar las tasas de perfusión de la morfina

en nuestro estudio^{18,29,30}. Ningún recién nacido recibió dosis conocidas de morfina en el grupo con placebo, por lo que las concentraciones traza medias encontradas en este grupo se consideraron inferiores al límite de detección. En un ensayo controlado aleatorizado (ECA) piloto, las respuestas al dolor medidas mediante puntuaciones de PIPP durante la aspiración traqueal estaban reducidas de forma significativa en los recién nacidos pretérmino ventilados que recibían perfusiones de morfina ($p < 0,001$) o midazolam ($p = 0,002$) en comparación con los del grupo con placebo¹⁷. Empleando la flujometría Doppler con láser para medir los cambios en el flujo sanguíneo cutáneo relacionados con el dolor y el malestar, McCulloch et al encontraron que el flujo de sangre cutáneo en la pared abdominal aumentaba en un 27-134% durante los procedimientos de cuidados intensivos como punción del talón, manipulación física, aspiración traqueal o fisioterapia respiratoria, mientras que disminuía después de administrar morfina intravenosa³¹. Resulta interesante que la manipulación física y la fisioterapia respiratoria desencadenaban incrementos mayores del flujo sanguíneo cutáneo que las punciones del talón. Otro estudio de los mismos autores demostró que el flujo sanguíneo cutáneo aumentaba de forma significativa (97%) en los recién nacidos sometidos a colocación percutánea de un catéter venoso central ($n = 19$) sin analgesia, mientras que se mantenía sin cambios en los recién nacidos que recibían morfina intravenosa antes del procedimiento³².

Sin embargo, la evidencia reciente parece refutar la eficacia de la morfina durante el dolor agudo en los recién nacidos pretérmino. Un estudio observacional en recién nacidos pretérmino ventilados no demostró cambios significativos en las cifras plasmáticas de noradrenalina, el índice del tono vagal o los reflejos de retirada flexores (filamentos de Von Frey) antes, a los 20 min o a los 60 min después de la administración de la primera dosis postoperatoria de morfina (0,1 mg/kg)³³. Más recientemente, un ECA ciego, que comparaba los efectos de las perfusiones de morfina o placebo en recién nacidos pretérmino ventilados, no demostró efectos analgésicos de la morfina durante la aspiración del tubo endotraqueal según 3 herramientas de valoración del dolor diferentes (puntuaciones PIPP, *neonatal infant pain scale* y valoración global del dolor por la enfermera en la cabecera del niño empleando la *visual analog scale*)¹⁵. En nuestro ECA doble ciego, con el dolor agudo medido con la escala DAN y la puntuación PIPP durante las punciones del talón realizadas antes, al cabo de 2-3 h y de 20-28 h de una dosis de ataque de morfina (0,1 mg/kg) o de placebo, seguida de la perfusión continua de morfina o de placebo, en recién nacidos pretérmino ventilados, no se demostraron efectos analgésicos de la morfina. Además, las cifras plasmáticas de morfina no se correlacionaron con las respuestas al dolor medidas con la escala DAN o con la escala PIPP. Aunque las puntuaciones del dolor tendían a ser más bajas en T_2 y T_3 en comparación con T_1 , la interacción entre el dolor en los 3 momentos y el grupo de tratamiento no resultó estadísticamente significativa, ni con la escala DAN ni con la PIPP, lo que indica que el patrón de los cambios de las puntuaciones del dolor durante los 3 períodos fue el mismo para los niños que recibían placebo y para los que recibían morfina. Además, los valores de p no signifi-

ficativos para el análisis entre grupos de las puntuaciones las escalas DAN y PIPP indican que las disminuciones de las puntuaciones del dolor durante los 3 períodos no eran diferentes en los niños con y sin morfina. Este estudio tenía potencia para detectar una diferencia clínicamente relevante de 2 puntos entre los grupos con morfina y con placebo; esta diferencia esperada era superior a la tendencia observada. En pacientes adultos, una reducción del 30% del rango en una escala de dolor representa una diferencia clínicamente importante, lo que corresponde a una percepción del paciente de reducción del dolor. Definir la eficacia analgésica en términos de diferencias clínicamente importantes más que un cambio detectable mínimo puede ser más adecuado para juzgar tratamientos efectivos para el dolor agudo³⁴. Estos datos acumulados plantean cuestiones sobre la eficacia analgésica de la morfina para el dolor agudo que se deriva de procedimientos invasivos en el recién nacido pretérmino.

El efecto analgésico relativamente inadecuado de la morfina durante el período neonatal ya se ha encontrado en estudios animales. De hecho, la analgesia de la morfina se ha estudiado en ratas recién nacidas expuestas a dolor mecánico³⁵, térmico o inflamatorio^{36,37} debido a las similitudes del sistema del dolor de los recién nacidos roedores y humanos³⁸. En los cachorros recién nacidos de ratas, la eficacia de la analgesia de la morfina aumenta 40 veces con la edad desde el día 3 posnatal (P) hasta el P₁₄, como demuestra una prueba de retirada de la extremidad del dolor térmico³⁹. Las posibles explicaciones de la falta de efecto analgésico de la morfina en los recién nacidos pretérmino pueden ser la inmadurez de los receptores opiáceos (disminución de la concentración de receptores o de la afinidad de éstos) en los recién nacidos^{28,40,41}. Por otro lado, el metabolismo de la morfina en el hígado inmaduro, con una menor producción de M6G (morfina-6-glucurónido, que tiene una potencia analgésica 20 veces superior que la morfina⁴²) y un aumento de la producción de M3G (morfina-3-glucurónido, que antagoniza los efectos analgésicos de la morfina y del M6G⁴³), pueden explicar los efectos menores de la morfina en los recién nacidos pretérmino. Los recién nacidos producen ambos glucurónidos menos que los niños mayores⁴⁴. Los recién nacidos pretérmino (26-34 semanas de gestación) a los que se les administran dosis únicas²⁹ o perfusión continua³⁰ de morfina, consiguen alcanzar concentraciones plasmáticas superiores de M3G que de M6G. La menor producción de M6G puede explicar por qué fueron necesarias concentraciones plasmáticas elevadas de morfina no alterada en un estudio para producir sedación y analgesia adecuadas en recién nacidos pretérmino y a término⁴⁵. En cachorros de ratas, los agonistas opiáceos kappa produjeron una analgesia consistente en la prueba nociceptiva del golpe de la cola, mientras que los receptores opiáceos μ no mostraron un efecto detectable hasta P12, lo que corresponde con la expresión de receptores μ durante el desarrollo⁴⁶. El dolor agudo puede causar además un desapareamiento de los receptores opiáceos⁴⁷, lo que podría explicar la relativa falta de efectos de la morfina en los recién nacidos pretérmino expuestos a dolor agudo por procedimientos.

Este estudio puede tener menos potencia de la pretendida durante su diseño porque la DE de las puntuaciones del dolor medias valoradas con la escala DAN fue 4,0

en lugar de 2,2, valor empleado en los cálculos del tamaño de la muestra. La DE que nosotros utilizamos para la estimación del tamaño de la muestra se basó en una muestra previa pequeña, por lo que su IC del 95% fue amplio (1,6-3,5). De hecho, sólo se pueden obtener cálculos del tamaño de la muestra muy exactos para estudios basados en datos previos extensos, pero a menudo es difícil en estudios exploratorios⁴⁸. Aunque esta pérdida de potencia es una limitación, vale la pena destacar que la valoración del dolor con otra escala, la puntuación PIPP, dio exactamente los mismos resultados.

Los niños que están en la UCIN son sometidos de forma repetida a procedimientos dolorosos y pueden presentar dolor o estrés crónico por la propia atención intensiva y por diversos cuadros médicos asociados con inflamación. Los analgésicos opiáceos se han empleado cada vez más para reducir el dolor y el estrés en recién nacidos en las UCIN. Sin embargo, la evidencia actual no apoya el empleo rutinario de la perfusión de morfina para *todos* los recién nacidos pretérmino ventilados^{14,15}. La perfusión de morfina en esta población debe limitarse a la presencia de dolor mantenido grave o situaciones clínicas en las que ofrece beneficios clínicos a corto plazo. De acuerdo con nuestros resultados, concluimos que la morfina no proporciona una analgesia adecuada para los recién nacidos pretérmino ventilados de menos de 33 semanas de edad gestacional que están expuestos a dolor agudo derivado de procedimientos múltiples, como punciones del talón. Estas conclusiones no se aplican al dolor grave continuado y no deben suponer la reducción del tratamiento analgésico de los recién nacidos pretérmino ventilados con dolor intenso, que suponen un grupo de alto riesgo de inestabilidad fisiológica y de efectos a largo plazo del dolor. De hecho, la administración de una perfusión continua de morfina a los recién nacidos pretérmino no elimina la necesidad de otras pautas analgésicas (p. ej., sucrosa) que son efectivas frente al dolor agudo por procedimientos.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen y reconocen las contribuciones de los médicos, enfermeras, farmacéuticos, ecografistas, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas de las instituciones participantes, y dan las gracias a los padres que dieron su consentimiento para este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, Anand KJ. A cross-sectional survey of pain and pharmacological in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain*. 1997; 13:308-12.
- Simons SH, Van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, Van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1058-64.
- Giannakouloupoulos X, Teixeira J, Fisk N, Glover V. Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr Res*. 1999;45:494-9.
- 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.
- Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields, and the effects of contralateral stimulation. *Pain*. 1994;56:95-101.
- Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics*. 1999;104(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/1/e13
- Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*. 2002;288:857-61.
- Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000;77:69-82.
- Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics*. 1996;98:925-30.
- Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997;345:599-603.
- Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:173-80.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery, Canadian Pediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000;105:454-61.
- Moustogiannis AN, Raju TN, Rooney T, McCulloch KM. Intravenous morphine attenuates pain induces changes in skin blood flow in newborn infants. *Neurol Res*. 1996;18:440-4.
- Anand KJS, Hall RW, Desai NS, et al. Effects of pre-emptive morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN. *Trial. Lancet*. 2004; 363:1673-82.
- 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;290:2419-27.
- MacGregor R, Evans D, Sugden D, Gausson T, Levene M. Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F40-3.
- Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial: Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:331-8.
- Scott CS, Riggs KW, Ling EW, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr*. 1999;135:423-9.
- Prechtl HFR. The neurological examination of the full term newborn infant. En: Prechtl HFR, editor. *Clinics in Developmental Medicine*. 2nd rev ed. London: Heinemann; 1977.
- Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lencien R, Olivier-Martin M. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants [in French]. *Arch Pediatr*. 1997;4:623-8.
- Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y. Analgesic effects of breast feeding in term neonates: randomized controlled trial. *BMJ*. 2003;326:13.
- Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the Premature Infant Pain Profile in the clinical setting. *Clin J Pain*. 1999;15:297-303.
- Bouwmeester NJ, Hop WC, Van Dijk M, Anand KJ, Van Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med*. 2003;29:2099-15.
- Bouwmeester NJ, Hop WC, Van Dijk M, Anand KJ, Van den Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med*. 2003;29:2009-15.
- Bouwmeester NJ, Anand KJ, Van Dijk M, Hop WC, Bomsma F, Tibboel D. Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 Years: a double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth*. 2001;87:390-9.
- Wood CM, Rushforth JA, Hartley R, Dean H, Wild J, Levene MI. Randomised double blind trial of morphine versus

- diamorphine for sedation of preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 1998;79:F34-9.
28. Kart I, Christrup LL, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 2: clinical use. *Paediatr Anaesth*. 1997; 7:93-101.
29. Bhat R, Abu-Harb M, Chari G, Gulati A. Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J Pediatr*. 1992;120:795-9.
30. Hartley R, Green M, Quinn M, Levene MI. Pharmacokinetics of morphine infusion in premature neonates. *Arch Dis Child*. 1993;69:55-8.
31. McCulloch KM, Ji SA, Raju TN. Skin blood flow changes during routine nursery procedures. *Early Hum Dev*. 1995; 41:147-56.
32. Franck LS, Boyce WT, Gregory GA, Jemerin J, Levine J, Miaskowski C. Plasma norepinephrine levels, vagal tone index, and flexor reflex threshold in premature neonates receiving intravenous morphine during the postoperative period: a pilot study. *Clin J Pain*. 2000;16:95-104.
33. Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. *Acad Emerg Med*. 2003;10:1128-30.
34. Marsh D, Dickenson A, Hatch D, Fitzgerald M. Epidural opioid analgesia in infants rats, I: mechanical and heat responses. *Pain*. 1999;82:23-32.
35. Abbott FV, Guy ER. Effects of morphine, pentobarbital and amphetamine on formalin-induced behaviours in infant rats: sedation versus specific suppression of pain. *Pain*. 1995;62:303-12.
36. McLaughlin CR, Lichtman AH, Fanselow MS, Cramer CP. Tonic nociception in neonatal rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1990;36:859-62.
37. Narsinghani U, Anand KJS. Developmental neurobiology of pain in neonatal rats. *Lab Anim (NY)*. 2000;29:27-39.
38. Giordano J, Barr GA. Morphine- and ketocyclazocine-induced analgesia in the developing rat: differences due to type of noxious stimulus and body topography. *Brain Res*. 1987;429:247-53.
39. Rahman W, Dashwood MR, Fitzgerald M, Aynsley-Green A, Dickenson AH. Postnatal development of multiple opioid receptors in the spinal cord and development of spinal morphine analgesia. *Brain Res Dev Brain Res*. 1998;108: 239-54.
40. Kinney HC, Ottoson CK, White WF. Three-dimensional distribution of ³H-naloxone binding to opiate receptors in the human fetal and infant brainstem. *J Comp Neurol*. 1990;291:55-78.
41. Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N, Slevin M. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34:130-8.
42. Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide: a potent antagonist of morphine analgesia. *Life Sci*. 1990; 47:579-85.
43. Choonara IA, McKay P, Hain R, Rane A. Morphine metabolism in children. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28:599-604.
44. Chay PC, Duffy BJ, Walker JS. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;51:334-42.
45. Barr GA, Paredes W, Erickson KL, Zukin RS. κ -Opioid receptor-mediated analgesia in the developing rat. *Brain Res*. 1986;394:145-52.
46. Liu JG, Rovngi CR, Garg S, Anand KJS. Hyperalgesia in young rats associated with opioid receptor desensitization in the forebrain. *Eur J Pharmacol*. En prensa.
47. Bacchetti P. Peer review of statistics in medical research: the other problem. *BMJ*. 2002;324:1271-3.