

Papel de los opiáceos endógenos en la mediación de la disminución del dolor por la glucosa oral en los neonatos

Maria Gradin, RN, BScN, y Jens Schollin, MD, PhD

OBJETIVO: Está claramente demostrado que las soluciones dulces administradas antes de una intervención dolorosa pueden disminuir el dolor en los neonatos. Carecemos de una explicación totalmente aceptada de este efecto, aunque uno de los mecanismos sugeridos es la activación de los opiáceos endógenos. El objetivo de este estudio fue observar si la administración de un antagonista opiáceo reduce el efecto de la glucosa oral en la punción del talón en neonatos a término, y conocer mejor el mecanismo subyacente.

DISEÑO: Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con una escala de calificación del dolor neonatal validada.

PARTICIPANTES: La muestra del ensayo constó de 30 neonatos a término a quienes se realizó una punción del talón, asignados aleatoriamente a uno de los grupos siguientes: grupo I, clorhidrato de naloxona (antagonista opiáceo) 0,01 mg/kg intravenosos (i.v.) antes de la administración oral de 1 ml de glucosa 30%, y grupo II, la misma cantidad de placebo (suero fisiológico) i.v. antes de la glucosa oral.

MEDICIONES DEL RESULTADO: El comportamiento relacionado con el dolor durante la toma de muestra sanguínea se midió con el Premature Infant Pain Profile (PIPP). También se registró el tiempo de llanto y la frecuencia cardíaca.

RESULTADOS: Los 2 grupos no difirieron significativamente en la puntuación PIPP durante la punción del talón ($p = 0,97$).

La mediana del tiempo de llanto durante los primeros 3 min fue de 14 s (límites, 0-174) en el grupo naloxona y de 105 s (límites, 0-175) en el grupo placebo ($p = 0,096$).

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a la frecuencia cardíaca.

CONCLUSIÓN: La administración de un antagonista opiáceo no disminuye el efecto analgésico de la glucosa oral administrada antes de la toma de muestra sanguínea.

Una serie de estudios bien realizados ha demostrado que la administración oral de soluciones dulces muy concentradas antes de la intervención puede reducir el dolor en los neonatos a quienes se practica una punción del talón, una punción venosa u otros procedimientos cutáneos dolorosos¹⁻⁷. Las soluciones dulces utilizadas con mayor frecuencia son las de sacarosa y glucosa, que son eficaces y fáciles de utilizar y carecen de efectos secundarios demostrados. El empleo de soluciones orales dulces para tratar el dolor neonatal en el marco clínico está generalizado y se recomienda en las pautas tanto nacionales como internacionales^{8,9}. No hay una explicación totalmente aceptada de una disminución del dolor tras la administración de soluciones dulces, aunque uno de los mecanismos sugeridos es la activación de los opiáceos endógenos¹⁰. El hecho de que los hijos de madres que recibieron metadona durante el embarazo no se calmen tras la administración de una solución dulce¹¹ y que el efecto analgésico en un modelo de rata pueda revertirse por los antagonistas opiáceos¹² apoyan esta posibilidad.

Los antagonistas opiáceos contrarrestan los efectos de los opiáceos al fijarse a sus receptores. La naloxona es un antagonista competitivo y parece ser eficaz en los 3 tipos de receptores opiáceos. Carece de actividad agonista propia. La acción de la naloxona es evidente al cabo de 2 min tras su administración intravenosa (i.v.) La duración del efecto de la naloxona es de 1-2 h, aunque depende de la dosis y la vía de administración¹³.

El objetivo de este estudio fue aclarar el mecanismo subyacente al efecto de disminución del dolor de la glucosa oral, tratando de determinar si la administración de un antagonista opiáceo reduce el efecto de la glucosa oral en la punción del talón en los neonatos a término.

MÉTODOS

Participantes

Este estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, incluyó a los neonatos a término tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Örebro University Hospital durante el período de octubre de 2002 a marzo de 2004. El comité de ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los neonatos antes de su participación en el ensayo. Fueron elegibles para la participación los neonatos a término en los primeros 10 días de vida,

Department of Pediatrics, Örebro University Hospital, Örebro, Suecia.

portadores de un catéter venoso periférico para el tratamiento de una sospecha de infección, que habían recibido antibióticos durante 3 días y/o tenían una proteína C reactiva (PCR) < 30, y fueron considerados clínicamente estables por el neonatólogo asistencial. Los recién nacidos no fueron elegibles para el estudio si recibían cuidados intensivos o analgésicos o si presentaban síntomas neurológicos. Según los datos de un estudio anterior⁴, una diferencia media de 3 en la puntuación del Premature Infant Pain Profile (PIPP), una desviación estándar aproximadamente de 2,5, un valor de $p < 0,05$ y una muestra cercana a 25 recién nacidos por grupo tendrían una potencia del 80% para detectar una diferencia. Para reducir al mínimo el número de sujetos incluidos en el estudio, por razones éticas, se planificó un análisis parcial tras la asignación aleatoria de 30 recién nacidos.

A su inclusión en el estudio, los recién nacidos fueron asignados a recibir clorhidrato de naloxona (Narcanti®, Bristol-Myers Squibb, Bromma, Suecia) 0,01 mg/kg i.v. o la misma cantidad de placebo (suero fisiológico) antes de la administración oral de 1 ml de glucosa al 30%, previa a la toma de muestra sanguínea. La dosis de Narcanti es la recomendada para la reversión completa del efecto opiáceo en los neonatos¹⁵. Un ayudante, que no intervino en el estudio, realizó la aleatorización en bloques, y las asignaciones al tratamiento se introdujeron en sobres sellados idénticos, marcados únicamente por un número.

Todas las tomas de muestras sanguíneas del estudio se realizaron por razones clínicas, y los neonatos sólo pudieron ser incluidos en una ocasión.

Procedimiento

Dos enfermeras de investigación expertas, entrenadas para este proyecto, realizaron el procedimiento de la toma de muestra sanguínea de forma normalizada. El recién nacido se colocó en una mesa de procedimientos en una sala de observación tranquila, colocando una sonda de oximetría de pulso (Datex Ohmeda 3800, Helsinki, Finlandia) en el pie del neonato. Tanto el recién nacido como el oxímetro de pulso fueron filmados durante el período de estudio con 2 cámaras (Panasonic Digital Video Camera NV-DS15, Panasonic Svenska AB, Estocolmo, Suecia) y las películas se mezclaron en una cinta. Un ayudante, que no participó en el estudio, abrió el sobre numerado que contenía el tratamiento asignado y preparó la inyección. La enfermera de investigación inyectó la solución asignada y esperó unos 2 min para garantizar el efecto de Narcanti. Se instiló 1 ml de glucosa al 30% en la boca del recién nacido, sin distinción de grupos, y al cabo de otros 2 min se realizó la punción del talón con una lanceta (Microtainer Brand Safety Flow Lancet, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, Estados Unidos). Tras la toma de la cantidad suficiente de sangre, se aplicó una tirita, y el neonato permaneció en la mesa de procedimientos durante 3 min. Si fue necesario realizar más de una punción para obtener la cantidad correcta de sangre, el segundo intento se realizó tras finalizar la recogida de datos.

Mediciones del resultado

Un observador experto (M.G.), que desconocía la asignación a los grupos de estudio, analizó las cintas de vídeo. El llanto se midió continuamente durante la toma de muestra sanguínea como presencia de vocalización audible de molestia. También se midió la latencia y la duración del primer llanto. Asimismo se midió la respuesta al dolor mediante la aplicación del Premature Infants Pain Profile (PIPP) durante los primeros 30 s tras la punción cutánea. El PIPP es una escala compuesta por 7 indicadores que puntúa la presencia de acción facial (fruncimiento de las cejas, cierre de los ojos y fruncimiento nasolabial), los cambios en la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno, así como 2 indicadores contextuales del dolor, la edad gestacional y el comportamiento del recién nacido.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS para Windows. La significación en las comparaciones de la puntuación PIPP y el tiempo de llanto entre los grupos fue evaluada por el test de la U de Mann-Whitney. Se utilizó el test de la t de Student para valorar las diferencias de la puntuación PIPP y la frecuencia cardíaca. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1. Características de los neonatos incluidos en el estudio (mediana y límites)

	Naloxona (n = 15)	Placebo (n = 15)
Edad gestacional (semanas)	39,8 (38,0-41,7)	41,3 (38,9-42,3)
Edad posnatal (días)	5 (3-10)	5 (3-7)
Peso (g)	3.715 (2.040-4.685)	4.130 (3.260-5.360)
Puntuación de Apgar a los 5 min	10 (8-10)	9,5 (5-10)
Sexo, número de niñas (%)	8 (53)	6 (40)
Parto vaginal (n)	10	12
Experiencia de 5-9 procedimientos de toma de muestras de sangre (n)	11	12
Tiempo desde la última toma (min)	32,5 (5-60)	25 (10-90)

TABLA 2. Puntuaciones PIPP y variables del llanto en los grupos de naloxona y placebo

	Naloxona	Placebo	p
Mediana de la puntuación PIPP (límites)	7 (1-11)	5 (2-12)	0,97
Media de la puntuación PIPP (IC del 95%)	6,6 (4,9-8,2)	6,7 (4,6-8,7)	0,94
Mediana de latencia del primer llanto, s (límites)	2 (1-6)	2 (1-3)	0,101
Mediana de la duración del primer llanto, s (límites)	3 (1-10)	4 (1-12)	0,379
Mediana de llanto durante los primeros 3 min, s (límites)	14 (0-174)	105 (0-175)	0,096

PIPP: Premature Infant Pain Profile; IC: intervalo de confianza.

RESULTADOS

Tras la asignación aleatoria de 30 recién nacidos, un estadístico independiente del equipo de investigación efectuó un análisis parcial. El análisis se realizó con una modificación del criterio del valor de p a 0,029 para cumplir con un grado total de significación de 0,05¹⁴. El tiempo de llanto en el grupo placebo fue sustancialmente mayor que en el grupo de naloxona ($p = 0,096$ con el test de la U de Mann-Whitney; $p = 0,028$ con el test de la t de Student). Como este hallazgo fue contrario a la hipótesis establecida *a priori* y no hubo diferencias en la puntuación PIPP entre los 2 grupos ($p = 0,94$), finalizó la inclusión de los pacientes.

Treinta y cinco recién nacidos cumplieron los criterios de selección durante este período de estudio. Los padres de 5 de los 35 neonatos rehusaron proporcionar su consentimiento. Ningún recién nacido fue excluido tras la asignación aleatoria. Faltaron datos de 2 neonatos, uno de la puntuación PIPP y otro del final del procedimiento, debido a diversos fallos del instrumental. Estos recién nacidos fueron excluidos de ese análisis en particular, pero se incluyeron en los análisis que no implicaban la variable omitida. En la tabla 1 se presentan las características de los recién nacidos estudiados. No hubo diferencias sustanciales respecto a estas características entre los 2 grupos.

En la tabla 2 se muestran las medianas y las medias de grupo de las variables puntuación PIPP y llanto. No hubo diferencias estadísticamente significativas de la puntuación PIPP entre el grupo de naloxona y el grupo placebo durante la punción del talón. El análisis de la la-

tencia del primer llanto no mostró diferencias entre el grupo de naloxona y el grupo placebo. La duración del primer llanto no difirió entre los grupos. La mediana del tiempo de llanto durante los primeros 3 min fue de 14 s en el grupo de naloxona y de 105 s en el grupo placebo. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

La media de la frecuencia cardíaca en el grupo de naloxona fue de 126 antes de la prueba, 128 durante la prueba y 130 inmediatamente después de ella. Las cifras correspondientes en el grupo placebo fueron 121, 113 y 118. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos.

No se observaron efectos adversos en participante alguno.

DISCUSIÓN

Según nuestros datos, éste es el primer estudio que aborda la cuestión de si la administración de un antagonista opiáceo reduce el efecto analgésico de una solución dulce por vía oral antes de la toma de muestra sanguínea en el neonato. Los resultados demostraron que la inyección i.v. previa del antagonista opiáceo clorhidrato de naloxona no disminuye el efecto de disminución del dolor de la glucosa oral.

Este hallazgo es contrario a los resultados de un estudio efectuado en ratas, que sugiere que el efecto calmante de la sacarosa está mediado por la liberación de opiáceos endógenos¹². No obstante, en un estudio publicado hace poco, Taddio et al no encontraron una diferencia significativa en la concentración sérica de β -endorfinas en recién nacidos pretérmino antes y después de una sola dosis de sacarosa¹⁵. Otro estudio no observó una tolerancia similar a la opiáceo al administrar repetidamente glucosa a dosis antiálgicas a neonatos¹⁶. Estos hallazgos apoyarían nuestros resultados y se opondrían a un mecanismo mediado por opiáceos endógenos en el efecto de las soluciones dulces.

Es posible que la falta de diferencias en la reacción al dolor entre los grupos de estudio se deba al empleo de una dosis inadecuada, subterapéutica, de clorhidrato de naloxona. Ello nos parece poco probable, porque la dosis utilizada es la recomendada oficialmente para reducir el efecto opiáceo en esta población¹³. Otra posible explicación de la falta de diferencias sería que la solución dulce provoque la activación de un grupo de opiáceos endógenos que no pueden ser revertidos por la naloxona. El tamaño de la muestra también podría explicar el resultado. No obstante, el análisis parcial demostró la muy escasa probabilidad de detectar una diferencia significativa en el PIPP de mantener la inclusión, además de observar una tendencia a la mayor duración del llanto en el grupo placebo respecto al grupo de naloxona, resultado opuesto a la hipótesis establecida *a priori*.

La tendencia a una latencia significativamente menor del primer llanto y a la mayor duración del llanto en el grupo placebo causa una cierta confusión. Una posible explicación sería que la naloxona tuviera un efecto calmante, reductor del llanto pero no del dolor. Sin embargo, no hay pruebas ni estudios que lo demuestren, lo que hace improbable esta explicación. Otra explicación podría radicar en las diferencias halladas entre los grupos de recién nacidos, cuyo llanto estuviera causado por razones distintas al dolor (p. ej., hambre o pañales sucios).

La alteración del tiempo de llanto y de la puntuación del dolor apoya esta teoría.

Se ha estudiado la posibilidad de que el clorhidrato de naloxona ejerza un efecto agonista. Contamos con muchas evidencias farmacológicas de que la naloxona es un antagonista opiáceo puro que carece de las características agonistas de otros antagonistas narcóticos. En ausencia de opiáceos, la naloxona prácticamente no muestra actividad farmacológica¹³. Sin embargo, algunos estudios sugieren lo contrario, ya que pequeñas dosis de naloxona produjeron efectos analgésicos en algunos grupos de personas adultas¹⁷ y de ratas¹⁸. Si la naloxona a pequeñas dosis tiene un efecto agonista en los neonatos, podría ser un factor de confusión sobre nuestros resultados. Esta explicación parece improbable porque utilizamos una dosis adecuada de naloxona y no hubo diferencias en la puntuación del dolor.

La glucosa oral ha demostrado claramente un efecto de disminución del dolor en los neonatos.

Sin embargo, la cuestión de los mecanismos subyacentes a este efecto sigue sin resolverse. Se ha defendido la intervención de otros mecanismos, aparte de los opiáceos endógenos, en este efecto analgésico de las soluciones dulces. La activación del centro del placer del cerebro, incluida la liberación de dopamina, es una explicación plausible. Otras posibilidades son los sistemas endógenos inhibidores del dolor, en los que no intervienen opiáceos, o el comportamiento básico relacionado con la alimentación. Hasta ahora, ningún estudio ha abordado estos temas.

CONCLUSIÓN

Observamos que la inyección i.v. de un antagonista opiáceo no disminuye el efecto analgésico de la glucosa oral administrada a continuación y antes de la toma de muestra sanguínea en los neonatos.

AGRADECIMIENTOS

La Capiro Research Foundation, la Samariten Foundation, el Research Committee del County of Örebro, la Foundation for Medical Research del Örebro University Hospital y la Research Unit del Örebro University Hospital financiaron este estudio. Damos las gracias a las enfermeras ayudantes, Ewy Conradsson y Kerstin Sonesson-Svensson, por su excelente ayuda en la realización del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures (Cochrane Review). En: The Cochrane Library. Chichester. John Wiley & Sons; 2004.
2. Carbajal R, Chauvet X, Coudere S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ*. 1999;319:1393-7.
3. Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics*. 2002;110:389-93.
4. Eriksson M, Gradin M, Schollin J. Oral glucose and venipuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev*. 1999;55:211-8.
5. Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Scollin J. Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. *Pediatrics*. 1997;86:217-20.

6. Johnston CC, Stremler R, Horton L, Friedman A. Effect of repeated doses of sucrose during heel stick procedure in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1999;75:160-6.
7. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr*. 1997;86:217-20.
8. Larsson BA, Gradin M, Lind V, Selander B. Swedish guidelines for prevention and treatment of pain in the newborn infant [in Swedish]. *Lakartidningen*. 2002;99:1946-9.
9. Anand KJ, International Evidence-Based Group of Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:173-80.
10. Blass EM, Shah A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses*. 1995;20:29-35.
11. Blass EM, Ciaramitaro V. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monogr Soc Res Child Dev*. 1994;59:1-81.
12. Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav*. 1987;26:483-9.
13. Läkemedelsindustriföreningen. FASS: Förteckning Över Humanläkemedel 2003 [Swedish Drug Information]. Stockholm: Läkemedelsindustriföreningen; 2003.
14. Pocock S. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons; 1983.
15. Taddio A, Shah P, Katz J. β -Endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1071-4.
16. Eriksson M, Finnström O. Can daily repeated doses of orally administered glucose induce tolerance when given for neonatal pain? *Acta Paediatr*. 2004;93:246-9.
17. Levine J, Gordon N, Fields H. Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in postoperative pain. *Nature*. 1979;278:740-1.
18. Woolf C. Analgesia and hyperalgesia produced in the rat by intrathecal naloxone. *Brain Res*. 1980;189:593-7.