



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**CENTRO MEDICO NACIONAL**

**DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

**COMPARACION DE LA EFICACIA ENTRE DOS FARMACOS ANALGESICOS EN RECIEN  
NACIDOS CON DOLOR AGUDO: BUPRENORFINA Y NALBUFINA.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN  
NEONATOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DR. RIOS AGUILAR JORGE ARTURO**

**ASESOR DE TESIS: DRA. CRISTINA MARIA DEL CARMEN CASTILLA CASTILLA**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA**

**HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**



México D.F.

Agosto 2013



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. Cristina María del Carmen Castilla Castilla

Profesor adjunto del curso de Neonatología de la UMAE HG CMNR

Matricula: 7432518

Cedula profesional: 3815149

Cargo: médico no familiar adscrito al servicio de Neonatología CMNR

Alumno: Jorge Arturo Ríos Aguilar

Residente de Neonatología de la UMAE HG CMNR

Matricula: 99387469

Cedula profesional: 5049194



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 24/07/2013

**DRA. CRISTINA MARIA DEL CARMEN CASTILLA CASTILLA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**COMPARACION DE LA EFICACIA ENTRE DOS FARMACOS ANALGESICOS EN RECIEN NACIDOS CON DOLOR AGUDO: BUPRENORFINA Y NALBUFINA.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-103

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

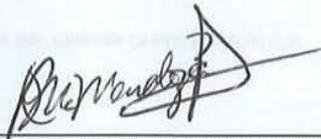
**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AUTORIZADA POR:



DRA. CAMPOS NAVARRO LUZ ARCELIA  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DRA. ROSA MARIA MENDOZA ZANELLO  
MEDICO JEFE DE SERVICIO DE NEONATOLOGIA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



DRA. CRISTINA MARIA DEL CARMEN CASTILLA CASTILLA  
ASESOR DE TESIS  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA



## INDICE GENERAL

Título.....	7
Resumen.....	8
Introducción.....	10
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Material y métodos.....	17
Criterios de selección.....	17
Metodología.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28
Anexos.....	30

**COMPARACION DE LA EFICACIA ENTRE DOS FARMACOS ANALGESICOS EN  
RECIEN NACIDOS CON DOLOR AGUDO: BUPRENORFINA Y NALBUFINA.**

## RESUMEN

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Cual fármaco es más efectivo y seguro para el tratamiento de dolor agudo en recién nacidos entre buprenorfina y Nalbufina en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital general Dr. Gaudencio González Garza.

**JUSTIFICACION:** En la unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital Dr. Gaudencio González Garza son muy frecuentes los procedimientos invasivos que ocasionan dolor al Recién Nacido, se conocen las complicaciones inmediatas y a largo plazo de el dolor en este grupo de pacientes, por lo que el manejo adecuado del dolor es una prioridad en el cuidado de nuestros pacientes en estado crítico, requerimos evaluar cuál es el más efectivo y seguro, entre buprenorfina y nalbufina.

**OBJETIVOS:** Determinar cuál de dos Fármacos Analgésicos: Buprenorfina y Nalbufina es más efectivo en el manejo de Dolor Agudo en recién nacidos  
Aplicar la escala de dolor neonatal de Susan Givens Bell

**HIPOTESIS:** La buprenorfina fármaco analgésico del grupo de los Opioides es más efectiva que nalbufina para el tratamiento de dolor agudo en Recién Nacidos.  
El dolor en recién nacidos puede ser identificado en forma rápida usando la escala de dolor neonatal de Susan Givens Bell

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** estudio prospectivo, aleatorizado, enmascarado.

**POBLACION DE ESTUDIO:** Todos los Recién Nacidos de término y Pre termino Hospitalizados en el área de Neonatología del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

**CRITERIOS DE INCLUSION:** Recién nacidos con signos de dolor y que se haya realizado cirugía reciente, o cuenten con algún dispositivo invasivo como cánula orotraqueal, sonda pleural, derivación ventriculoperitoneal o subgaleal, drenajes de cavidad abdominal o articular o que en ese momento se encontraba llevándose a cabo algún procedimiento.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:** Recién Nacidos bajo sedación o con efectos de anestesia general, que tuvieran diagnóstico de Insuficiencia renal aguda o crónica, historial de alergia o reacciones adversas a buprenorfina, nalbufina o fármacos Opioides, o haberse administrado sedación por más de 48 Hrs o uso de fármacos opioides por tiempo prolongado.

**METODOLOGIA:** identificado al paciente mediante la Escala de Evaluación de dolor Neonatal Susan Givens Bell, uno de los participantes del estudio aplicó la valoración y posteriormente se realizó la aleatorización por un medico Neonatólogo ajeno al estudio mediante la asignación a sobres cerrados que contienen un numero en su interior, todos los números pares se asignaron al grupo I de pacientes, los números Nones al grupo 2, Un segundo médico Neonatólogo ajeno al estudio realizó la intervención, administrando a los del grupo I buprenorfina en dosis de 2 microgramos por kilogramo de peso en dosis única vía intravenosa y para los del grupo 2 se administró nalbufina en dosis de 200 microgramos por kilogramo de peso dosis única vía intravenosa, se registro la hora de administración del medicamento y una hora después se aplicó nuevamente la escala de evaluación de dolor de Susan Givens bell por el mismo participante del estudio que la realizo en forma inicial, se registro en la hoja de recolección de datos la puntuación parcial de cada variable y total antes de la aplicación del medicamento y una hora después.

**RESULTADOS:** se analizaron 50 pacientes de la sala de neonatología el rango de edad fue de 10 a 28 días con promedio de 22 días de edad. Se identifico dolor más frecuentemente en procedimientos realizados a la cama del paciente, de los cuales el más identificado fue la aspiración de cánula orotraqueal 10 pacientes (20%) en segundo lugar colocación de catéter venoso central por venodisección 6 pacientes (12%) colocación de catéter percutáneo 5 pacientes (10%) laparotomía exploradora 5 pacientes (10%) procedimiento de colocación de silo y cierre de pared abdominal 3 pacientes (6%) realización de fistula sistémico pulmonar 3 pacientes (6%) realización de punción de talón 3 pacientes (6%) intubación orotraqueal 2 pacientes (4%) post operado de derivación intestinal 2 pacientes (4%) retiro de sonda pleural 2 pacientes (4%) fijación de catéter venoso central 2 pacientes (4%) y un paciente (2%) de los siguientes procedimientos: resección intestinal, plastia diafragmática, derivación ventriculoperitoneal, toracocentesis, fractura de brazo derecho, canalización de vena periférica. Se aplicó buprenorfina a 25 de los 50 pacientes (50%) y nalbufina a los otros 25 recién nacidos (50%) los cuales fueron aleatorizados como se describe en metodología.

De los 50 pacientes el 100% se determinó fueron respondedores al tratamiento farmacológico analgésico en las dosis de 2 microgramos por kilogramo de peso para buprenorfina y 200 microgramos por kilogramo de peso para nalbufina. Los recién nacidos tratados con buprenorfina obtuvieron puntuación inicial de 5 a 12 en la escala de dolor de Susan Givens Bell con un promedio de 8, una hora después de la administración del fármaco el puntaje obtenido fue de 1 a 4 con un promedio de 2.4, aquellos con puntuación más alta presentaron en promedio descenso de 6 puntos, y los de puntuación

más baja (6-4) el descenso fue de 2-3 puntos. Los recién nacidos tratados con nalbufina obtuvieron puntuación inicial de 14 a 4 con un promedio de 9.5 en la escala de Susan Givens Bell, la medición una hora después de la administración del fármaco la puntuación fue de 1 a 6, de la misma forma aquellos que presentaron puntuaciones más altas en la medición inicial tuvieron un descenso de 8 a 6 puntos, los de puntuación baja al inicio presentaron un descenso de 1 a 2 puntos. La disminución observada en la escala de dolor para buprenorfina fue de 5.8 y para el grupo de nalbufina fue de 6 puntos en promedio.

De los efectos adversos observados fueron 4 pacientes (8%) 2 presentaron pausas respiratorias (4%), 1 apnea (2%) 1 disminución en la saturación de oxígeno de 90 a 75% (2%) todos fueron del grupo de buprenorfina.

## INTRODUCCION

El dolor es definido por la IASP (*Internacional Association for the Study of Pain*) como: "una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita en tales términos" (1)

El dolor agudo puede producir inestabilidad clínica, con cambios en la frecuencia cardiaca, respiratoria, tensión arterial e intracraneal, saturación de oxígeno y complicaciones como hemorragia intraventricular, también se ha demostrado una respuesta endocrina con aumento en la secreción de glucagon y un aumento del catabolismo que pueden producir un empeoramiento clínico del recién nacido. (2)

El sistema neuronal nociceptivo ascendente esta ya desarrollado en la semana 25 postconcepcional (3) los nociceptores polimodales vehiculados por fibras C que responden a estímulos de alta intensidad de origen mecánico, térmico o químico están suficientemente desarrollados al nacer y existen conexiones débiles entre las neuronas aferentes y las del asta dorsal de la medula espinal. (4)

Las consecuencias asociadas a la percepción del dolor en los recién nacidos no son bien conocidas, se sabe que los neonatos que sufren experiencias dolorosas responden de manera diferente a los subsiguientes estímulos dolorosos (5), pudiendo afectar su maduración conductual (6), también se ha visto que el dolor intenso o prolongado aumenta la morbilidad neonatal. (7)

Algunos autores han demostrado que los estímulos dolorosos intensos alteran los ritmos del sueño y producen cambios en el comportamiento del niño (8) los efectos a largo plazo del tratamiento insuficiente del dolor no están aun bien establecidos aunque existen estudios que demuestran que los niños no tratados debidamente presentan dificultades en los procesos de aprendizaje, conducta, menor socialización, autorregulación y expresión de los sentimientos. (9)

La exposición al dolor en la unidad de cuidados intensivos neonatales es considerado el mayor estímulo de estrés para los niños y sus familias (10) el procedimiento doloroso más frecuente descrito es la aspiración de tubo endotraqueal y nasofaríngea (11) el retiro de cintas adhesivas en la piel (12) de los procedimientos dolorosos también descritos son venopunciones, cateterización o punción arterial, colocación de tubo de tórax, punción lumbar, inyecciones subcutáneas o intramusculares, y dolor post operatorio (13)

El principal problema que se plantea en el tratamiento del dolor neonatal es su valoración e identificación, los recién nacidos no pueden verbalizar que tienen dolor, por lo que es responsabilidad de los profesionales de la salud reconocerlo, a través de indicadores biológicos, fisiológicos o bioquímicos, en décadas pasadas se han realizado y validado métodos para medir el dolor en recién nacidos para uso clínico: Hummel y Dijk, 2006 (14); Dunh y Medves, 2004 (15); Van Dijk et al, 2004 (16); Stevens y Franck, 2001 (17); Franck et al, 2000 (18); Stevens et al, 2000 (19), Franck y Miaskowski, 1997 (20). El propósito de aplicar estos métodos de medición del dolor es discriminar entre si el recién nacido presenta dolor o no; algunas de las escalas combinadas para medir el dolor neonatal son:

**Tabla 1. ESCALAS DE VALORACION DEL DOLOR NEONATAL**

escala	Indicadores fisiológicos	Indicadores biológicos	edad gestacional	sedación	Ajuste a edad gestacional	Asistencia al dolor
PIPP	Frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno	Fruncimiento de ceja, aprieta los ojos, arruga surco nasolabial	28-40 sg	no	si	Procedimientos y dolor postoperatorio
CRIS	Frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno	Llanto, expresión facial, insomnio	32-36 sg	No	No	Dolor postoperatorio
NIPS	Patrón respiratorio	Expresión facial, llanto, movimiento de brazos y piernas.	28-38 sg	No	No	Procedimientos dolorosos
N-PASS	Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno	Llanto, irritabilidad, tono de extremidades	0-100 días de edad	Si	Si	Dolor agudo y sedación
NFCS	ninguno	Movimientos del grupo muscular facial	Recién nacidos de termino y pretermino	No	No	Procedimientos dolorosos
PAT	Respiración, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, presión arterial	Postura, tono, alteraciones del sueño, expresión, color, llanto	neonatos	No	No	Dolor agudo
SUN	Estado de sistema nervioso central, ventilación, frecuencia cardiaca, presión arterial	Movimientos, tono, cara	neonatos	No	No	Dolor agudo
EDIN	ninguno	Actividad facial, movimientos corporales, calidad del sueño, calidad de contacto con enfermería, consolabilidad	25-36 sg	No	No	Dolor prolongado
BPSN	Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno	Expresión facial, postura corporal, movimientos, estado de vigilia	Recién nacidos de termino y pretermino	No	No	Dolor agudo

La escala de identificación de dolor propuesta por Susan Givens Bell mide 6 signos conductuales: acción de dormir, expresión facial, actividad motora espontánea, tono global, consuelo y llanto y 4 signos fisiológicos: frecuencia cardíaca, presión arterial (sistólica) frecuencia respiratoria y cualidades y saturación de oxígeno. Todos estos parámetros son evaluados de 0 (rango de ausencia de dolor) a 2 (rango de máxima interpretación de dolor) obteniendo un intervalo de 0 a 20, así se considera la ponderación total de la escala:

- Menor de 4 No dolor
- 5 a 8 dolor moderado
- Mayor de 9 dolor intenso.

Consideramos es la escala de dolor que más se aproxima a nuestra población de recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital Dr. Gaudencio González Garza.

**(Tabla 2) ESCALA DE SUSAN GIVENS BELL**

<b>SIGNOS CONDUCTUALES</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
1. Duerme durante la hora precedente	ninguno	Duerme entre 5-10 minutos	Duerme más de 10 minutos
2. expresión facial del dolor	Marcado constantemente	Menos marcado intermitente	Calmado, relajado
3. actividad motora espontánea	Agitación incesante o ninguna actividad	Agitación moderada o la actividad disminuida	normal
4. tono global	Hipertonicidad fuerte o hipotonicidad, flácido	Hipertonicidad moderada o hipotonicidad moderada	normal
5. consuelo	Ninguno después de 2 minutos	Consuelo después de 1 minuto de esfuerzo	Consuelo dentro de un minuto
6. llanto	Llanto vigoroso	quejido	No llora ni se queja
<b>SIGNOS FISIOLÓGICOS</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
7. frecuencia cardíaca	Más 20% aumento	10-20% aumento	Dentro de lo normal
8. Presión arterial sistólica	Más 10 mmHg de aumento	10 mmHg de aumento	Dentro de lo normal
9. frecuencia respiratoria y cualidades	Apnea o taquicardia	Pausas de apnea	Dentro de lo normal
10. SO <sub>2</sub> %	Más del 10% de aumento de FIO <sub>2</sub> %	Igual o menos al 10% de aumento de la FIO <sub>2</sub> %	Ningún aumento de la FIO <sub>2</sub> %

El manejo del dolor en recién nacidos incluye medidas generales, anestésicos locales, y tratamiento farmacológico sistémico entre los más usados son los analgésicos opioides, es necesario destacar las diferencias farmacodinámicas que se producen en el recién nacido respecto a otras edades, mayor rapidez de acción de los fármacos, un efecto más elevado y un grado de tolerancia menor, estas peculiaridades son más manifiestas en recién nacidos menores de 3 meses y prematuros, entre los efectos adversos de los opioides se encuentran depresión respiratoria, sedación, convulsiones, náuseas y vómitos, retención urinaria, disminución de la motilidad intestinal, liberación de histamina y rigidez de la pared torácica. (22)

Entre los fármacos opioides se encuentra La buprenorfina como agonista parcial o total ha sido discutida en la literatura. (23)

La buprenorfina tiene una alta afinidad por el receptor  $\mu$ , baja actividad intrínseca en ensayos in vitro y presenta un efecto techo para analgesia en algunos modelos animales y en humanos para la depresión respiratoria. Trabajos más recientes han demostrado que no es adecuado caracterizar a la buprenorfina como agonista “parcial” en base a datos preclínicos o inferir un efecto techo en el contexto clínico. En varios modelos animales la buprenorfina ha demostrado producir un efecto agonista puro que depende de la intensidad del estímulo. Estudios radio-marcados en humanos han demostrado que se obtiene analgesia total con menos del 100% de ocupación de receptores opioides  $\mu$ , por eso se comporta como agonista puro.

La farmacocinética de algunos opioides en la actualidad presenta cierto riesgo para pacientes con insuficiencia renal. La buprenorfina tiene menos riesgos en insuficiencia renal. Es metabolizada en el hígado por la isoenzima CYP3A4 (también CYP2C8 parece estar involucrada) del citocromo P-450. Mediante N-desalquilación es convertida a norbuprenorfina. Además, la glucuronización es llevada a cabo por UGT1A1 y UGT2B7, y en el caso de la norbuprenorfina por UGT1A1 y UGT1A3. La norbuprenorfina es el mayor metabolito activo, actuando como agonista opioide  $\mu$  y  $\delta$ , agonista puro de nociceptina y agonista parcial  $\kappa$ . En un estudio de balance de masa, para evaluar la eliminación corporal de buprenorfina, se demostró una recuperación de metabolitos de buprenorfina marcada en orina de 30% y en materia fecal de 69%, recolectados hasta 11 días después de la administración. Casi la totalidad de la dosis eliminada fue buprenorfina, norbuprenorfina y dos metabolitos no identificados. En orina, parte de la buprenorfina se encontraba conjugada (buprenorfina 1% libre y 9,4% conjugada; norbuprenorfina, 2,7% libre y 11% conjugada). En las heces, parte de la buprenorfina y norbuprenorfina se encontraron en forma libre (buprenorfina, 33% libre y 5% conjugada; norbuprenorfina, 21% libre y 2% conjugada). Los glucurónidos formados son eliminados mayoritariamente a través de la bilis. Esta característica es altamente ventajosa sobre otros opioides (morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo, metadona), cuyas dosis deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Debido a la importante eliminación hepática, el riesgo de acumulación en pacientes con insuficiencia renal se encuentra significativamente reducido. (23)

Se esquematiza a continuación otras opciones terapéuticas basadas en evidencia en recién nacidos (24):

Tabla 3. Analgesia y anestesia usada en recién nacidos.

ANESTESICOS LOCALES	DOSIS	CONSIDERACIONES
Lidocaína – pilocaina 5%	0.5-1 g aplicada 60 min antes del procedimiento.	Reacciones locales
Lidocaína 1%	2-4 mg/kg	
ANALGESIA SISTEMICA	DOSIS EN BOLO	DOSIS EN INFUSION
morfina	50-100 mcg/kg en 60 min	10-40 mcg/kg/h
fentanilo	0.5-3 mcg/kg IV en 30 min	0.5-3 mcg/kg/h
Paracetamol	10-15 mg/kg IV en 15 min	
ANESTESICOS GENERALES		
ketamina	0.5-2 mg/kg IV	0.5-1 mg/kg/h
Tiopental	2-6 mg/kg IV	
Propofol	2.5 mg/kg	0.5-4 mg/kg/h
RELAJANTES MUSCULARES		
vecuronio	0.1 mg/kg IV	0.05-0.1 mg/kg/hr
Mivacurium	0.2-0.3 mg/kg IV	
ANESTESIA EPIDURAL		
Bupivacaina 0.08-0.1%		0.25 mg/kg/h
Ropivacaina	0.9 mg/kg	0.2 mg/kg/h
Levobupivacaina 0.25%	2.5 mg/kg	0.25-0.75 mg/kg/h

Referencia 24.

En nuestro servicio de terapia Intensiva neonatal se realizan rutinariamente numerosos y diversos procedimientos que provocan dolor al recién Nacido, además de aquellos pacientes que son sometidos a cirugías o que cuentan con algún dispositivo invasivo como sonda pleural, cirugía reciente (48 Hrs) de corazón, abdomen, extremidades, colocación de válvulas ventrículo peritoneales o subgaleales, que muestren signos de dolor, aplicar en ellos un tratamiento analgésico efectivo para disminuir el dolor y estrés, por lo que es de nuestro interés comparar la eficacia en el tratamiento del dolor Agudo entre dos fármacos analgésicos: Buprenorfina y Nalbufina, comparar su efectividad analgésica, tiempo de inicio de acción, así como efectos secundarios inmediatos indeseables.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la unidad de cuidados intensivos neonatales es importante conocer los signos que muestra el recién nacido cuando presenta dolor, físicos como fisiológicos, ya que se ha demostrado que un inadecuado manejo analgésico aumenta el estrés del paciente y la morbilidad, además de presentar alteraciones conductuales a largo plazo en los recién nacidos sobrevivientes, identificar el dolor es una obligación de todos los profesionales que tratan a un recién nacido, para administrar una analgesia adecuada, además conocer que fármaco es óptimo en el manejo de dolor agudo, y cuáles son los efectos secundarios a vigilar en estos pacientes.

Por este motivo nos planteamos el siguiente cuestionamiento:

Cual fármaco es más efectivo y seguro para el tratamiento de dolor agudo en recién nacidos entre buprenorfina y Nalbufina en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital general Dr. Gaudencio González Garza.

## **JUSTIFICACION**

En la unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital Dr. Gaudencio González Garza son muy frecuentes los procedimientos invasivos que ocasionan dolor al Recién Nacido, recientemente se ha planteado que los estímulos dolorosos intensos producen alteraciones en el ritmo del sueño y cambios en el comportamiento del niño a largo plazo.

El manejo adecuado del dolor es una prioridad en el cuidado de nuestros pacientes en estado crítico, con necesidad frecuente del uso de analgésicos del grupo de los opiodes, habiendo la necesidad de determinar cuál es el más efectivo y seguro, siendo de mayor uso en nuestro servicio buprenorfina y nalbufina,

Es de nuestro interés determinar cuál de entre dos fármacos analgésicos es más efectivo para disminuir el dolor agudo en recién nacidos, aplicando la escala de dolor de Susan Givens Bell.

## **SUJETOS, MATERIAL Y METODOS.**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Se realizo un Ensayo Clínico, aleatorizado, doble ciego.

### **POBLACION DE ESTUDIO**

Se incluyeron todos los Recién Nacidos (edad entre 0 y 28 días de vida) de término (igual o mayores de 37 semanas de Gestación o por edad corregida a semanas post concepcionales) y Pre termino (edad gestacional igual o menor de 36 semanas postconcepcionales) que se encontraban Hospitalizados en el área de Neonatología del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza en quienes se realizaron procedimientos dolorosos como cirugías, punciones venocapilares, colocación de sonda pleural, colocación de catéter venoso central por punción o venodisección, colocación de catéter de diálisis peritoneal, aspiración de secreciones, en un periodo de estudio de 3 meses

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Recién nacidos de 0 a 28 días de vida que presentaron signos de dolor y que haya realizado cirugía reciente, o cuenten con algún dispositivo invasivo como cánula orotraqueal, sonda pleural, derivación ventrículo peritoneal o subgaleal, drenajes de cavidad abdominal o articular, o que en ese momento se realizó alguna intervención invasiva a la cama del paciente como venodisección, intubación oro traqueal, drenaje de absceso, colocación de catéter de Tenkhoff, colocación de catéter central por punción.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Recién Nacidos que se encontraban bajo sedación o con efectos de anestesia general.
2. Recién Nacidos con diagnostico de Insuficiencia renal aguda o crónica.
3. Recién Nacidos con Historial de alergia o reacciones adversas a buprenorfina, nalbufina o fármacos Opiodes

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- 1- Se eliminaron del estudios aquellos recién nacidos en quienes por necesidad se tuvo que administrar sedación después de administrar el Fármaco analgésico pero antes de realizar la aplicación de la escala de evaluación de Dolor en el tiempo establecido.

## **METODOLOGIA**

De la Población de Estudio se seleccionó a los Recién Nacidos que se encontraban en el servicio de Neonatología del Hospital Gaudencio González Garza que presentaron signos de dolor de acuerdo a la Escala de Evaluación de dolor Neonatal Susan Givens Bell, uno de los participantes del estudio aplicó la escala y de cada paciente identificado en ese momento se realizó la aleatorización por un medico Neonatologo ajeno al estudio mediante la asignación a sobres cerrados que contienen un numero en su interior, todos los números pares se asignaron al grupo I de pacientes, los números Nones al grupo 2, Un segundo médico Neonatólogo ajeno al estudio realizó la intervención, administrando a los del grupo I buprenorfina en dosis de 2 microgramos por kilogramo de peso en dosis única vía intravenosa y para los del grupo 2 se administró nalbufina en dosis de 200 microgramos por kilogramo de peso dosis única vía intravenosa, se registro la hora de administración del medicamento y una hora después se aplicó nuevamente la escala de evaluación de dolor de Susan Givens bell por el mismo participante del estudio que la realizo en forma inicial, se registro en la hoja de recolección de datos la puntuación parcial de cada variable y total antes de la aplicación del medicamento y una hora después.

## RESULTADOS

### Estadística descriptiva

Se analizaron 50 pacientes de la sala de neonatología del hospital General de alta especialidad Dr. Gaudencio González Garza de los cuales 26 fueron masculinos y 24 femeninos, el rango de edad fue de 10 a 28 días con promedio de 22 días de edad.

De los recién nacidos atendidos solamente 3 fueron pre término, los demás fueron recién nacidos de término.

Se identifico dolor más frecuentemente en procedimientos realizados a la cama del paciente, de los cuales el mejor identificado fue la aspiración de cánula orotraqueal 10 pacientes (20%) en segundo lugar colocación de catéter venoso central por venodisección 6 pacientes (12%) colocación de catéter percutáneo 5 pacientes (10%) laparotomía exploradora 5 pacientes (10%) procedimiento de colocación de silo y cierre de pared abdominal 3 pacientes (6%) realización de fistula sistémico pulmonar 3 pacientes (6%) realización de punción de talón 3 pacientes (6%) intubación orotraqueal 2 pacientes (4%) post operado de derivación intestinal 2 pacientes (4%) retiro de sonda pleural 2 pacientes (4%) fijación de catéter venoso central 2 pacientes (4%) y un paciente (2%) de los siguientes procedimientos: resección intestinal, plastia diafragmática, derivación ventriculoperitoneal, toracocentesis, fractura de brazo derecho, canalización de vena periférica.

Se aplicó buprenorfina a 25 de los 50 pacientes (50%) y nalbufina a los otros 25 recién nacidos (50%) los cuales fueron aleatorizados como se describe en metodología.

De los 50 pacientes el 100% se determinó fueron respondedores al tratamiento farmacológico analgésico en las dosis de 2 microgramos por kilogramo de peso para buprenorfina y 200 microgramos por kilogramo de peso para nalbufina, solamente 2 pacientes presentaron muy poca disminución en la puntuación en la escala de dolor lo cual fue atribuido al procedimiento realizado, 1 canalización de vena periférica y 1 de punción de talón para obtención de sangre capilar.

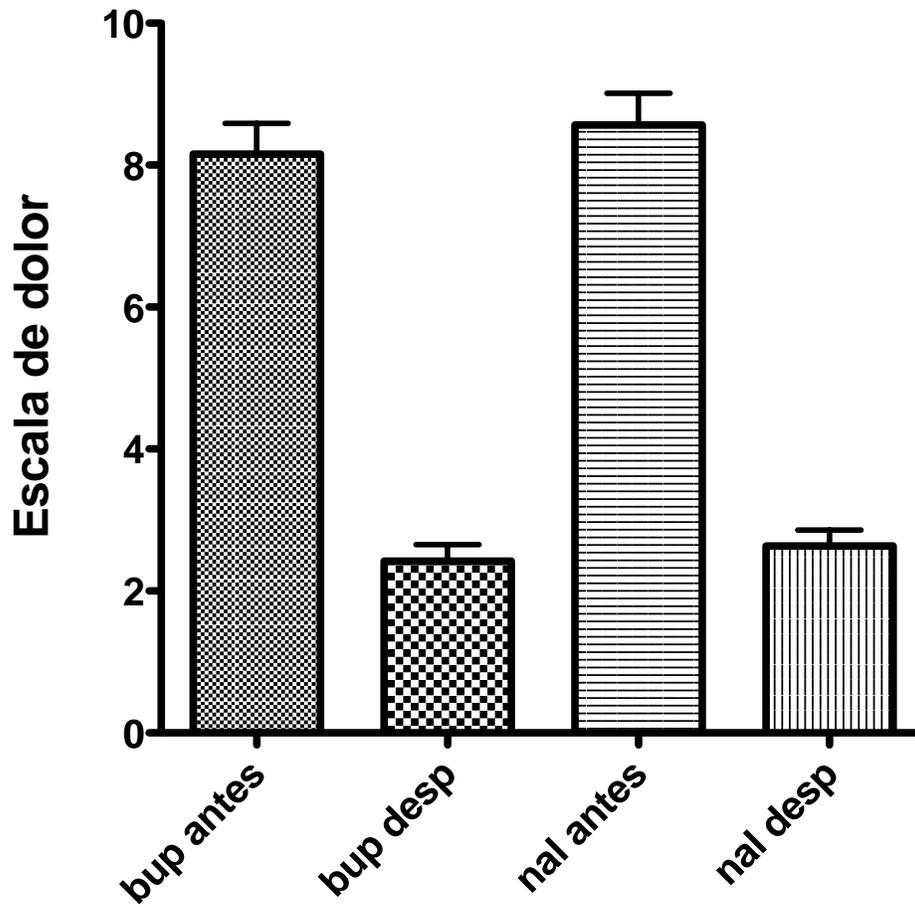
Los recién nacidos tratados con buprenorfina obtuvieron puntuación inicial de 5 a 12 en la escala de dolor de Susan Givens Bell con un promedio de 8, una hora después de la administración del fármaco el puntaje obtenido fue de 1 a 4 con un promedio de 2.4, aquellos con puntuación más alta presentaron en promedio descenso de 6 puntos, y los de puntuación más baja (6-4) el descenso fue de 2-3 puntos.

Los recién nacidos tratados con nalbufina obtuvieron puntuación inicial de 14 a 4 con un promedio de 9.5 en la escala de Susan Givens Bell, la medición una hora después de la administración del fármaco la puntuación fue de 1 a 6, de la misma forma aquellos que presentaron puntuaciones más altas en la medición inicial tuvieron un descenso de 8 a 6 puntos, los de puntuación baja al inicio presentaron un descenso de 1 a 2 puntos.

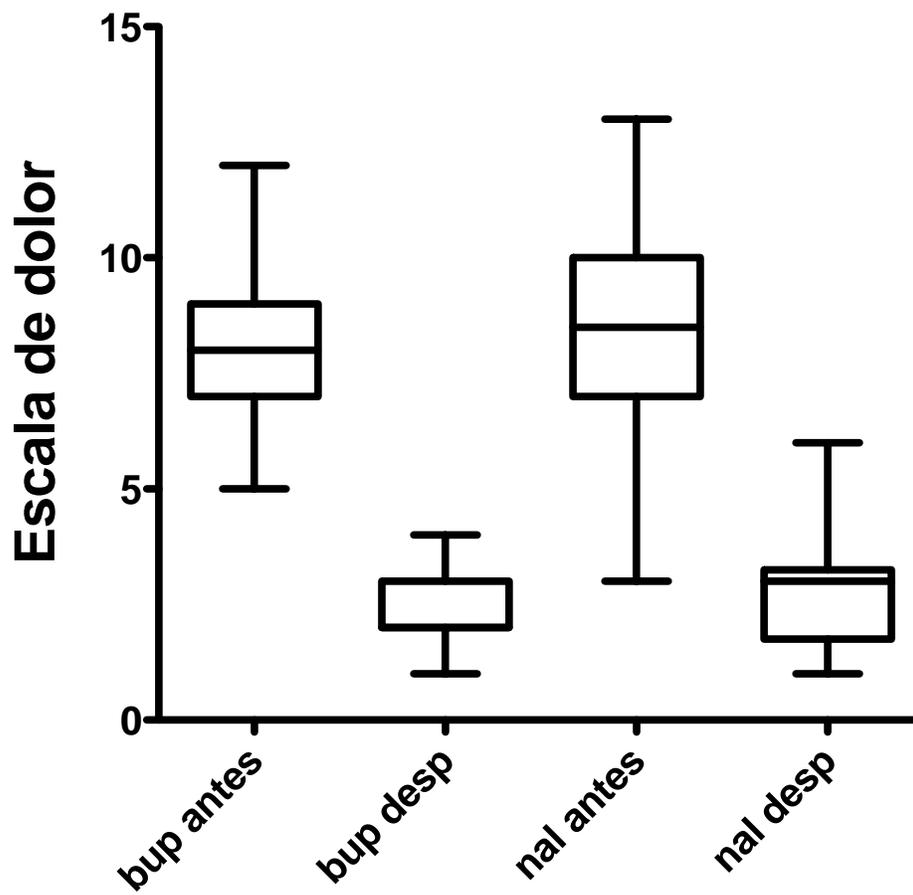
La disminución observada en la escala de dolor para buprenorfina fue de 5.8 y para el grupo de nalbufina fue de 6 puntos en promedio.

De los efectos adversos observados fueron 4 pacientes (8%) 2 presentaron pausas respiratorias (4%), 1 apnea (2%) 1 disminución en la saturación de oxígeno de 90 a 75% (2%) todos fueron del grupo de buprenorfina.

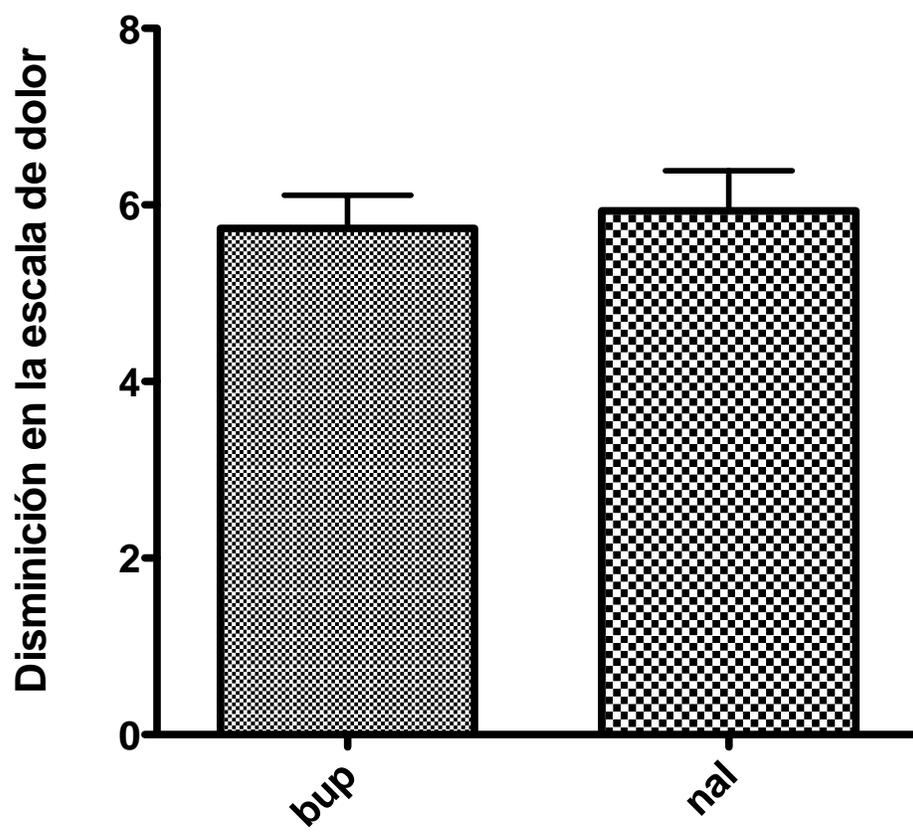
A continuación se muestran los gráficos de los resultados del estudio.



Comparación en promedios en el puntaje obtenido en la evaluación del dolor antes y después de la administración de fármacos analgésicos



Rango superior e inferior en el puntaje obtenido en la evaluacion antes y despues de la administracion de farmacos analgesicos.



**TABLA 1. PUNTUACION OBTENIDA ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL ANALGESICO EN EL GRUPO 2.**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>PUNTUACION</b>	<b>PUNTUACION FINAL</b>
Venodiseccion	8	3
Colocacion de cateter venoso central por via periferica	6	2
Colocacion de cateter venoso central por via periferica	6	4
Colocacion de cateter venoso central por via periferica	6	3
venodiseccion	7	2
Fistula sistemico pulmonar	9	1
venodiseccion	10	1
Laparotomia exploradora	13	1
Curacion de herida quirurgica	13	2
traqueostomia	8	2
Fistula sistemico pulmonar	10	4
Retiro de sonda pleural	8	3
Esofagostomia y gastrostomia	9	3
Plastia duodenal	7	4
Colocacion de silo y cierre de pared abdominal	12	4
Laparotomia exploradora	10	6
Gastrostomisis y colocacion de silo	10	3
Canalizacion de vena periferica	3	2
Fractura de brazo derecho, colocacion de ferula	9	3
Puncion de talon	7	2
venodiseccion	8	2
Aspiracion de canula orotraqueal	6	3
Aspiracion de canula orotraqueal	5	3
Aspiracion de canula orotraqueal	5	4
Aspiracion de canula orotraqueal	6	2

**TABLA 2. PUNTUACION OBTENIDA ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL ANALGESICO EN EL GRUPO 1.**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>PUNTUACION</b>	<b>PUNTUACION FINAL</b>
Derivacion ventriculoperitoneal	8	2
venodiseccion	9	3
Puncion de talon	7	2
Laparotomia exploradora	10	3
Laparotomia exploradora	10	6
Laparotomia exploradora	12	4
Laparotomia exploradora, plastia duodenal	7	4
gastrostomia	9	3
Retiro de sonda pleural	8	3
Fistula sistematico pulmonar	10	4
venodiseccion	10	1
Fistula sistematico pulmonar	9	1
Colocacion de cateter percutaneo	6	3
Colocacion de cateter percutaneo	6	4
Puncion de talon	6	2
Aspiracion de canula orotraqueal	5	2
Aspiracion de canula orotraqueal	7	2
Aspiracion de canula orotraqueal	5	3
Aspiracion de canula orotraqueal	6	3
Aspiracion de canula orotraqueal	5	4
Aspiracion de canula orotraqueal	7	2
Intubacion orotraqueal	6	3
Intubacion orotraqueal	7	2
Colocacion de silo y cierre de pared abdominal	13	3
Plastia diafragmatica	10	2

**TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS INMEDIATOS**

<b>PROCEDIMIENTO</b>	<b>FARMACO</b>	<b>COMPLICACION</b>
LAPAROTOMIA EXPLORADORA	BUPRENORFINA	PAUSAS RESPIRATORIAS
PUNCION DE TALON	BUPRENORFINA	DESATURACION
VENODISECCION	BUPRENORFINA	PAUSAS RESPIRATORIAS
CURACION DE HERIDA QUIRURGICA	BUPRENORFINA	APNEAS

## DISCUSION

Mediante el estudio realizado concluimos que los fármacos opiodes Nalbufina y buprenorfina son potentes analgésicos ya que en ambos grupos se observo una disminución significativa en la escala de valoración del dolor neonatal de Susan Givens Bell de 6 a 8 puntos, 5.8 puntos para buprenorfina y 6 puntos para nalbufina, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos fármacos.

No hubo diferencias entre ambos fármacos en cuanto al tiempo de inicio de acción ya que en ambos se observo mejoría en el paciente a partir de los 5 a 10 minutos de administración del medicamento, la duración de la analgesia fue similar en ambos grupos entre 4 a 6 horas.

En la literatura se ha descrito falta de respuesta de los pacientes para algunos fármacos analgésicos, lo cual se ha clasificado como pacientes respondedores y no respondedores, en nuestro estudio todos los pacientes fueron respondedores, algunos de ellos presentaron baja respuesta a la analgesia siendo aquellos en los que se realizaron procedimientos menores como venopuncion o punción de talón, lo que nos sugiere que no hay una adecuada respuesta a la analgesia en este tipo de procedimientos, no así en los casos de aspiración de cánula orotraqueal en los que se observó disminución en la puntuación de la escala de dolor de Susan Givens bell de 4 puntos en promedio, sin embargo el número de pacientes tratados fue muy pequeño por lo que no hay significancia estadística.

En cuanto a los efectos adversos se observaron 4, el 100% se presento con el grupo de buprenorfina, todos fueron de tipo respiratorio, pausas respiratorias, apneas y desaturacion, lo cual ya se ha documentado previamente en los fármacos opiodes.

La escala de evaluación del dolor neonatal de Susan Givens Bell ha sido utilizada en diversos estudios, validada y documentada como un instrumento adecuado para medir el dolor en Recién Nacidos, sin embargo presenta la desventaja de que requiere un periodo mínimo de observación del paciente de una hora para llevarla acabo de manera adecuada, entre menor es el tiempo de observación menor es su sensibilidad, en nuestra experiencia con el presente estudio de los 50 pacientes evaluados, 45 mostraron mejoría con la aplicación de analgesia, en 5 de ellos no fue muy claro, esto muestra que la escala aplicada correctamente tiene una alta sensibilidad para el dolor en el recién nacido, el propósito de este estudio no fue evaluar la escala, sin embargo es una observación derivada del mismo.

El grupo de pacientes tratados fue pequeño y la población estudiada pertenece a un grupo de pacientes hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de tercer nivel por lo que no podemos determinar significancia estadística en el resultado, ya que se requiere una población de estudio más grande, y los resultados no se pueden extrapolar a los pacientes tratados en otras unidades de neonatología.

## CONCLUSIONES

Es importante la aplicación de un analgésico en todo paciente sometido a procedimientos dolorosos ya que se observó al aplicar la escala de evaluación del dolor de Susan Givens Bell que esta se modificaba puntuando con disminución de dolor.

La escala de evaluación del dolor de Susan Givens Bell es efectiva y fácil de realizar para identificar a este grupo de pacientes.

Se requiere mayor número de estudios con poblaciones más amplias para determinar estadísticamente cuál de estos analgésicos es más eficaz.

En este estudio únicamente podemos concluir con los datos obtenidos que no hay gran diferencia entre los dos tipos de analgésicos utilizados, y que la buprenorfina la podemos administrar con mayor seguridad en pacientes intubados.

## BIBLIOGRAFIA

1. M.A. Vidal, E. Calderon.E. Martinez A. Gonzalvez, L.M.Torres; Dolor en Neonatos. Revista de la Sociedad Española de Dolor. 2005; 12:98-111
2. Hall R. Whit, and K. J. S. Anand. "Short-and Long-term Impact of Neonatal Pain and Stress More Than an Ouchie." *NeoReviews* 6.2;2005: 69-75.
3. Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms. *British Medical Bulletin*. 1991;47:667-675
4. H. Storm; Skin Conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Archive Disease Child Fetal Neonatal*. 2000;83:143-147
5. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie J. Children's Judgements about pain at age 8-10 years: Do extremely low Birthweight (1000 g) Children differ from full birthweight peers?. *Journal of child psychology and psychiatry*. 1998;39:587-594
6. K.J.S Anand, Dphil, V.Aranda Jacob, B.Berde Charles, S. Buckman, V.C.Edmund; Summary proceedings from the neonatal pain control Group. *Journal of the American academy of pediatrics*. 2006;117:S9
7. Anand KJ, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the neonatal Outcome and prolonged analgesia in neonates trial. *Arch pediatric adolesc med*. 1999; 153:331-338.
8. Abu-Saad HH, Bours GJJW, Stevens B, Hamers JPH. Assessment of pain in the neonate. *Semin perinatology* 1998; 22:402-16
9. Granau, RE, Long term effects of pain. *Research and clinical forums*. 1998;20:19-29
10. Boyle EM, Freer Y, Mae Wong C, McIntosh N, Anand KJS: assessment of persistent pain or distress and adequacy of analgesia in preterm ventilated infants pain 2006; 124:87-91.
11. Benis MM, Suresh GK. Frequency of invasive procedures in very low birth weigh infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics Res* 2001; 49:392A
12. Stevens B, McGrath P, Gibbins S, Beyene J, Breau L, et al; Procedural pain in newborns at risk for neurologic impairment, pain 2003; 105:27-35.
13. K.J.S. Anand, MBBS Dphil. Consensus statement for the prevention and management of pain in the Newborn. The International evidence Based group for Neonatal Pain. *Archive Pediatric and adolescent medical*. 2001;155:173-180
14. Hummel P, Van Dijk M. Pain assessment current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal med* 2006; 11:237-45.
15. Duhn LJ, Medves JM, a systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv neonatal care* 2004; 3:126-140.
16. Van Dijk M, Simons S, Tibboel D. Pain assessment in neonates. *Pediatric Perinatology drug* 2004; 6:97-103

17. Stevens B, Franck LS. Assessment and management of pain in neonates. *Pediatric Drugs* 2001; 3:539-558
18. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children, acute pain in children. *Pediatric Clin North Am* 2000; 47:487-512.
19. Stevens B, Gibbins S, Franck L. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit, *Pediatric clin North american* 2000; 3:633-650.
20. Frank LS, Miaskowski C, Measurement of neonatal responses to painful stimuli: a research review, *J Pain Symptom Manage* 1997; 14:343-378.
21. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupé Alain, Barton BA, Anand KJ. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Journal of American pediatric*. 2005;115:1494-1500
22. Ricardo Carbajal, Richard Lenclen, Myriam Jugie, Alain Paupé, Bruce A. Barton, et al; Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics* 2005;115:1494
23. Muñiz, E. Bashkansky, D. Plancarte, R. Taylor Jr. R. Pergolizzi Jr. Es la buprenorfina una Buena opción en el manejo de dolor post operatorio? *Rev. Sociedad española de dolor* 2012; 6:281-292.
24. A. Martinez, J.A. Delgado, M.E. Cano, J.Nuñez, R. Galvez; Analgesia post operatoria en el neonato: revista de la sociedad española de Dolor 2002; 9: 317-327

Anexo 1. Escala de evaluación del dolor en neonatología Susan Givens Bell

SIGNOS CONDUCTUALES	2	1	0
1- Duerme durante la hora precedente	ninguno	Duerme durante 5 a 10 minutos	Duerme más de 10 minutos
2- Expresión facial de dolor	Marcado constantemente	Menos marcado intermitentemente	Calmado, relajado
3- Actividad motora espontanea	Agitación incesante o ninguna actividad	Agitación moderada o la actividad disminuida	normal
4- Tono global	Hipertonicidad fuerte o hipotonicidad, flácido	Hipertonicidad moderada o hipotonicidad moderada	normal
5- consuelo	Ninguno después de los 2 minutos	Consuelo después de 1 minuto de esfuerzo	Consuelo dentro de 1 minuto
6- llanto	Llanto vigoroso	quejido	No llora ni se queja
SIGNOS FISIOLÓGICOS	2	1	0
7- frecuencia cardiaca	Mayor del 20% de aumento	10 a 20% de aumento	Dentro de lo normal
8- presión arterial sistólica	Más de 10 mmhg de aumento	10 mmHg de aumento	Dentro de lo normal
9- frecuencia respiratoria y cualidades	Apnea o taquipnea	Pausas respiratorias	Dentro de lo normal
10- saturación de oxígeno	Más del 10% de aumento en la FIO <sub>2</sub>	Menos del 10% de aumento en la FIO <sub>2</sub>	Ningún aumento en la FIO <sub>2</sub>
PUNTUACION			

Anexo 2. Hoja de consentimiento informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

UNIDAD DE NEONATOLOGIA

Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte al investigador encargado o a cualquier personal del estudio para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio o para discutir con su familia o amigos antes de tomar su decisión.

Su hijo/a ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida autorizar el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

**PROPOSITO DEL ESTUDIO:** identificar de entre dos medicamentos analgésicos cual es más efectivo para el control del dolor en recién nacidos, los fármacos a administrar son buprenorfina y nalbufina, ambos son utilizados en recién nacidos con dolor, estando autorizado su uso en ellos.

**QUIENES PARTICIPAN EN EL ESTUDIO:** todos los recién nacidos de término y pretermino que se encuentren hospitalizados en el área de neonatología del hospital Gaudencio González Garza que sean sometidos a cirugía o diversos procedimientos dolorosos.

**PROCEDIMIENTO Y SU PARTICIPACION:** a su hijo se le va a realizar el siguiente procedimiento \_\_\_\_\_ el cual se conoce que produce dolor, por lo que es necesario administrar un medicamento analgésico, lo cual realizaremos a través de un sorteo y de acuerdo al resultado se aplicara nalbufina o buprenorfina en dosis establecidas para recién nacidos, posteriormente se evaluara la respuesta al medicamento a través de una escala de evaluación del dolor.

**RIESGOS:** los medicamentos a administrar pueden producir reacciones alérgicas, sedación, problemas para respirar o apnea, que puede conducir a ventilación mecánica asistida, hipotensión, retención urinaria.

**BENEFICIOS:** el producir mayor confort y disminución del dolor de su hijo, con disminución de las complicaciones que el dolor intenso puede producir en los recién nacidos.

**COSTOS:** los medicamentos que se van a utilizar en su hijo no producen ningún costo para usted, serán proporcionados por el hospital ya que son medicamentos de uso rutinario en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** los datos personales de su hijo/a no serán publicados bajo ninguna circunstancia, solo la edad, genero y peso.

**PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS:** La participación de su hijo/a en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión suya no resultará en ninguna penalidad o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio sin su consentimiento.

No firme este consentimiento a menos que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y recibir contestaciones satisfactorias para todas sus preguntas. Si usted firma aceptando la participación de su hijo/a en este estudio, recibirá una copia firmada, con la fecha de esta hoja de consentimiento para usted.

**CONSENTIMIENTO:** He leído la información de esta hoja de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y la participación de mi hijo/a han sido atendidas.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no se ha renunciado a ninguno de los derechos legales.

---

Nombre del Participante

---

Número de seguridad social

---

Firma del Padre, madre o tutor

---

Fecha

---

Firma del Investigador Principal

---

Fecha

---

Nombre completo y Relación con el participante