



Artículo Valorado Críticamente

En recién nacidos en estado crítico la analgesia eficaz debe darse por vía sistémica

Vicent Modesto i Alapont. Coordinador de la Unidad de Reanimación y Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Infantil Universitari "La Fe". València. España. vicibego@telefonica.net
Sergio Francisco Puebla Molina. Jefe de Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco (Chile). CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública Universidad de la Frontera. Chile. spuebla@ufro.cl

Términos clave en inglés: infant, newborn; morphine; tetracaine; administration, cutaneous; analgesia; clinical trial

Términos clave en español: recién nacido; morfina; tetracaína; administración tópica; analgesia; ensayo clínico

Fecha de recepción: 13 de mayo de 2006
Fecha de aceptación: 19 de mayo de 2006

Fecha de publicación: 1 de Junio de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 25 doi: vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.11.htm

Cómo citar este artículo

Modesto i Alapont V, Puebla Molina SF. En recién nacidos en estado crítico la analgesia eficaz debe darse por vía sistémica. Evid Pediatr. 2006; 2: 25

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.11.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

En recién nacidos en estado crítico la analgesia eficaz debe darse por vía sistémica

Vicent Modesto i Alapont. Coordinador de la Unidad de Reanimación y Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Infantil Universitari "La Fe". València. España. vicibego@telefonica.net

Sergio Francisco Puebla Molina. Jefe de Departamento de Pediatría Clínica Alemana de Temuco (Chile). CIGES y Departamentos de Pediatría y Salud Pública Universidad de la Frontera. Chile. spuebla@ufro.cl

Referencia bibliográfica: Taddio A, Lee Ch, Yip A, Parvez B, McNamara PJ, Shah V. Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in preterm neonates undergoing central line placement. JAMA. 2006; 295: 793-800

Resumen estructurado:

Objetivo: analizar, en recién nacidos (RN) críticos que reciben ventilación mecánica, si la analgesia sistémica con morfina es superior en efectividad y seguridad a la analgesia tópica con tetracaína, cuando se usan durante el procedimiento de inserción percutánea de un catéter de vía central (IPVC).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble-ciego de equivalencia entre dos tratamientos. Además, existe una comparación con un grupo control sin tratamiento, pero la asignación a este grupo no es aleatoria. Para el enmascaramiento se usa la técnica "doble dummy" placebo(**).

Emplazamiento: estudio realizado en dos unidades de cuidados intensivos neonatales de Canadá (Toronto, Ontario).

Población de estudio: RN ventilados (aunque ya reciban sedo-analgesia) y médicamente estables, que requieren implantación de un catéter mediante IPVC. Se excluyen pacientes con: convulsiones, que reciban tratamiento concomitante con relajantes musculares e inotrópicos, o con lesiones cutáneas. El tamaño muestral (124 RN) se calculó para detectar (alfa = 0,05; poder = 0,8) una diferencia de 0,8 en las puntuaciones de dolor.

Intervención: ciento once RN fueron asignados aleatoriamente a recibir tres protocolos analgésicos: 42 recibieron Tetracaína local+Placebo IV (GT); 39 recibieron Placebo local+Morfina IV (GM); y 31, Tetracaína local+Morfina IV (GT+M). La aleatorización generó tres grupos prácticamente idénticos. Además, se utilizaron los datos de un grupo control de 21 pacientes cuyos padres no autorizaron la administración de analgesia para el procedimiento, pero sí consintieron en que fueran monitorizados y que se les midiera el dolor. Este grupo no está generado por el azar y sus componentes son significativamente diferentes del resto.

Medición de resultados: la variable principal que mide el efecto es una puntuación objetiva de dolor en el RN. El procedimiento de IPVC se dividió en tres periodos: preparación cutánea, punción cutánea y post-punción. Sólo durante los primeros 20 segundos de cada fase, el dolor generado se evaluó usando una puntuación: la proporción de tiempo –evaluado en intervalos de 2 segundos- que el RN mantenía "fruncido el ceño". Es una medida de dolor generada "ad hoc" por los investigadores, pero su reproducibilidad entre observadores se demostró satisfactoria (test de correlación intraclass). Las variables secundarias son variables fisiológicas relacionadas con la

presencia de dolor: frecuencia cardíaca (FC) y SatO₂. Para medir la seguridad se utilizaron variables que representan los principales efectos adversos: la presencia de hipotensión arterial significativa (caída de la TA que requiriese expansión de volemia o inotropos) en las 6 hs posteriores a la IPCV, los cambios en el soporte ventilatorio (extubaciones, reintubaciones o cambios de modalidad de ventilación) durante las 12 hs post-IPVC y las reacciones cutáneas durante los 5 minutos posteriores a retirar de la piel el preparado analgésico tópico.

Resultados principales: Efectividad: en cada uno de los grupos, el porcentaje de éxito en el procedimiento de IPVC fue similar (GT: 40%, GM: 37%, y GT+M: 36%), y el resultado principal del estudio pudo ser evaluado en 38/42 (90,5%), 35/38 (92%) y 25/31 (80,7%) pacientes, respectivamente. Durante el periodo de preparación cutánea los grupos que recibieron analgesia con morfina IV (GM y GM+T) puntuaron en dolor significativamente menos que el GT, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación de los dos grupos que recibieron morfina. Durante la punción de la piel, el GT+M puntuó menos que el GT, pero la diferencia entre GM y GT no alcanzó significación estadística, tal vez por un problema de tamaño muestral. De nuevo no se encontraron diferencias entre los grupos que recibieron morfina. Durante la fase post-punción no existieron diferencias entre los tres grupos.

Respecto de las variables secundarias que miden el efecto, la FC durante todo el procedimiento de IPVC fue significativamente menor en los grupos que recibieron morfina IV (GM vs. GT y GT+M vs. GT), aunque cuando se analizó sólo la fase de punción cutánea, las diferencias en estas comparaciones sólo alcanzaron significación estadística límite, de nuevo tal vez por un problema de tamaño muestral. No se encontraron diferencias entre ambos grupos que recibieron morfina (ni durante todo el procedimiento, ni en el análisis restringido a la fase de punción). La SatO₂ no cambió durante el procedimiento en ninguno de los grupos.

Seguridad: ya que el diseño usa la doble simulación con placebo, el análisis de la seguridad se hizo analizando separadamente los efectos de la morfina y de la tetracaína frente a sus respectivos placebos. La incidencia de hipotensiones significativas cuando se usó morfina (GM y GT+M) fue de 4,3%, pero la diferencia con el grupo GT no alcanzó diferencias significativas. En ninguna de las variables que medían el soporte ventilatorio se

encontraron diferencias significativas, salvo en la frecuencia respiratoria pautada en la ventilación mecánica. Respecto a lo que pasó con la tetracaína sola, cuando se usó morfina se precisó un aumento medio en la frecuencia de 4 rpm más (IC 95%: 1 a 7), una diferencia clínicamente poco importante.

Veintiún RN (30%) de todos los que recibieron Tetracaína (GT y GT+M) presentaron eritema cutáneo en la zona de aplicación. La diferencia frente al grupo GM es estadísticamente significativa y clínicamente muy importante (IC 95% de la reducción absoluta de riesgo: 0,19 a 0,41), pero es un problema banal. Sólo un RN presentó una reacción local severa: enrojecimiento, formación de ampolla y luego descamación.

En las comparaciones no aleatorizadas con el grupo control que no se analgesió, los grupos que recibieron morfina obtuvieron puntuaciones de dolor significativamente menores tanto durante la preparación cutánea como durante la punción. Las puntuaciones fueron similares entre el grupo con tetracaína sola y el control.

Conclusión: la analgesia es superior cuando se utiliza morfina IV que cuando se utiliza tetracaína sola. La morfina produce una pequeña depresión respiratoria y en el 5% de los pacientes puede producir hipotensión que precise tratamiento. En el 30% de los RN la tetracaína produce un leve eritema local (número necesario de RN a tratar para producir un daño [NND]: 3 RN, IC 95%: 2 a 5). El régimen combinado no mejora la eficacia analgésica.

Conflicto de intereses: no existen.

Fuente de financiación: Beca de la Sociedad Canadiense de Farmacia Hospitalaria

Comentario crítico:

Justificación: es el primer ensayo clínico que compara la analgesia local con los opiáceos sistémicos en RN ventilados que se someten a procedimientos invasivos. Los resultados parecen coherentes con las investigaciones no experimentales previas en RN humanos.

Validez o rigor científico: muy alto. La aleatorización se realiza adecuadamente mediante el procedimiento de bloques balanceados estratificando por edad gestacional. La secuencia de aleatorización es imposible de adivinar al usar tamaños diferentes de los bloques (de 6 y de 9), y además permaneció físicamente oculta al personal que participaba en el estudio. Como consecuencia, los tres grupos del estudio resultaron totalmente comparables antes de la intervención. El seguimiento de todos los pacientes que entraron al estudio fue completo y lo suficientemente duradero como para que todas las variables importantes involucradas pudieran ser medidas adecuadamente. El índice de pérdidas en el análisis de la variable principal (11,7%) es bajo, y las diferencias entre los tres grupos del estudio son explicables sólo por azar

(Ji-cuadrado, $p = 0,29$). El diseño ha mantenido el doble ciego y tras aplicar la intervención, no parece existir co-intervención en ninguno de los grupos. Así pues, puede establecerse una clara relación causal entre los fármacos estudiados y los efectos obtenidos.

Por el contrario, las comparaciones con el grupo control que no recibió analgésicos, podrían estar sesgadas y no han sido ajustadas (modelos multivariantes) en el análisis, por lo que queda mermada su validez: el grupo control es el de menor peso al nacer y estaban siendo ventilados con modalidades ventilatorias menos invasivas (40% con CPAP), diferencias clínicamente muy importantes.

A priori, tal vez el único punto débil es el rendimiento diagnóstico de "fruncir el ceño" como diagnóstico de dolor en los RN prematuros. Pero, tal y como señalan los autores, la literatura previa indica que las muecas faciales son los indicadores más sensibles y específicos de dolor en el RN, y el "fruncir el ceño" es el signo aislado más específico (SpIN) y está presente incluso en edades gestacionales muy tempranas^{1,2}. Por ello nos parece un indicador adecuado de dolor. Con él, los investigadores han construido su puntuación de dolor "ad hoc" cuya reproducibilidad ha resultado aceptable con el coeficiente de correlación intraclase, pero tal vez podría haberse asegurado mejor con el test de Bland-Altman³.

Aplicabilidad en la práctica clínica: Por su rigor, este ensayo debería considerarse el de referencia para contestar a preguntas clínicas y tomar decisiones en la analgesia de los RN.

NOTA METODOLÓGICA:

(*) Cuando se pretende comparar medicamentos con vías diferentes de administración, esquemas de dosificación distintos, presentaciones o características organolépticas diferentes, se plantea un problema para realizar un adecuado enmascaramiento o ciego. En estos casos se recurre a la técnica del enmascaramiento mediante doble simulación (doble dummy placebo), que consiste en administrar a todos los pacientes junto al tratamiento experimental el placebo del tratamiento control y viceversa. Es necesario disponer de los placebos correspondientes de ambos preparados, y que sean totalmente indistinguibles de los correspondientes tratamientos experimentales.

Bibliografía:

- 1.- Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care*. 2004; 4: 126-40
- 2.- Johnston CC, Stevens B, Yang F, Horton L. Differential response to pain by very premature neonates. *Pain*. 1995; 61: 471-9
- 3.- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986; 1: 307-10