

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE DOS ESTRATEGIAS  
ANALGÉSICAS POSTOPERATORIAS EN NEONATOS**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA  
DRA. LAURA MÉNDEZ VERA**

**TUTOR  
DR. RAÚL VILLEGAS SILVA**

**MÉXICO D.F.**

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

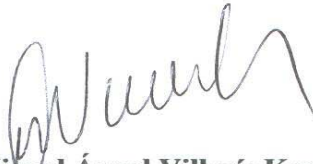
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACION DE LA TESIS



**Dr. Raúl Villegas Silva**  
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



**Dr. Miguel Ángel Villasís Kever**  
Director de Educación e Investigación en Salud



**Dra. Virginia Gordillo Álvarez**  
Profesor del curso de anestesiología pediátrica



**Dra. Olivia Madrigal Muñiz**  
Profesor del curso de especialización en neonatología



**Dr. José Vicente Estrada Flores**  
Profesor del curso de especialización en neonatología

---

## **DEDICATORIA**

Quiero dedicarle este trabajo:

A Dios que ha estado conmigo en cada momento de la vida.

A mis padres y hermanos por su cariño, paciencia, comprensión y apoyo.

A mis profesores por guiarme en el camino para la adquisición de conocimientos y por enseñarme la parte humana de la medicina.

A mis amigos que estuvieron presentes en la alegría y adversidad.

A mis pacientes y sus familias por ser el impulso para continuar con el aprendizaje de la medicina.

**¡Mil gracias!**

Laura Méndez Vera

# ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
• Universo y muestra	12
• Diseño del estudio	12
• Criterios de inclusión	12
• Criterios de exclusión	13
• Criterios de eliminación	13
• Descripción general del estudio	13
•	
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES	14
TAMAÑO DE LA MUESTRA	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	26
ANEXOS	29

## RESUMEN

Méndez L, Villegas R. Frecuencia de efectos adversos de dos estrategias analgésicas postoperatorias en neonatos.

## ANTECEDENTES

El tratamiento del dolor postoperatorio neonatal puede evitar consecuencias significativas fisiológicas o psicológicas para toda la vida. Para el control del dolor postoperatorio existen diversas opciones terapéuticas, como opioides y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Se han publicado estudios en los cuales se ha usado ketorolaco y buprenorfina en neonatos para el manejo del dolor con eficacia y baja frecuencia de efectos adversos. Dichos estudios han incluido un número pequeño de pacientes por lo que aún no se han emitido recomendaciones para el uso de estos medicamentos en la etapa neonatal. En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (UCIN HP CMNSXXI IMSS) se utiliza de forma rutinaria buprenorfina y/o ketorolaco para el manejo del dolor postoperatorio.

Por lo anterior, se consideró necesaria la evaluación de la frecuencia de efectos adversos presentada en nuestra población, asociado al uso de buprenorfina o ketorolaco con la finalidad de obtener un enfoque en cuanto a la eficacia y seguridad de dichos medicamentos.

## OBJETIVO

Describir los efectos adversos asociados al uso de ketorolaco o buprenorfina durante el período postoperatorio en neonatos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en el periodo comprendido del 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007. Participaron los neonatos ingresados en la UCIN HP CMNSXXI IMSS, quienes cumplieron los criterios de inclusión. Se revisaron sus expedientes clínicos en búsqueda del reporte de efectos adversos asociados al uso de ketorolaco o buprenorfina en el período postoperatorio. Los medicamentos anestésicos utilizados durante la cirugía fueron incluidos como variables de confusión para el tiempo de intubación endotraqueal. Esta información se registró en la hoja de recolección de datos. Posteriormente se hizo el análisis estadístico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión y las variables cualitativas con proporciones. Para comparar variables cualitativas se utilizó prueba exacta de Fisher y para variables cuantitativas se usó U de Mann Whitney. Se hizo análisis estratificado de las variables de confusión.

## RESULTADOS.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de ketorolaco y buprenorfina en relación a las variables demográficas, diagnósticas y frecuencia de efectos adversos. El 10% y 4.4% de los pacientes del grupo de buprenorfina y ketorolaco presentaron efectos adversos respectivamente. El efecto adverso reportado para el grupo de buprenorfina fue bradipnea y para el de ketorolaco fue oliguria (1%) e hipotensión (1%). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de dolor entre grupos, pero clínicamente sí existe importancia debido a que en el grupo de ketorolaco 4 pacientes (9%) tuvieron dolor y hubo necesidad de aplicar dosis adicionales del mismo analgésico sin superar la dosis analgésica terapéutica. Es conveniente realizar estudios prospectivos en los cuales se evalúe de forma objetiva el dolor postoperatorio para determinar la frecuencia del mismo durante el uso de ketorolaco o buprenorfina, debido a que en este estudio solo se incluyen los reportes en el expediente clínico pero se desconoce la forma de evaluación del dolor. La duración de la intubación endotraqueal fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron buprenorfina 72.60 h ( $\pm$  36.32) contra los del grupo de ketorolaco 19.11 h ( $\pm$  21.38) ( $p < 0.001$ ). De las variables de confusión solo el fentanyl parece influir en el tiempo de intubación endotraqueal prolongando la estancia en la ventilación mecánica, sin existir diferencia en el grupo de ketorolaco y buprenorfina.

## CONCLUSIONES

La frecuencia de efectos adversos por el uso de ketorolaco fue del 4.4% en los neonatos estudiados y para el grupo de buprenorfina fue de 10%. El efecto adverso asociado a buprenorfina en este estudio fue bradipnea y el grupo de ketorolaco oliguria e hipotensión. En el segundo caso la oliguria e hipotensión parece estar asociada a deshidratación por lo cual es necesario controlar esta variable de confusión en nuevos estudios para determinar con más claridad la asociación entre oliguria e hipotensión y la administración de ketorolaco.

Es necesario realizar estudios prospectivos para controlar adecuadamente los factores confusores y determinar con fidelidad la frecuencia de efectos adversos por el uso de ketorolaco o buprenorfina.

El ketorolaco se asocia a un menor tiempo de intubación endotraqueal en comparación a buprenorfina.

No se observaron diferencias estadísticas en la eficacia analgésica de ketorolaco y buprenorfina pero sí existe importancia clínica para la presencia de dolor en el grupo de ketorolaco, lo cual sugiere que se podría ser necesario incrementar la dosis analgésica dentro del rango terapéutico recomendado. Es conveniente realizar estudios prospectivos para determinar la eficacia analgésica de ketorolaco y buprenorfina utilizando una misma escala de medición del dolor neonatal.

## ANTECEDENTES

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular actual o potencial, es subjetivo y se aprende a través de experiencias relacionadas con lesiones. <sup>(1-4)</sup>

El dolor agudo no tratado, el recurrente, o el crónico relacionado con la enfermedad o con la atención médica, puede tener consecuencias significativas fisiológicas o psicológicas para toda la vida. <sup>(4-13)</sup>

La analgesia (alivio de la percepción del dolor sin producción intencional de un estado de sedación) postoperatoria se puede alcanzar con el uso de manejo farmacológico principalmente, además de terapia física, estimulación nerviosa transcutánea, etc. <sup>(14)</sup>

La intervención farmacológica incluye medicamentos opioides, no opioides, anestésicos locales, y drogas adyuvantes. El tratamiento ideal para el dolor provee alivio completo del dolor sin interferencia con la vida diaria del niño, o técnicas de medicación con pocos efectos adversos. Los opioides son la base del tratamiento del dolor postoperatorio moderado a severo en neonatos. Sus principales efectos adversos son la depresión respiratoria, náusea, vómito, prurito, retención urinaria y enlentecimiento de la función gastrointestinal, dependiendo de la dosis, pero también pueden ocurrir con dosis terapéuticas. Las dosis frecuentemente se dan en bolos, pero en pacientes con dolor más intenso se benefician de una infusión continua de analgésico. En diversos estudios se ha observado que se requieren menores cantidades de analgésico opioide en los neonatos que en los niños mayores. <sup>(7,15-23)</sup>

El uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede disminuir la cantidad de opioides requeridos para control del dolor. <sup>(10, 24, 25)</sup>

Los opioides más frecuentemente usados en neonatos son morfina y fentanyl, pero existen otros analgésicos de acción mixta como buprenorfina y nalbufina que se han utilizado con éxito en el control del dolor postoperatorio y han demostrado seguridad en niños. La buprenorfina tiene un menor efecto depresor respiratorio que la morfina y es efectiva para el manejo de pacientes pediátricos críticamente enfermos sin repercusión hemodinámica. <sup>(26,27)</sup>

Otro grupo de fármacos útiles en la analgesia postoperatoria en neonatos son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos como paracetamol, ibuprofeno, ketorolaco, etc. La desventaja de ellos es que la mayoría existe solo en presentación vía oral para su administración y esto dificulta su uso en el postoperatorio inmediato. Uno de los fármacos disponibles para administración intravenosa es el ketorolaco que ha sido utilizado con éxito y con mínimos efectos adversos en grupos de pacientes neonatos.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (UCIN del HP CMNSSXI) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se utiliza con regularidad buprenorfina o ketorolaco para el manejo del dolor postoperatorio. A continuación se hace un resumen de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos medicamentos.

## BUPRENORFINA

La buprenorfina es un opioide semisintético lipófilo, derivado de la tebaína, agonista parcial de los receptores morfinicos  $\mu$  y antagonista de los receptores kappa. Posee una actividad analgésica 25 a 50 veces superior que la morfina, efectos analgésicos más prolongados y menos efectos adversos que la morfina. No se suprimen con facilidad sus efectos con naloxona. El inicio de efecto aparece más rápido con buprenorfina que con otros agonistas opioides con pico de acción después de 100 minutos en comparación con 150 minutos para otros agonistas opioides. La vida media de la disociación de sus receptores es de 166 minutos. Por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 5 minutos. El fármaco se metaboliza parcialmente por N-desalquilación y conjugación. Se elimina principalmente por vía fecal, recuperándose en las heces aproximadamente el 70% de la dosis administrada. Un 20% se elimina por vía renal en forma de conjugados. La vida media de eliminación es de 2 a 6 horas, con dosis para analgesia. <sup>(28-30)</sup> La dosis de buprenorfina recomendada en niños es de 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en infusión IV y de 15-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  sublingual y puede ser repetida cada 6 horas si es necesario <sup>(6,7)</sup>. En la mayoría de los pacientes se consigue un control satisfactorio del dolor administrando el fármaco cada ocho horas. <sup>(31)</sup>

La depuración de buprenorfina es de 32.63 h /ng/ml con una concentración máxima de 5.47 ng/ml. La buprenorfina se metaboliza por N-dealquilación a norbuprenorfina y glucoronización. La vía de la dealquilación es mediada por la isoenzima citocromo P-450 3A4. La buprenorfina es el metabolito activo que posteriormente se metaboliza por glucoronización. La eliminación es de 30% en la orina y 69% por heces durante 11 días después de la dosis. Se excreta como buprenorfina o norbuprenorfina. En la orina la mayor parte de la buprenorfina y norbuprenorfina se excreta conjugada. Tiene una vida media de eliminación en plasma de 37 horas. Se debe de ajustar la dosis en pacientes con enfermedad hepática. No requiere ajuste de acuerdo a la función renal. Se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida a buprenorfina.

La buprenorfina tiene un amplio margen terapéutico y las experiencias clínicas han demostrado que es posible administrar dosis muy superiores a las recomendadas sin que se produzcan efectos indeseables. Existe el reporte de un estudio que incluyó a 12 recién nacidos prematuros de 27 a 32 semanas de gestación a quienes se les dieron dosis de carga a 3mcg/kg de peso de buprenorfina seguido por una infusión intravenosa de 0.72mcg/kg/h, observando su estado estable con 4.3mcg  $\pm$  2.6mg/ml, depuración de buprenorfina de 0.23  $\pm$  0.07 h/Kg, y vida media de eliminación de 20  $\pm$  1.8 h y volumen de distribución de 6.2  $\pm$  2.11 ml/kg, se tuvo buen efecto analgésico, y algunos presentaron disminución de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica, aunque sin deterioro clínico. <sup>(32-35)</sup>

Los efectos adversos más frecuentes son:

Depresión respiratoria 5%.

Depresión de sistema nervioso central 30%.

Dependencia por administración crónica

Eventos de hepatitis citolítica



Reacciones alérgicas: exantema, urticaria, prurito, broncoespasmo, edema angioneurótico y choque anafiláctico.

Otros: hipotensión (4%), constipación (8%), diarrea (5%), náusea (5%), vómito (7.5%), rinitis (9.7), edema (12.6%).<sup>(36)</sup>

## KETOROLACO

El ketorolaco trometamina es un potente un analgésico, antipirético antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Su uso es por vía oral, intramuscular e intravenosa. Se recomienda su utilización por corto tiempo (5 o menos días), en dolor moderado a intenso, incluyendo el postoperatorio. Se utiliza en diversos tipos de procedimientos quirúrgicos, como la cirugía cardíaca en adultos y niños.<sup>(37-40)</sup>

Se contraindica en hipersensibilidad a ketorolaco, o a cualquier componente, en pacientes con pólipos nasales, angioedema, reacciones de broncoespasmo a aspirina, derivados del ácido fenilacético o AINE, enfermedad ulcerosa péptica activa, hemorragia o perforación gastrointestinal reciente, insuficiencia renal avanzada, hemorragia cerebrovascular, hemostasia incompleta, diátesis hemorrágica, uso de otro AINE

Las reacciones adversas más frecuentes son:

Cardiovasculares: edema (4%)

Sistema nervioso central: somnolencia (6%), mareo (7%), cefalea, insomnio, euforia, alucinaciones, malestar general (<1%), depresión respiratoria

Dermatológica: púrpura, urticaria.

Gastrointestinales: dispepsia (12%), náuseas (12%), diarrea (7%), dolor gastrointestinal, úlcera péptica, melena, hemorragia rectal, estreñimiento (<1%).

Genitourinarias: aumento de la frecuencia urinaria

Hematológicas: inhibe la agregación plaquetaria, puede prolongar el tiempo de sangría

Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas

Locales: dolor en el sitio de inyección intramuscular (2%)

Oculares: visión borrosa

Renales: oliguria, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda (rara). Se produce por inhibición de la ciclooxigenasa y subsecuente disminución de la formación de prostaglandinas lo que causa vasoconstricción de la arteriola renal aferente y disminuye el flujo sanguíneo renal<sup>(37-40)</sup>

Respiratorias: disnea y sibilancias.

Diversas: anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad.

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis de prostaglandina por disminución de la actividad de la enzima ciclooxigenasa.

Farmacodinamia:

Inicio de acción: oral 30 a 60 minutos, intramuscular o intravenoso alrededor de 30 minutos

Efecto máximo; oral 1.5 a 4 horas, IM, o IV de 1 a 2 horas.

Duración 4-6 horas

Farmacocinética:

Absorción: Se absorbe bien vía oral, vía intramuscular es rápida y completa,

Distribución: cruza la placenta, pasa a la leche materna, mala penetración en LCR sigue el modelo de dos compartimentos. El volumen de distribución en adultos es de 0.11 a 0.33 L/kg (media de 0.18 L/kg).

Se une en un 99% a proteínas

Tiene metabolismo hepático por hidroxilación y conjugación glucurónica. En niños de 4 a 8 años el volumen de distribución y la depuración en plasma fueron dos veces más altos que en adultos, pero la vida media terminal fue similar.

La biodisponibilidad oral e intramuscular fue de 100%.

La vida media terminal en niños de 4 a 8 años es de alrededor de 6 horas: límite de 3.5 a 10 horas. En adultos la vida media es de alrededor de 5 horas límites 4-19. En pacientes con diálisis renal la vida media es de 14h con límites de 8-40h.

El tiempo en que se alcanza la concentración sérica máxima es de 45 minutos vía oral, 30-45 minutos intramuscular y 1-3 minutos intravenosa.

Eliminación renal, un 58 a 61% de la dosis se excreta como fármaco sin modificar.

Dosis: en niños se recomienda no exceder las dosis recomendada para el adulto. Se reportó un estudio (Munuksela, 1992) en el cual se aplicó ketorolaco intravenoso a niños entre dos y 18 años de edad estableciendo como dosis media necesaria 0.4mg/kg de peso /dosis. Otro estudio (Buck, 1994) de la experiencia clínica con ketorolaco en 112 niños de 6 meses a 19 años de edad (media de 9 años) describió dosis usuales IV de sostén de 0.5mg/kg cada 6 horas (dosis media : 0.52 mg/kg, límites de 0.17 a 1mg/kg). En niños mayores de 16 años y adultos menores de 65 años, se recomienda el uso intravenoso o intramuscular de ketorolaco a dosis de 15mg cada 6 horas , con dosis máxima de 60 mg /d; y oral de 10mg/kg cada 6 horas con dosis máxima de 40mg/día.

Se ha reportado eficacia y seguridad con el uso de ketorolaco en neonatos, aunque es escaso el número de pacientes incluidos en dichos trabajos. En uno estudio se evaluó la eficacia y seguridad de ketorolaco en 18 neonatos prematuros con respiración espontánea y enfermedad pulmonar crónica, para el control del dolor posquirúrgico y en procedimientos invasivos. Se administró una dosis de ketorolaco de 1mg/kg/dosis. Se alcanzó control del dolor con dicha dosis en 94.4% de los neonatos. Ninguno de los neonatos tuvo complicaciones hemorrágicas, renales, o hepáticas previas y posteriores al tratamiento. No se reportan hemorragias sistémica o en el sitio de inyección. Se concluyó que el ketorolaco es una alternativa a los opioides, particularmente en neonatos, sobretodo con la finalidad de evitar la depresión respiratoria. <sup>(37-40)</sup>

La administración intravenosa en bolo debe de realizarse cuando menos en 15 segundos, con una concentración máxima de 15mg/ml, y en niños durante 1-5 minutos intravenoso.

La administración intramuscular debe ser lenta y profunda en el músculo, dilución mínima de 60mg/ml.

Se debe de vigilar durante su administración signos de dolor, y posteriormente BUN, creatinina sérica, enzimas hepáticas, pérdida oculta de sangre, análisis de orina, gasto urinario.

Una dosis de 30 mg de ketorolaco proporciona analgesia comparable a 12 mg de morfina, o 100 mg de meperidina. El ketorolaco puede tener un efecto de ahorro de opioides. <sup>(37, 40-42)</sup>

Una ventaja del uso de ketorolaco en comparación con opioides es la extubación endotraqueal más rápida y por consiguiente disminuye la estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos. <sup>(40, 43)</sup>

La sobredosis causa diarrea, palidez, vómitos y dificultad respiratoria.

La presentación del ketorolaco inyectable es como trometamina (Toradol): 15mg/ml (1ml); 30 mg /ml (1,2 ml). Contiene 10 % de alcohol. <sup>(40)</sup>

Existen reportes en la literatura de estudios retrospectivos en los cuales se menciona la seguridad de ketorolaco en neonatos y lactantes después de cirugía cardíaca. Participaron en el estudio 53 niños menores de 6 meses de edad, 21%(11) fueron menores de 1 mes de edad. El tratamiento con ketorolaco se inició dentro de las 24 a 72 horas después de la cirugía y se administró cada 6 horas. <sup>(38,44)</sup>

Se cuenta con ensayos clínicos controlados en los que se comparó buprenorfina y ketorolaco en el manejo de analgesia postoperatoria en niños críticamente enfermos observando analgesia similar con ambos medicamentos. <sup>(45,46)</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

### **PREGUNTA GENERAL**

- ¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos que se presentan al utilizar ketorolaco o buprenorfina en el periodo postoperatorio en neonatos?

### **PREGUNTAS ESPECÍFICAS**

- ¿Cuál es el tiempo de intubación endotraqueal en neonatos al usar buprenorfina o ketorolaco en el período postoperatorio?
- ¿Cuál es la frecuencia de insuficiencia renal como efecto adverso secundario al uso de ketorolaco durante el período postoperatorio en neonatos?
- ¿Cuál es la frecuencia de insuficiencia hepática como efecto adverso secundario al uso de buprenorfina o de ketorolaco durante el período postoperatorio en neonatos?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir la frecuencia de efectos adversos asociados al uso de ketorolaco o buprenorfina durante el periodo postoperatorio en neonatos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir el tiempo de intubación endotraqueal en neonatos que recibieron ketorolaco o buprenorfina en el período postoperatorio
- Describir la frecuencia de insuficiencia renal como efecto adverso secundario al uso de ketorolaco durante el período postoperatorio en neonatos
- Describir la frecuencia de insuficiencia hepática como efecto adverso secundario al uso de ketorolaco o buprenorfina durante el período postoperatorio en neonatos

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento óptimo del dolor es una meta muy importante después de un procedimiento quirúrgico para evitar consecuencias fisiológicas y psicológicas en los pacientes a corto y largo plazo.

Las opciones de analgesia en el postoperatorio inmediato son múltiples y dependen de varios factores, entre los que se encuentran: el tipo de cirugía, condiciones del paciente antes del evento quirúrgico y las necesidades de apoyo ventilatorio después de la misma, entre otros muchos factores. En los neonatos se han utilizado diversos medicamentos para el manejo del dolor postoperatorio, principalmente opioides como la morfina y fentanyl. Otros analgésicos usados son los antiinflamatorios no esteroideos que han demostrado eficacia en neonatos. En la UCIN de CMN SXXI se utiliza de forma cotidiana buprenorfina o ketorolaco en el periodo postquirúrgico por lo que fue de interés describir si las estrategias analgésicas usadas actualmente son seguras.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Universo y muestra:**

- Universo: neonatos operados
- Muestra: neonatos que ingresaron a la UCIN HP CMN SXXI IMSS del 1º de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007
- Muestreo: no probabilístico por conveniencia

### **Diseño del estudio:**

Descriptivo, observacional, retrolectivo

### **Criterios de inclusión:**

- Paciente con edad postnatal de 0 a 28 días en el momento de la cirugía, nacimiento de término.
- Paciente a quien se les realizó alguna de las siguientes cirugías:
  - Cirugía de abdomen: laparotomía exploradora (en atresia intestinal, exploración de vías biliares, derivaciones intestinales, resección de tumores, pancreatoclectomía, lisis de bridas y gastrostomía.
  - Cirugía de región genitourinaria y anal (anoplastia, descenso sagital posterior y nefrectomía).
  - Cirugía para colocación de derivación ventriculogaleal o ventriculoperitoneal, plastia lumbar y plastia de cráneo.
  - Traqueostomía
  - Glosopexia
- Paciente quien se manejó con intubación endotraqueal para la realización de la cirugía como máximo una hora antes del evento quirúrgico.
- Paciente a quien no se le intubó para la cirugía debido a que solo se le aplicó anestesia local para el procedimiento quirúrgico (anoplastia).
- Paciente que recibió ketorolaco o buprenorfina posterior a la cirugía con inicio de la administración en las primeras 24 horas posquirúrgicas como medicación única.
- Aquellos que contaron con reporte de cuenta de plaquetas, determinación de nivel de ALT( alanino-aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), BD (bilirrubina directa), BUN (nitrógeno sérico ureico) y creatinina dentro de los 5 días posteriores al inicio de tratamiento con ketorolaco o buprenorfina.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que presentaron en el transoperatorio o postoperatorio inmediato complicaciones que obligaron a mantener asistencia mecánica a la ventilación (infección, deterioro hemodinámico, deterioro neurológico)
- Pacientes que por el tipo de patología motivo de ingreso, requirieron apoyo ventilatorio prolongado (Ej. hernia diafragmática congénita, gastrosquisis).
- Paciente que en el período postoperatorio recibió analgésicos diferentes a buprenorfina o ketorolaco

- Paciente quien recibió medicamentos hepatotóxicos o nefrotóxicos (amikacina)
- Paciente con disminución del estado de alerta previo a la cirugía de acuerdo a lo referido en el expediente clínico (evaluado por somnolencia, depresión respiratoria)
- Pacientes con exantema, convulsiones, hemorragia, enfermedad pulmonar, oliguria, hipotensión, náusea o vómito, hemorragia en cualquier sitio, previo a la administración de ketorolaco o buprenorfina.

#### **Criterios de eliminación**

- Paciente que requirió el uso de sedación con benzodicepinas durante los primeros 5 días postoperatorios.
- Paciente con expediente que no contenía la información para el llenado de la hoja de recolección de datos

#### **Descripción general del estudio.**

1. Se seleccionaron los pacientes que reunieron los criterios de ingreso al estudio.
2. Se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes, colectando la información: demográfica (sexo, edad extrauterina, edad gestacional, peso), tipo de cirugía, medicamentos usados en anestesia, dosis de los mismos, inicio de analgesia postoperatoria; dosis del analgésico, intervalo de tiempo entre dosis y número de días de utilización. .
3. Dependiendo del fármaco usado en la analgesia postoperatoria se dividió a los pacientes en dos grupos: uno de Ketorolaco y otro de Buprenorfina.
4. Se anotaron los exámenes paraclínicos previos a la cirugía y los exámenes de laboratorio de control durante los primeros 5 días de postoperatorio ( nivel de AST, ALT, DB, BUN, creatinina y cuenta de plaquetas)
5. Se investigó la necesidad de aplicación de dosis extraordinarias de analgésico a las programadas inicialmente
6. Se registró el tiempo de asistencia a la ventilación que se tuvo después de la cirugía
7. El registro de los datos se hizo por la tesista tomando los datos del expediente clínico. Se hizo una base de datos elaborada para SPSS 12.
8. Con estos datos se realizó el análisis estadístico con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, con proporciones para variables nominales, prueba exacta de Fisher para comparación entre grupos con variables nominales, y U de Mann Whitney para comparar grupos con variables continuas. Se hizo análisis estratificado de las variables de confusión.



## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

### VARIABLES Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES		
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Analgésico	Tipo de analgésico utilizado en el periodo postoperatorio	Cualitativa nominal 1= Buprenorfina 2 = Ketorolaco

VARIABLES DEPENDIENTES		
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Tiempo de intubación traqueal posterior a la cirugía	Duración de la intubación traqueal posterior a la cirugía	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo en horas</li> </ul>
Depresión respiratoria	Depresión del centro respiratorio manifestada por bradipnea o apnea. Bradipnea: frecuencia respiratoria menor a 40 respiraciones por minuto Apnea: ausencia de esfuerzo respiratorio durante 20 segundos, o menos tiempo pero acompañado de frecuencia cardíaca menor a 100 latidos por minuto.	Cualitativa nominal 1 = Si presentó depresión respiratoria 2= No presentó depresión respiratoria
Dolor	Necesidad de utilizar dosis extraordinarias de analgésico en relación a las programadas inicialmente Necesidad de cambiar el tipo de analgésico Presencia de dolor referido en el expediente clínico por el personal medico	Cualitativa nominal 1= Si. Por cualquiera de las definiciones 2= No
Convulsiones	Presencia de convulsiones referidas en el expediente clínico	Cualitativa nominal 1= Si presentó convulsiones 2= No presentó convulsiones
Hipotensión arterial	Disminución de la presión arterial media (PAM) por debajo de dos desviaciones estándar de la media de acuerdo a edad postconcepcional en semanas: 37-39 semanas: PAM menor de 38 mmHg 40-42 semanas: PAM menor de 40 mmHg 43-45 semanas: PAM menor de 42 mmHg 46 semanas: PAM menor de 45 mmHg	Cualitativa nominal 1= Si presentó hipotensión 2= No presentó hipotensión
Hemorragia	Salida de sangre de los vasos sanguíneos por cualquier sitio: tubo digestivo,	Cualitativa nominal 1 = Si presentó hemorragia 2 = No presentó hemorragia

	vías urinarias, vías respiratorias, petequias, sistema nervioso central, etc.	
Aumento de Aspartatoaminotransferasa (AST)	Valor sérico de AST por arriba de 2 desviaciones estándar (DE) de la media (mayor a 100U/L)	Cualitativa nominal 1= Si tuvo aumento de AST 2= No tuvo aumento de AST
Aumento de alalinoaminotransferasa (ALT)	Valor sérico de ALT por arriba de 2 DE de la media (mayor a 45U/L)	Cualitativa nominal 1= Si tuvo aumento de ALT 2= No tuvo aumento de ALT
Aumento de bilirrubina directa	Bilirrubina directa sérica mayor de 2mg / dL	Cualitativa nominal 1= Si tuvo aumento de bilirrubina directa 2= No tuvo aumento de bilirrubina directa
Plaquetopenia	Menos de 100,000 plaquetas por ml	Cualitativa nominal 1= Si tuvo plaquetopenia 2= No tuvo plaquetopenia
Aumento de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)	BUN por arriba de lo normal para la edad: 1-2 semanas de vida: mayor a 26mg/dL 3-4 semanas de vida: mayor a 32 mg/dL	Cualitativa nominal 1= Si tuvo aumento de BUN 2= No tuvo aumento de BUN
Aumento de creatinina	Creatinina elevada: 0-7 días de vida: creatinina mayor a 1.5 mg/dL 8-14 días de vida: creatinina mayor a 1mg/dL 15-28 días: creatinina mayor a 0.9 mg/dL	Cualitativa nominal 1= Si tuvo aumento de la creatinina 2= No tuvo aumento de la creatinina
Oliguria	Gasto urinario menor a un mililitro por kilogramo por hora en 24 horas	Cualitativa nominal 1= Si presentó oliguria 2= No presentó oliguria
Vómito	Presencia de vómito referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal 1= Si presentó vómito 2= No presentó vómito
Exantema	Presencia de lesiones maculares o papulares en la piel referidas en el expediente clínico.	Cualitativa nominal 1= Si presentó exantema 2 = No presentó exantema

<b>VARIABLES DE CONFUSIÓN</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Tasa de fentanyl	Cantidad de fentanyl usado	Cuantitativa continua

	durante la cirugía en mcg/Kg/h	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de fentanyl en mcg/Kg/h</li> </ul>
Dosis de metamizol	Cantidad de metamizol usado durante la cirugía en mg/Kg/dosis	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis en mg/Kg/dosis</li> </ul>
Dosis de propofol	Cantidad de propofol usado durante la cirugía en mg/Kg/dosis	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis en mg/Kg/dosis</li> </ul>
Dosis de isoflurano o sevorano	Cantidad de isoflurano o sevorano en volúmenes por ciento	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis en volúmenes %</li> </ul>
Dosis de midazolam	Cantidad de midazolam usado durante la cirugía en mcg/Kg/dosis	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de midazolam en mcg/Kg/dosis</li> </ul>
Dosis de ketamina	Cantidad de ketamina usado durante la cirugía, en mcg/Kg/dosis	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis de ketamina en mcg/Kg/do</li> </ul>
Dosis de vecuronio	Cantidad de vecuronio usado durante la cirugía	Cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis en mcg/Kg/dosis</li> </ul>

VARIABLES	DESCRIPCIÓN
<b>DEMOGRÁFICAS</b>	
Peso	En kilogramos
Edad extrauterina	0 a 28 días de vida
Sexo	Femenino y masculino
Edad gestacional	37 a 46 semanas de gestación
Tipo de cirugía	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cirugía de abdomen: laparotomía exploradora (en atresia intestinal, exploración de vías biliares, derivaciones intestinales, resección de tumores, pancreatomectomía, lisis de bridas, gastrostomía).</li> <li>Cirugía de región genitourinaria y anal (anoplastia, descenso sagital posterior, nefrectomía).</li> <li>Cirugía para colocación de derivación ventriculosubgaleal o ventriculoperitoneal, plastia lumbar, plastia de cráneo.</li> <li>Traqueostomía</li> <li>Glosopexia</li> </ul>

### Tamaño de la muestra

No se calculó debido a que se trata de un estudio descriptivo.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, con proporciones para variables nominales, prueba exacta de Fisher para comparación entre grupos con variables nominales, y U de Mann Whitney para comparar grupos con variables continuas. Se realizó análisis estratificado para las variables de confusión.

## RESULTADOS

Los datos de este estudio se obtuvieron del expediente clínico de cada paciente en forma retrospectiva, en el período comprendido del 1º de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007. En ese período se operaron 196 pacientes; de los cuales se excluyeron 30 por haber recibido buprenorfina y ketorolaco de forma secuencial; 50 por haber sido sometidos a toracotomía, cierre de pared abdominal por defectos congénitos de la misma. Se eliminaron 18 pacientes por haber recibido sedación en el periodo postoperatorio y 44 por expediente incompleto.

Es este proyecto participaron 54 pacientes que reunieron los criterios de selección, 24 hombres y 30 mujeres. Se dividieron en dos grupos: 10 recibieron buprenorfina y 44 ketorolaco, de acuerdo al tipo de analgésico que recibieron en el período postoperatorio. El número de pacientes que recibió ketorolaco fue mayor debido a la preferencia del médico tratante para indicar dicha analgesia. La media de edad extrauterina fue de 6 días ( $\pm 6$ ). La edad gestacional media fue de 39 semanas ( $\pm 1.3$ ) y el peso promedio de 2.7 kg ( $\pm 0.52$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en relación a la edad extrauterina, peso y edad gestacional. (Tabla 1)

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEONATOS QUE RECIBIERON ANALGESIA POSTOPERATORIA

	BUPRENORFINA n=10 Frecuencia (%)	KETOROLACO n=44 Frecuencia (%)	p <sup>∞</sup>
Sexo			0.089
Masculino	7(70.0)	17(38.6)	
Femenino	3(30.0)	27(61.4)	
Edad extrauterina(días)			0.213
0-7	5(50.0)	32(72.7)	
8-14	4 (40.0)	7 (15.9)	
15-21	0 (0.0)	5(11.4)	
22-28	1(10.0)	0(0.0)	
Peso (Kg)			0.518
1.9 - 2.5	4(40.0)	15(34.0)	
2.501 – 2.9	0(0.0)	15(34.0)	
>3 kg	6(60.0)	14(32.0)	
Edad gestacional (semanas)			0.332
37- 38	5 (50.0)	17(38.7)	
39- 40	4 (40.0)	23 (52.3)	
41- 43	1 (10.0)	4 (9.0)	

<sup>∞</sup>p< 0.05 es significativa

Las cirugías realizadas fueron ileostomía debido a enterocolitis, anastomosis duodenal por atresia duodenal, anastomosis yeyunoileal por atresia intestinal, anoplastia en pacientes con malformación anorrectal baja, descenso sagital posterior en malformación anorrectal alta, glosopexia en un paciente con secuencia Pierre Robin, plastia abdominal en casos de evisceración, gastrostomía en pacientes con atresia esofágica, traqueostomía en secuencia

de Pierre Robin, derivación ventriculoperitoneal en pacientes con malformación de Chiari tipo II, nefrectomía por hidronefrosis, colostomía en malformación anorrectal alta, pancreatomectomía debido a nesidioblastosis, resección de quiste de ovario, plastia lumbar en mielomeningocele, plastia craneal por encefalocele. Los diagnósticos más frecuentes en el grupo de la buprenorfina fueron gastrostomía, nefrectomía y colostomía. En el grupo de ketorolaco la cirugía más frecuente fue colostomía, seguido por descenso sagital posterior y anoplastia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al diagnóstico entre ambas estrategias analgésicas. (Tabla 2).

Tabla 2. DIAGNÓSTICOS DE LOS NEONATOS QUE RECIBIERON ANALGESIA POSTOPERATORIA

DIAGNOSTICO	BUPRENORFINA n=10 Frecuencia (%)	KETOROLACO n=44 Frecuencia (%)	p <sup>∞</sup>
Total	10	44	0.380
Colostomía	2(20.0)	9(0.20)	
Descenso sagital posterior	0(0)	7(15.9)	
Anoplastia	0(0)	6(13.6)	
Anastomosis yeyunoileal	1(10.0)	4(9.0)	
Derivación ventriculoperitoneal	1(10.0)	4(9)	
Anastomosis duodenal	0(0)	3(6.8)	
Gastrostomía	2(20.0)	2 (4.5)	
Ileostomía	0(0)	1(2.2)	
Glosopexia	0(0)	1(2.2)	
Plastia abdominal (evisceración)	1(10.0)	1(2.2)	
Traqueostomía	0 (0)	1 (2.2)	
Nefrectomía	2(20.0)	1 (2.2)	
Pancreatomectomía	0(0)	1(2.2)	
Resección de quiste de ovario	0(0)	1(2.2)	
Plastia craneal	1(10.0)	1(2.2)	
Plastia lumbar	0(0)	1(2.2)	

<sup>∞</sup> p<0.05 es significativa

La frecuencia de efectos adversos fue de 1 (10%) en el grupo de buprenorfina y de 2(4.4%) en el grupo de ketorolaco. Al comparar los grupos no se encontró diferencia estadística en la frecuencia de efectos adversos. (Tabla 3)

En el grupo de pacientes que recibió buprenorfina, un paciente presentó bradipnea la cual se recuperó mediante ventilación con bolsa y máscara. En el grupo de ketorolaco, un paciente presentó oliguria y otro hipotensión requiriendo manejo con líquidos, cuatro (9%) pacientes se describieron con dolor en el expediente clínico por lo cual se les aplicó una dosis extra de ketorolaco, observando adecuada respuesta. La dosis de ketorolaco aun con la aplicación de dosis extraordinarias del mismo analgésico no superó la dosis analgésica terapéutica recomendada.

Tabla 3. EFECTOS ADVERSOS ASOCIADO AL USO DE BUPRENORFINA O KETOROLACO EN NEONATOS.

EFECTO ADVERSO	BUPRENORFINA	KETOROLACO	p <sup>∞</sup>
	n=10 n (%)	n=44 n (%)	
Bradipnea	1(10.0)	0(0)	0.185
Oliguria	0(0.0)	1(2.2)	0.085
Hipotensión arterial sistémica	0(0.0)	1 (2.2)	1.000

<sup>∞</sup>p<0.05 es significativa

Se observó diferencia importante en el tiempo de intubación endotraqueal siendo más prolongado para los pacientes que recibieron buprenorfina. La mayoría de los pacientes en este grupo tuvo tiempo de intubación de 73-96 horas y los de ketorolaco 0-24 horas. La media de intubación en el grupo de buprenorfina fue de 72.6 (± 36.3) horas y para ketorolaco de 19.1 horas (± 21.3).

Tabla 4. HORAS DE INTUBACION ENDOTRAQUEAL EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON KETOROLACO O BUPRENORFINA EN EL PERIODO POSTOPERATORIO.

PARAMETRO	BUPRENORFINA Frecuencia (%)	KETOROLACO Frecuencia (%)	p <sup>∞</sup>
Numero de horas de intubación endotraqueal			0.001
0-24 h	2(20.0)	25(56.8)	
25-48 h	3 (30.0)	11(25.0)	
49-72 h	1 (10.0)	4(9.0)	
73-96 h	4(40.0)	1(2.2)	
96-120 h	1(10.0)	2(4.5)	
Promedio de horas de intubación (DE)	72.6(± 36.3)	19.1(± 21.3)	

<sup>∞</sup>P< 0.05 es significativa

La media para la dosis de ketorolaco fue de 0.49 mg/kg/dosis (± 0.01), con intervalo de tiempo entre dosis aplicadas de 7.5 h (± 0.2) y duración del tratamiento de 3.9 días (± 0.1). En el grupo de buprenorfina el promedio de la dosis fue de 0.96 mcg/kg/dosis (± 0.23), intervalo entre dosis de 6.4 horas (± 0.40) y 3.8 (± 0.3) días de uso.

Se investigó la presencia de alteraciones bioquímicas previas al inicio del tratamiento analgésico. No se encontraron diferencias entre el grupo de ketorolaco y buprenorfina. Las pruebas bioquímicas analizadas fueron nivel de AST, ALT, BD, BUN, creatinina, y plaquetas. Para el procedimiento anestésico durante la cirugía se aplicaron diversos medicamentos entre los que se encuentran fentanyl, buprenorfina, metamizol, ketorolaco, propofol, isoflurano, sevoflorano, midazolam, ketamina, y vecuronio. No hubo diferencias en las dosis de estos medicamentos administradas durante la cirugía en ambos grupos de pacientes. No se demostró asociación entre el uso de estos medicamentos con los efectos adversos

encontrados en este estudio, excepto para fentanyl el cual si estuvo asociado con el tiempo de intubación de los pacientes ( p 0.071). (Tabla 5)

Tabla 5. VARIABLES DE CONFUSION

PARAMETRO	p <sup>∞</sup>
Fentanyl	0.07
Buprenorfina	0.67
Metamizol	0.32
Ketorolaco	0.75
Propofol	0.32
Isoflorano	0.73
Sevoflorano	0.69
Midazolam	0.57
Ketamina	0.26
Vecuronio	0.13

Se identifico un grupo de 30 pacientes a quienes se les administró buprenorfina pero solo por 2 a 3 días y posteriormente ketorolaco por 2 a 3 días. En ese grupo se observó mayor frecuencia de efectos adversos en comparación con el grupo se que utilizó ketorolaco o buprenorfina como único tratamiento.

Tabla 6. PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS (HALLAZGOS SECUNDARIOS)

PARAMETRO	BUPRENORFINA KETOROLACO n=30 Frecuencia (%)
Aumento de la BD	3 (10)
Hemorragia	2(6.7)
Oliguria	1(3.3)
Vómito	1(3.3)
Hipotensión arterial sistémica	1(3.3)
Aumento de la AST	1(3.3)
Aumento de la ALT	1(3.3)
Aumento de BUN	1(3.3)

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se hizo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, con proporciones para variables nominales, prueba exacta de Fisher para comparación entre grupos con variables nominales, y U de Mann Whitney para comparar grupos con variables continuas. Se realizó análisis estratificado para las variables de confusión.



## **FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS**

Fue un estudio factible ya que la población de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI en la mayoría de los casos requirió algún procedimiento quirúrgico para el tratamiento de su enfermedad. El ketorolaco y buprenorfina se usaron de forma cotidiana en la Unidad para el control del dolor postoperatorio. Para este estudio no se solicitó carta de consentimiento informado debido a que solo se revisaron expedientes clínicos y por lo tanto, no existe riesgo para los pacientes según lo estipulado en la Declaración de Helsinki y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos. El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud con el número 2007-3603-040

## DISCUSIÓN

El tratamiento del dolor postoperatorio neonatal puede evitar consecuencias significativas fisiológicas o psicológicas para toda la vida.<sup>(4-13)</sup> Existe gran controversia en el tratamiento del dolor en el recién nacido por las dificultades reales de identificarlo por el personal, sabiendo que influyen en esto algunas características totalmente independientes del paciente como es la profesión, médico o enfermera, el género, tener o no hijos propios y otras características que parecen intrascendentes pero que fueron revisadas recientemente<sup>(47)</sup>, sin embargo las consecuencias de no tratarlo son graves. Para dicho fin se utilizan diversos analgésicos, principalmente opioides, seguidos en frecuencia por los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.<sup>(7,15-23)</sup> En la literatura se hace referencia al uso de ketorolaco y buprenorfina en neonatos para el manejo del dolor con eficacia y baja frecuencia de efectos adversos. Estos estudios han incluido un número reducido de pacientes y se han hecho con un diseño observacional.<sup>(32-35, 37-40)</sup>

En la UCIN del HP CMNSXXI, se utiliza de forma rutinaria buprenorfina y/o ketorolaco para el manejo del dolor postoperatorio. Por lo anterior, se consideró necesaria la evaluación de la frecuencia de efectos adversos y la eficacia en el control del dolor para determinar el riesgo o beneficio del uso de estos analgésicos en nuestros pacientes.

La buprenorfina ofrece la ventaja sobre la morfina de tener menor efecto depresor respiratorio y una potencia analgésica 25-50 veces mayor.<sup>(28-30)</sup> El ketorolaco brinda la ventaja de tener una presentación para aplicación intravenosa y condicionar menor riesgo de depresión respiratoria en comparación a los opioides.<sup>(37-40)</sup> Considerando lo anterior, se planteó la posibilidad de que el tiempo de intubación endotraqueal fuera más prolongando en los pacientes que recibieron buprenorfina en relación a los que recibieron ketorolaco, por lo que en este estudio se registró el tiempo de intubación para buscar las diferencias entre grupos.

No encontramos diferencia estadística entre los grupos en relación a las variables demográficas (edad, peso, sexo, edad gestacional, edad postnatal ni diagnósticos).

La mayor parte de los pacientes se incluyó en el grupo de ketorolaco. La cirugía realizada a los pacientes fue principalmente a nivel abdominal, seguida por la anorrectal. No hubo diferencia en los efectos adversos entre el grupo de ketorolaco y buprenorfina, a pesar de que existió diferencia entre el número de pacientes incluidos en cada grupo, esto debido a la preferencia de los médicos por indicar ketorolaco. Los casos de oliguria e hipotensión se asociaron a mala hidratación de los pacientes, sin alteraciones en las cifras de creatinina o BUN, lo cual sugiere que este efecto tal vez no estuvo directamente ligado al uso de ketorolaco o buprenorfina.

El 10% de los pacientes del grupo de buprenorfina presentaron bradipnea. En el grupo de ketorolaco se reportaron efectos adversos en 4.4 % de los pacientes, pero dichos efectos adversos pueden estar asociados a otros factores diferentes al uso del analgésico. En 4(9%) de los pacientes que recibieron ketorolaco se presentó dolor el cual fue tratado aplicando una dosis extra del mismo analgésico sin exceder la dosis terapéutica recomendada. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ketorolaco y buprenorfina para la presencia de dolor, pero en la práctica clínica esto tiene importancia debido a que estos pacientes pueden requerir dosis más altas de ketorolaco para alcanzar el control adecuado del dolor postoperatorio.

En los estudios reportados anteriormente en los que se utilizó ketorolaco como analgésico en neonatos no se tuvieron complicaciones hemorrágicas, renales, o hepáticas previas y posteriores al tratamiento. <sup>(37,38,40-44)</sup>. En nuestro grupo se reportó una frecuencia de 4.4% de efectos adversos que incluyeron oliguria e hipotensión teniendo como factor asociado la deshidratación. De estos efectos adversos solo la bradipnea parece estar directamente asociado al uso de buprenorfina ocupando un 10% de la población (1 paciente del grupo), lo cual es un porcentaje mayor al reportado en la literatura, pero hay que tomar en cuenta que el número de pacientes en este grupo es escaso y por lo tanto, puede existir sesgo en los resultados.

El tiempo de intubación fue más prolongado para los pacientes manejados con buprenorfina que en el grupo de ketorolaco, con una diferencia estadísticamente significativa. Esto concuerda con lo reportado en la literatura, sugiriendo la ventaja de disminuir el tiempo de intubación al usar analgésicos no esteroideos con similar eficacia analgésica. Hay que tomar en cuenta que el resultado que obtuvimos puede estar modificado a favor del ketorolaco debido a que en este grupo se incluyeron dos pacientes en los cuales solo se utilizó anestésico local para la cirugía y por lo tanto no requirieron intubación endotraqueal y asistencia la ventilación mecánica. No se cuenta con reporte en la literatura del tiempo de intubación endotraqueal en los pacientes neonatos que recibieron buprenorfina o ketorolaco, lo cual si fue determinado en el presente estudio. <sup>(37-40)</sup>.

Las dosis de analgésicos requeridas para el control del dolor postoperatorio fueron similares a las reportadas en estudios previos. Existe el reporte de un estudio que incluyó a 12 recién nacidos prematuros de 27 a 32 semanas de gestación a quienes se les dieron dosis de carga a 3mcg/kg de peso de buprenorfina seguido por una infusión intravenosa de 0.72mcg/kg/h. <sup>(32-35)</sup> En nuestros pacientes la dosis media de buprenorfina fue de 0.96 mcg/kg/dosis ( $\pm$  0.23). La dosis referida de ketorolaco en otros estudios oscila de 0.5-1mg/kg/dosis y en nuestros pacientes utilizamos 0.49mg/kg/dosis ( $\pm$  0.01) con buenos resultados. <sup>(37-40)</sup> El intervalo de aplicación entre dosis para ketorolaco fue de 7.5 h ( $\pm$  0.26) y para buprenorfina de 6.4 horas ( $\pm$  0.40) y el tiempo de uso fue de 3.9 días ( $\pm$  0.17) para ketorolaco y 3.8 días ( $\pm$  0.32) para buprenorfina.

Se encontraron factores confusores que no se habían contemplado en el protocolo del estudio como la oliguria asociada a deshidratación e hipotensión postoperatoria. El número de pacientes que se incluyó en el grupo de buprenorfina es bajo y menor en comparación al grupo de ketorolaco debido a que la mayoría de pacientes iniciaron manejo con buprenorfina por 1 a 2 días y posteriormente cambiaron el manejo por ketorolaco según la preferencia de los médicos, por lo cual no pudieron incluirse en los resultados principales. Otro factor que puede crear confusión en la diversidad de padecimientos de los pacientes incluidos en este estudio.

La frecuencia de efectos adversos encontrados en nuestros pacientes es similar al reportado en la literatura. En un análisis crítico de gran parte de los trabajos relacionados con uso de opioides en el recién nacido, se reporta que existe mayor frecuencia de problemas respiratorios, además de mayor frecuencia de hipotensión arterial, que puede estar relacionado como en nuestro trabajo lo describimos con mayor tiempo de ventilación asistida, lo que definitivamente puede provocar mayor número de complicaciones para la vía aérea, infecciones tanto pulmonares como sistémicas y con esto mayor costo de atención de estos pacientes<sup>(48)</sup>.

Existen más interrogantes con los resultados de nuestro trabajo como podría ser incrementar la dosis de ketorolaco o disminuir el intervalo de aplicación para alcanzar una mejor eficacia analgésica postoperatoria, preguntas que no se plantearon para el presente trabajo. Además es conveniente evaluar la eficacia de este y otros analgésicos más, con escalas diseñadas para neonatos, con lo que se lograría tener un parámetro más objetivo, en la evaluación del dolor. Es conveniente resaltar que la experiencia del personal que trabaja en nuestra UCIN es grande y se tratan pacientes operados con forma cotidiana. Será necesario continuar trabajando con la evaluación y tratamiento del dolor en el recién nacido así como en otras edades, para mejorar la tolerancia de los tratamientos médicos o más aún quirúrgicos en forma inmediata y las consecuencias de nuestros pacientes en desarrollo.

## CONCLUSIONES

1. La frecuencia de efectos adversos por el uso de ketorolaco fue baja (4.4%) en los neonatos estudiados.
2. La frecuencia de efectos adversos por el uso de buprenorfina fue relacionada a bradipnea (10%), lo que deberá ser corroborado en estudios prospectivos.
3. El ketorolaco se asocia a un menor tiempo de intubación endotraqueal en comparación a buprenorfina.
4. El uso de fentanyl durante la cirugía estuvo asociado al tiempo de intubación endotraqueal en ambos grupos de pacientes.
5. No se observaron diferencias en la eficacia analgésica de ketorolaco y buprenorfina.
6. Es necesario realizar estudios prospectivos para controlar adecuadamente los factores confusores y determinar con fidelidad la frecuencia de efectos adversos por ketorolaco o buprenorfina.

## REFERENCIAS

- (1) American Academy of Pediatrics. Prevention and Management of Pain and Stress in the Neonate. *Pediatrics*. 2000;105:454-461
- (2) Sturla L, Smith c, Stevens B. Valoración del dolor en lactantes y niños. *Clín Pediatr Norteam*. 2000; 3:523-555
- (3) Dinerstein A, Brundi M. El dolor en el recién nacido prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998;17:87-92
- (4) Hernández A, Vázquez E, Juárez A, Villa M, Villanueva D, Murguía T. Valoración y manejo del dolor en neonatos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004.61:164-173
- (5). Tovar M. Dolor en niños. *Colomb Med*. 2005;36 (Supl 3): 62-68
- (6)Guevara U. Bases fisiopatológicas del dolor perioperatorio. *Rev Mex Anest*. 2005;28:S179-S180
- (7) Kanwaljeet J, Anand J, Aranda J; Berde C, Buckman S, et al. Summary Proceedings From the Neonatal Pain-Control Group. *Pediatrics* 2006;117:S9-22
- (8) Lang F, Wolf C, Gold J, Lotsoff D; Philip J. Pain and pain management in newborn infants: A survey of physicians and nurses. *Pediatrics*. 1997;100:626-32
- (9)McNair C, Ballantyne M, Dionne K, Stephens D, Stevens B. Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2004;89:F537–F541
- (10)Menon G. Anand K, McIntosh N. Practical Approach to Analgesia and Sedation in the Neonatal Intensive Care Unit. *Semin perinatol*. 1998;22(5):417-424
- (11) Nandi R, Fitzgerald M. Opioid analgesia in the newborn. *Eur J Pain*. 2005;9:105-108
- (12) Pasero C. Pain relief for neonates. *AJN*. 2004;104(5);44-47
- (13) Young K. Pediatric Procedural Pain. *Ann Emerg Med*. 2005;45:160-171
- (14) Rivera R. Sedación y analgesia: una revisión. *Acta Pediátr Costarric*. 2002;16: 6-21
- (15)Bouwmeester N, Van Dijk M, Anand K. 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;87:390-399
- (16)Guevara U, Covarrubias A, Delille R, Hernández A, Carrillo R, Moyao D. Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo perioperatorio. *Cir Ciruj*. 2005;73:223-232
- (17) Ivani G, Tonetti F, Mossetti V. Update on postoperative analgesia in children. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:501-505
- (18) González de Mejía N. Postoperative multimodal analgesia. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:112-118
- (19)Maunuksela E, Korpela R, Olkkola K. Double-blind, multiple-dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain of children. *Br J Anaesth*.1988;60:48-55
- (20)Bravo M, Flores R. Buprenorfina sublingual en cirugía pediátrica. *Cir Ciruj* 1997;65:6-9
- (21) Martínez A, Delgado J, Cano M, Nuñez J, Gálvez R. Analgesia postoperatoria en el neonato. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9:317-327
- (22) Feldman D, Reich N, Foster J. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45:1525-1537

- (23) Stevens B, Gibbins S, Sturla L. Tratamiento del dolor en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Clin Pediatr Norteam*. 2000;3:673-692
- (24) American Pain Society. The Assessment and Management of Acute Pain in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2001;108:793-797
- (25) Brislin R, Rose J. Pediatric Acute Pain Management. *Anesthesiology Clin N Am*. 2005;23:789-814
- (26) Garza A, Pérez H, Chávez B, Rodríguez R, Abrego V. Empleo de la buprenorfina y la nalbufina en la analgesia postoperatoria en niños. *Rev Mex Pediatr*. 1995;62:48-50
- (27) González A, Concha M. Dolor agudo en niños. *Bol Esc Med P U Católica de Chile*. 1994;23:174-176
- (28) Roberts D, Meyer M. High-dose Buprenorphine: Perioperative Precautions and Management Strategies. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:17-25
- (29) Ouellette R. Buprenorphine and morphine efficacy in postoperative pain: a double-blind multiple-dose study. *J Clin Pharmacol* 1982;22:165-172
- (30) Bouwmeester W, Van Dijk M, Anand K, Van den Anker J, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med*. 2003;29:2009-2015
- (31). Goodman y Gilman. Las bases farmacológica de la terapéutica. Décima edición, Vol 1. Mexico. Mc Graw Hill Interamericana, 2001:610-611
- (32) Barret D, Simpson J, Rutter N, Kurihara T, Shaw P, Davis S. The pharmacokinetics and physiological effects of buprenorphine infusion in premature neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36:215-219
- (33) Khan F, Memon G, Kamal R. Effect of route of buprenorphine on recovery and postoperative analgesic requirement in paediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2002;12:786-790
- (34) Hand C, Sear J, Uppington J, Ball M, Mcquay H, Moore R. Buprenorphine disposition in patients with renal impairment: single and continuous dosing, with special reference to metabolites. *Br J Anaesth*. 1990;64:276-282
- (35) Maunuksela E, Korpela R, Olkkola K. Double-blind, multiple dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain of children. *Br J Anaesth*. 1988;60:48-55
- (36) Scott C, Riggs W, Ling E, Fitzgerald C, Hill M, et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999;135:423-429
- (37) Moffet B, Wann T, Carberry K, Mott A. Safety of ketorolac in neonates and infants after cardiac surgery. *Pediatr Anesth*. 2006;16:424-428
- (38) Moffett B, Wann T, Carberry K, Mott A. Use of ketorolac in cardiac surgical patients less than 6 months of age. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:396
- (39) Papacci P, De Francisci G, Iacobucci T, Giannantonio C, Pia de Carolis M, Zecca E, Romagnoli C. Use of intravenous ketorolac in the neonate and premature babies. *Pediatr Anesth*. 2004;14:487-492
- (40) Taketomo, Hodding, Kraus. Manual de Prescripción Pediátrica. Decima edición. Ed. Intersistemas, 2004:612-615

- (41) Carney D, Nicolette L, Ratner M, Miner D, Syracuse J. J Pediatr Surg. 2001;36:76-79
- (42) Watcha M, Jones B, Lagueruela R, Schweiger C, White P. Comparison of Ketorolac and Morphine as Adjuvants during Pediatric Surgery. Anesthesiology. 1992;76:368-372
- (43) Ranucci M, Cazzaniga A, Soro G, Isgro G, Ross R, Pavesi M. Postoperative analgesia for early extubation after cardiac surgery. A prospective, randomized trial. Minerva Anaesthesiol. 1999;65:859-865
- (44) Sánchez A. Experiencia del uso de ketorolaco en analgesia neonatal. Tesis para obtener el título de especialista en neonatología. UNAM 2001.
- (45) Lieh-Lai M, Kauffman R, Uy H, Danjin M, Simpson P. A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for postoperative analgesia in critically ill children. Crit Care Med 1999; 27:2786-2791
- (46) Maunuksele E, Kokki H, Bullingham R. Comparison of intravenous ketorolac with morphine for postoperative pain in children. Clin Pharmacol Ther. 1992;52:436-43
- (47) Cássia R, Balda X, Guinsburg R. Perception of neonatal pain. Neoreviews 2007;8:533-542
- (48) Hall W, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management? Semin Perinatol 2007; 31:289-297



**ANEXO 1**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:  
DESCRIPCIÓN DE LA FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS DE DOS ESTRATEGIAS  
ANALGÉSICAS POSTOPERATORIAS EN NEONATOS**

Llene los espacios con la información correspondiente:

Número de folio: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_  
 Afiliación: \_\_\_\_\_  
 Edad extrauterina: \_\_\_\_\_ días  
 Edad gestacional al momento de la cirugía: \_\_\_\_\_ semanas  
 Sexo: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_  
 Medicamento analgésico utilizado: buprenorfina \_\_\_\_\_ o ketorolaco \_\_\_\_\_  
 Fecha de cirugía: \_\_\_\_\_  
 Fecha de estudio: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico postquirúrgico: \_\_\_\_\_

Tiempo de intubación endotraqueal después de la cirugía: \_\_\_\_\_ horas

<b>MEDICACIÓN TRANSQUIRURGICA</b>	<b>DOSIS</b>
Tasa de fentanyl (mcg/kg/dosis)	
Dosis de buprenorfina (mcg/kg/dosis)	
Dosis de metamizol (mg/kg/dosis)	
Dosis de ketorolaco (mg/kg/dosis)	
Dosis de propofol (mg/kg/dosis)	
Dosis de isofluorano (volumenes %)	
Dosis de sevorano (volumenes %)	
Dosis de midazolam (mcg/kg/dosis)	
Dosis de ketamina (mcg/kg/dosis)	
Dosis de vecuronio (mcg/kg/dosis)	

<b>VARIABLE</b>	<b>DOSIS</b>	<b>INTERVALO DE APLICACIÓN</b>	<b>NUMERO DE DIAS DE USO</b>
<b>BUPRENORFINA</b>	mcg/kg/dosis	Horas	Días
Primer día			
Segundo día			
Tercer día			
cuarto día			
quinto día			
<b>KETOROLACO</b>	mg/kg/dosis	Horas	Días
Primer día			
Segundo día			
Tercer día			
Cuarto día			
Quinto día			

### EFFECTOS ADVERSOS DE KETOROLACO O BUPRENORFINA.

Anote el número "1" en el espacio correspondiente si el efecto adverso estuvo presente:

EFECTO ADVERSO VARIABLE	HORAS DESPUES DE LA CIRUGIA				
	24h	48h	72h	96h	120h
Oliguria (<1mL/kg/h en 24h)					
Exantema					
Apnea					
Bradipnea (< 40 respiraciones por minuto)					
Vómito					
Convulsiones					
Hipotensión arterial. PAM menor de: 37-39 sem: 38 mmHg 40-42 sem: 40 mmHg 43-45 sem: 42 mmHg 46 sem: 45 mmHg					
Hemorragia (anotar el sitio)					
Dolor					

Anote el numero "1" en el espacio correspondiente si el efecto adverso estuvo presente:

EFECTO ADVERSO VARIABLE	HORAS DESPUES DE LA CIRUGIA					
	Antes***	24h	48h	72h	96h	120h
Aumento AST: >100U/L						
Aumento ALT: >45U/L						
Aumento de bilirrubina directa: >2mg/dL						
Aumento BUN: 1-2 sem:>26mg/dL 3-4 sem: >32 mg/dL						
Aumento de creatinina 0-7 d: >1.5 mg/dL 8-14 d: > 1mg/dL 15-28 d: > 0.9 mg/dL						
Disminución de la cuenta de plaquetas <100mil/ml						

- \*\*\*Valor de la variable antes de la administración de la primera dosis del analgésico.

¿Cómo se trataron los efectos adversos?