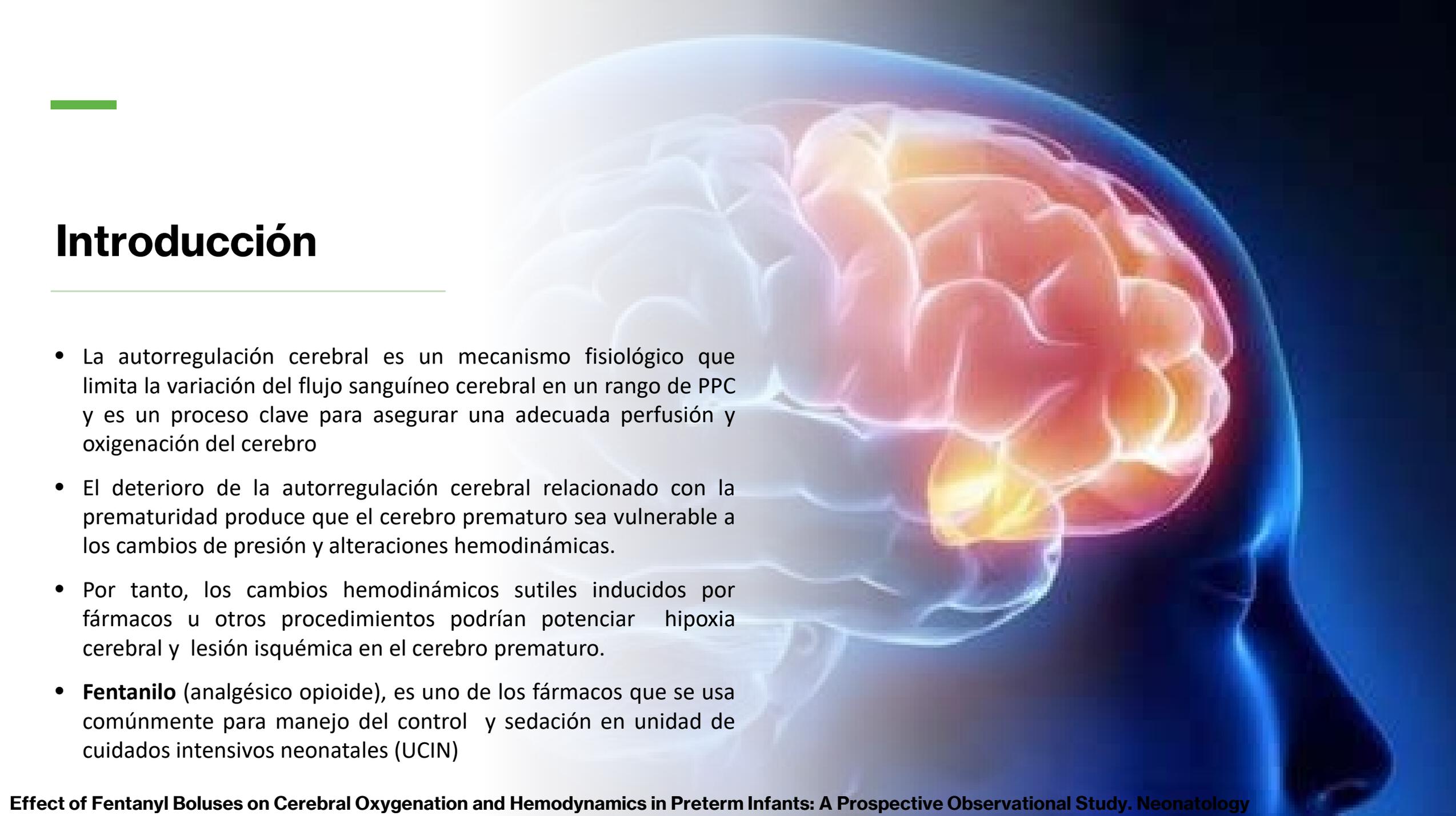


Efecto de los bolos de fentanilo en la oxigenación cerebral y hemodinamia en RNPT: estudio observacional prospectivo

- Constanza Herrera Torres
- Residente Pediatría II Año
- Rotación UCI Neonatología
- Viernes 12 de Febrero 2021

Effect of Fentanyl Boluses on Cerebral Oxygenation and Hemodynamics in Preterm Infants: A Prospective Observational Study

Souvik Mitra^{a, b} M. Ege Babadagli^c Tara Hatfield^a Averie dePalma^d
Helen McCord^a Walid El-Naggar^a Georg M. Schmölzer^{e, f}
Douglas D. McMillan^a



Introducción

- La autorregulación cerebral es un mecanismo fisiológico que limita la variación del flujo sanguíneo cerebral en un rango de PPC y es un proceso clave para asegurar una adecuada perfusión y oxigenación del cerebro
- El deterioro de la autorregulación cerebral relacionado con la prematuridad produce que el cerebro prematuro sea vulnerable a los cambios de presión y alteraciones hemodinámicas.
- Por tanto, los cambios hemodinámicos sutiles inducidos por fármacos u otros procedimientos podrían potenciar hipoxia cerebral y lesión isquémica en el cerebro prematuro.
- **Fentanilo** (analgésico opioide), es uno de los fármacos que se usa comúnmente para manejo del control y sedación en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)



Introducción

- Los cambios de PA sistémica provocan alteraciones en el FSC y la Sat O₂. Varios estudios en niños mayores han asociado el uso de fentanilo con alteración en la PPC.
- **De Nadal et al** → propuso que alteración en la PPC después de la infusión de fentanilo podría ser provocado por su acción vasodilatadora.
- **Nussmeier et al** → Estudio de modelo animal con monos rhesus no anestesiados, han demostrado que bolos de fentanilo están asociados con reducción significativa del gasto cardíaco.
- **Lechones recién nacidos** → BIC de fentanilo reduce el índice de oxigenación cerebral con el tiempo alcanzando significación estadística al final de infusión (alrededor de 90 min)

Objetivo del Estudio



- **Estudio piloto reciente** → exploró efectos de la premedicación con atropina, opioide (fentanilo o morfina) y cisatracurio antes de la intubación en RNPT y RNT
- Mostraron que el 30% de los pacientes tenían una caída de la PA del 20% o más, pero no hubo cambios asociados significativos en la saturación cerebral de oxígeno (RcSO₂) o gasto cardíaco.
- Sin embargo, el **efecto del bolo de fentanilo solo** en el cerebro la perfusión en recién nacidos prematuros **aún no se ha explorado**

Objetivo del estudio

Explorar si en RNPT (<37 sem), una dosis en bolo estándar de fentanilo altera el RcSO₂, cerebral extracción de oxígeno tisular fraccionada (cFTOE) y/o gasto del VI (LVO) en comparación con el valor inicial previo a la administración.

Materiales y Métodos

Estudio observacional prospectivo realizado en el UCIN del IWK Health Center, una UCIN de atención terciaria en Halifax, Nueva Escocia, Canadá, de septiembre de 2017 a febrero de 2019.

Población del estudio

- RNPT <37 semanas, ingresados en UCIN, y programados para recibir una dosis en bolo de fentanilo para procedimientos y manejo del dolor y sedación.
- Ej. Instalación CPC o intubación

Población Excluida

1. RN con anomalías cromosómicas o congénitas importantes
2. Necesidad de administrar el medicamento con urgencia (sin permitir al menos 15 minutos de registro de referencia de datos)
3. RN que recibieron fentanilo dentro de las últimas 48 h
4. RN con plan para recibir indometacina, ibuprofeno y citrato de cafeína durante el período de estudio (dentro de 6 h después de la administración de fentanilo)
5. RN sometidos a cirugía en las últimas 48 hrs
6. RN considerados hemodinámicamente inestables por el equipo médico tratante.

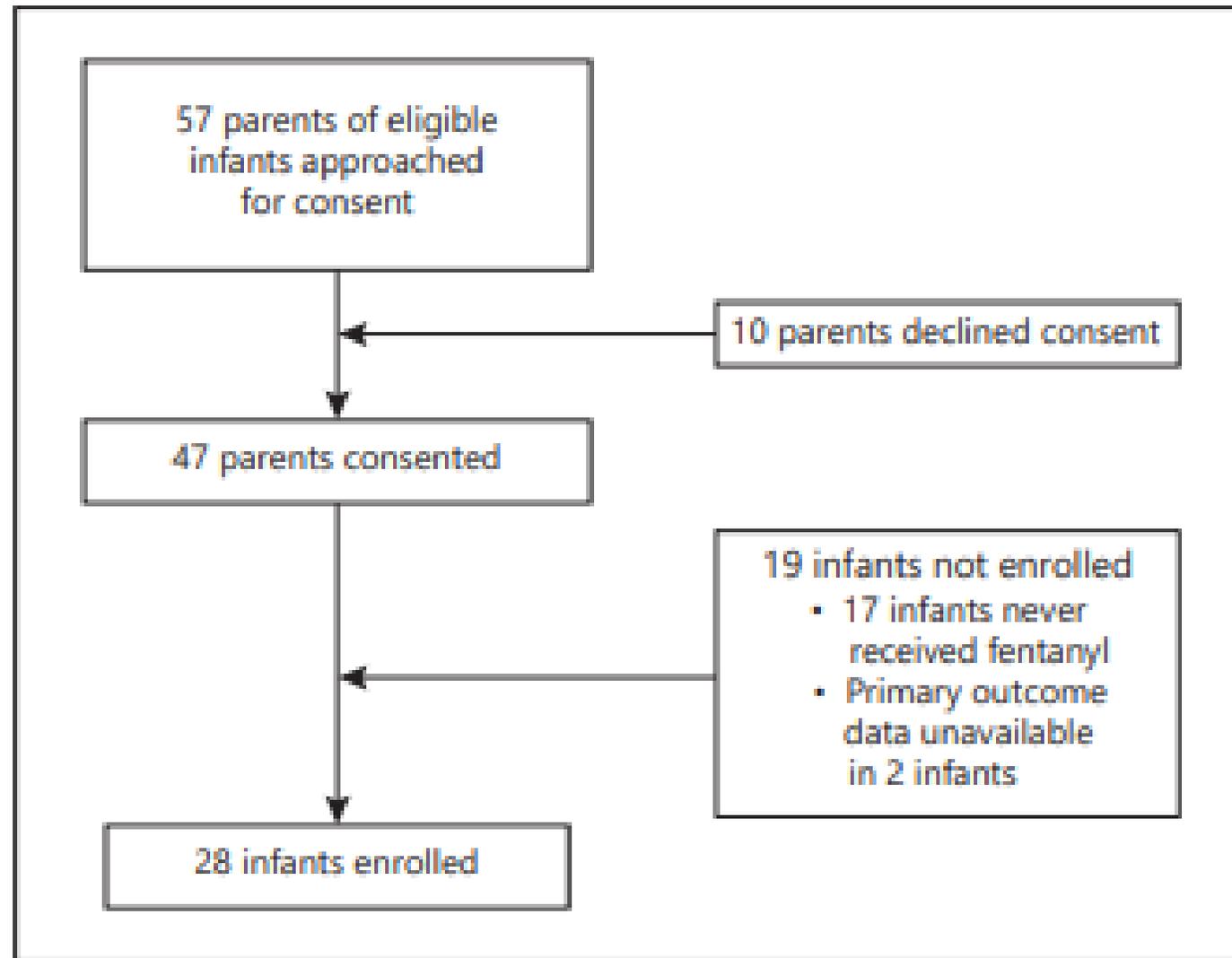


Fig. 2. Patient flow.

Características de la Población Seleccionada

Table 1. Baseline characteristics of included infants

Characteristic	Measure (<i>n</i> = 28)
Gestational age, median (IQR), weeks	28 (25–29)
Birth weight, median (IQR), g	1,035 (830–1,292)
Female, <i>n</i> (%)	13/28 (46)
Postnatal age at study, median (IQR), days	4 (3–7)
Antenatal steroids, <i>n</i> (%)	23/28 (82)
Fentanyl dose, median (IQR), µg/kg	1 (1–1.7)
Concomitant medications	
Caffeine citrate, <i>n</i> (%)	23/28 (82)
Antibiotics and/or antifungals, <i>n</i> (%)	20/28 (71)
Respiratory support	
Conventional mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	4/28 (14)
High-frequency oscillatory ventilation, <i>n</i> (%)	6/28 (21)
Continuous positive airway pressure, <i>n</i> (%)	11/28 (39)
Nasal intermittent positive pressure ventilation, <i>n</i> (%)	2/28 (7)
Other respiratory support/room air, <i>n</i> (%)	5/28 (18)

Bolo de Fentanyl

- Una dosis en bolo de fentanilo se definió como 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /dosis EV según el protocolo institucional para dolor en procedimiento en RNPT.
- Se prefirió específicamente una dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para los RNPT no intubados.

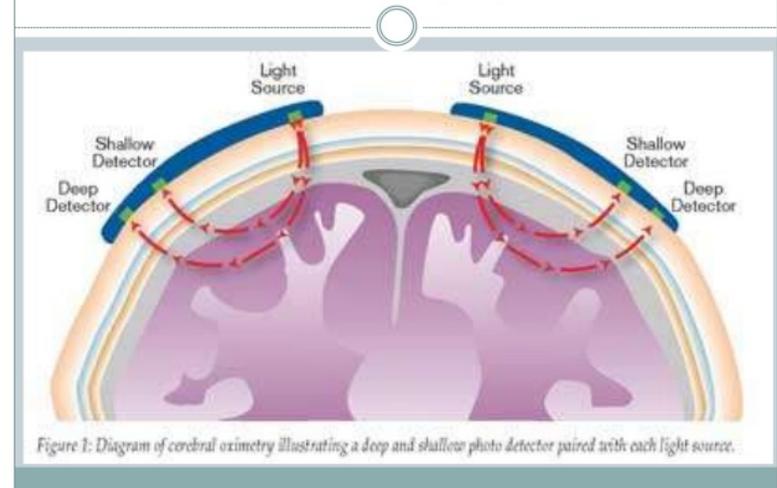


Procedimiento del Estudio

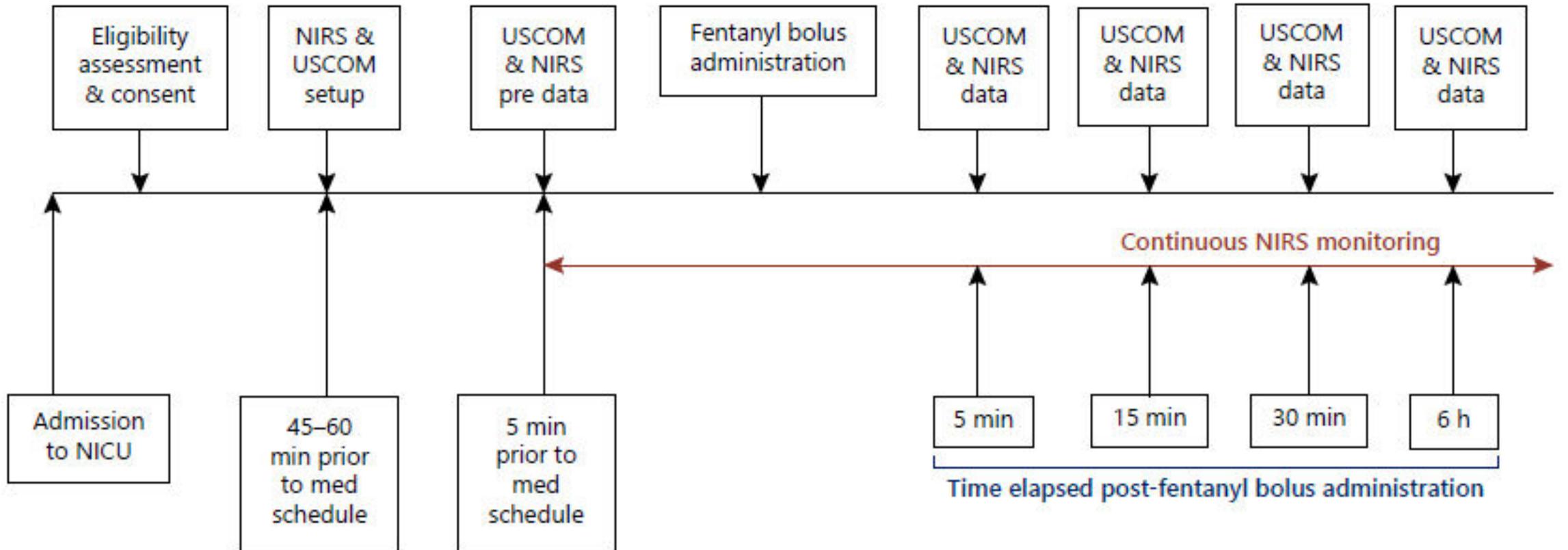
- Se contactó a los padres de RNPT elegibles de UCIN, por un asistente de investigación para el consentimiento informado.
- **Una vez consentido** → se instaló un monitor de espectroscopía cercano al infrarrojo (**NIRS**) INVOS 5100c con sensores neonatales junto a la cama del paciente para monitorización continua de la oxigenación cerebral (30-45 minutos antes de la administración programada).
- **Simultáneamente** → Doppler de onda continua no invasiva para monitorización del gasto cardíaco
- Todas las mediciones se realizaron con el paciente en una incubadora servocontrolada.



FUNDAMENTOS TÉCNICOS DE LA ESPECTROSCOPIA CERCANA AL INFRARROJO. (NIRS)



Procedimiento del estudio



Recolección de Datos

- Los datos basales se obtuvieron **durante al menos 5 min** antes de la administración del medicamento
- Se **instaló un sensor NIRS** en la región frontoparietal izquierda / derecha de la frente para la medición de RcSO₂.
- La oximetría cerebral fue registrada por el dispositivo NIRS a una tasa de muestreo de 0.4 Hz durante un período de 6 h.
- Se **controlaron los parámetros estándar mediante un monitor** (IntelliVue MX800; Philips) : saturación de oxígeno arterial periférico (SpO₂), PA no invasiva, FC y FR.
- Al final del período de monitoreo de 6 horas, se retiraron los sensores y se revisaron los sitios para detectar cualquier daño en la piel.
- Posteriormente, los datos de RcSO₂, SpO₂, FC y FR se descargaron en un dispositivo de almacenamiento seguro.



Gasto Ventricular Izquierdo

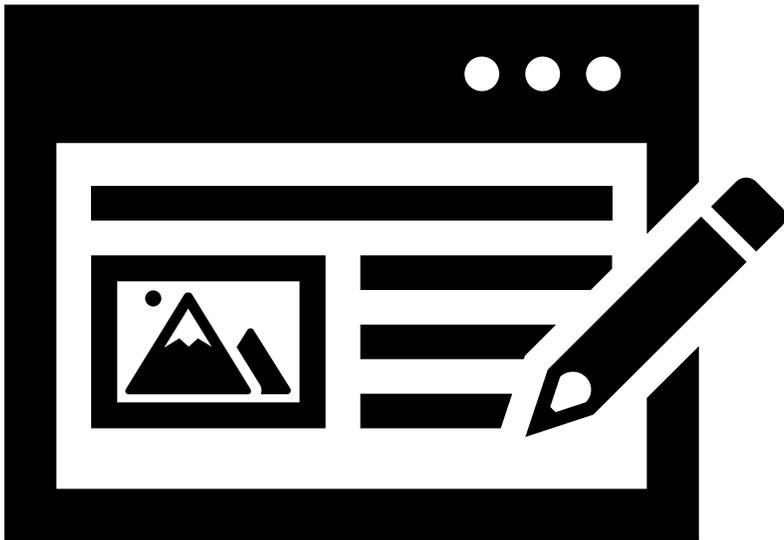
- El monitor ultrasónico de gasto cardíaco (USCOM) se utilizó para medir el LVO (Gasto Ventricular Izquierdo).
- El perfil de flujo Doppler para obtener el LVO se obtuvo colocando el transductor en el tórax en la posición supraesternal derecha para medir el flujo sanguíneo transaórtico.
- Se obtuvieron al menos cinco perfiles adecuados para calcular un valor promedio para LVO.
- El volumen stroke o sistólico (VS) se calculó a partir de la ecuación

$$VS = VTI \times CSA$$

CSA → área de sección transversal de la válvula aórtica

Medición del Gasto Ventricular Izquierdo

- Fue calculado por el software USCOM a partir de un promedio de al menos cinco mediciones
- Se midió 5 min antes y 5, 15, 30 min y 6 h después de la administración de fentanilo.
- Se eligió los puntos de tiempo en función del peak de acción del fentanilo en RN (5 - 15 min), mientras que la vida media de eliminación varía entre 6 y 32 h



Outcomes

- **Outcome Primario** → diferencia entre el RcSO₂ medido 5 minutos antes y el RcSO₂ medido en puntos de tiempo preespecificados después de la administración de fentanilo.
- **Outcomes Secundarios** → incluyeron las diferencias entre cFTOE, LVO y otros parámetros fisiológicos (SpO₂, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria) medidos 5 minutos antes y en puntos de tiempo preespecificados después de la administración de fentanilo.
- Los datos demográficos, incluidas las variables prenatales, perinatales y neonatales, se registraron de los registros maternos y de la UCIN de cada sujeto inscrito.



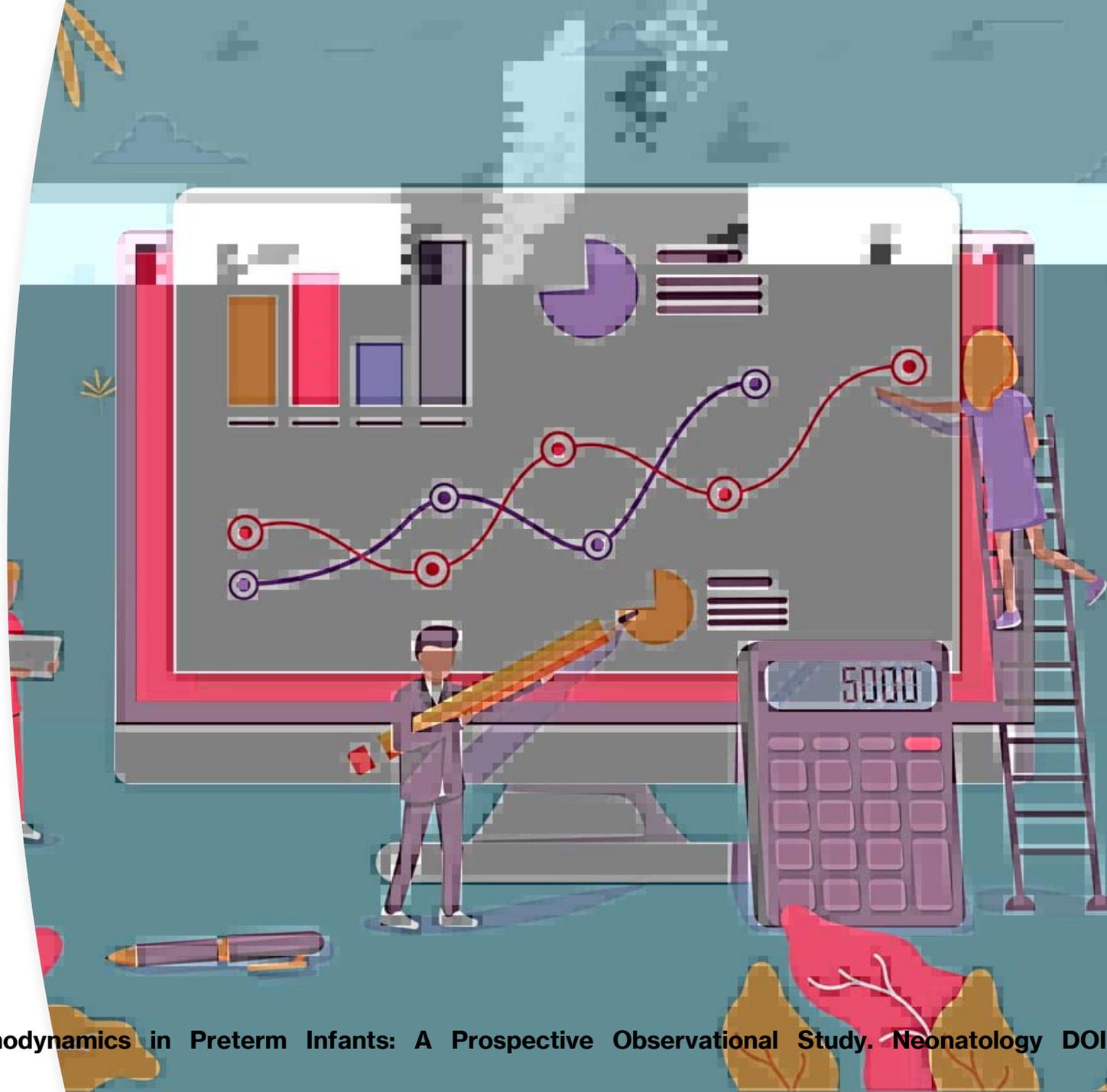
Organización y Análisis de los Datos

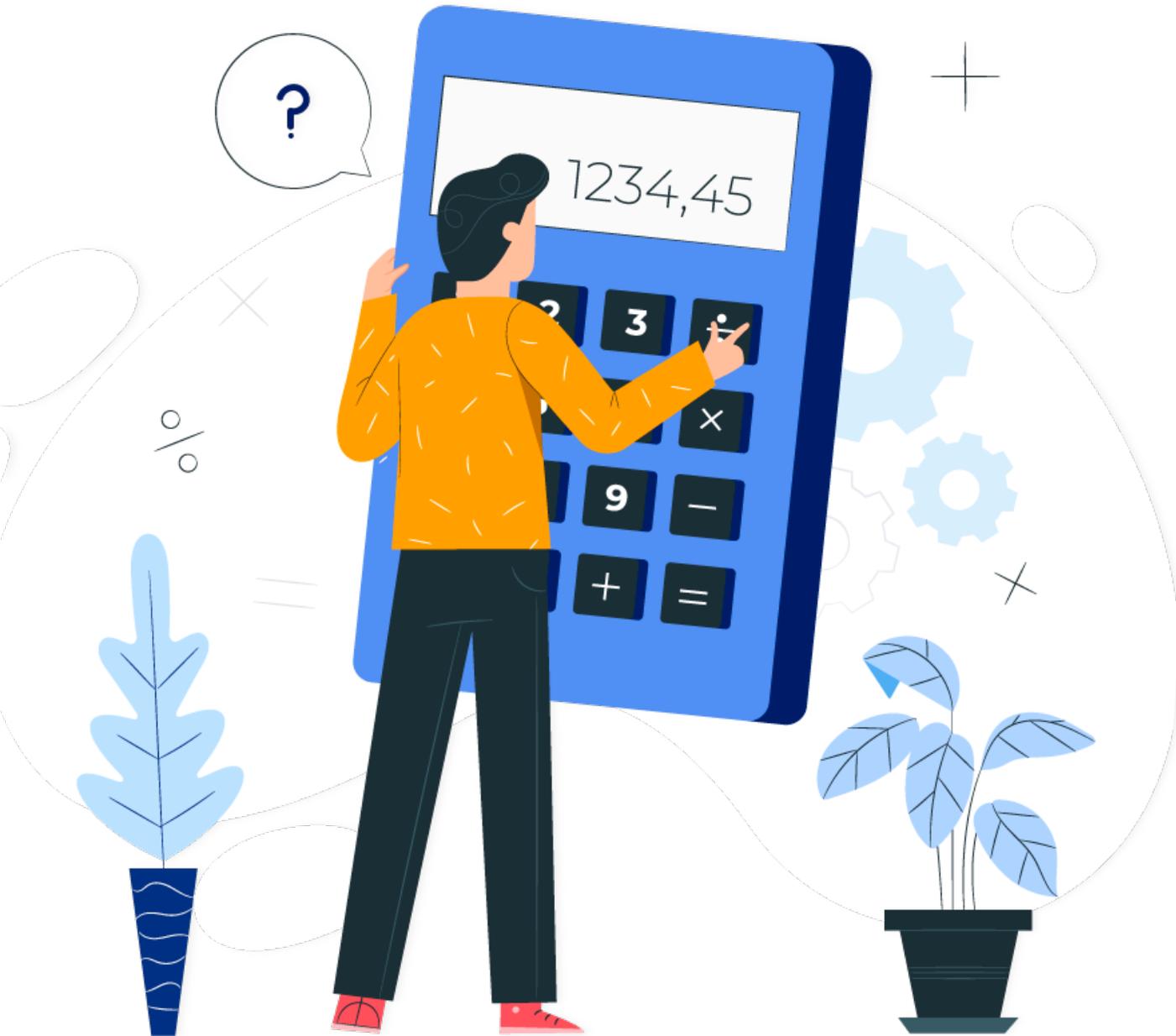
- Los datos del monitor NIRS se analizaron utilizando la herramienta de análisis del sistema de monitorización INVOSTM.
- Antes del análisis, los artefactos se eliminaron manualmente.
- **Artefactos** → cambios en RcSO₂ que no podían explicarse fisiológicamente o cambios que iban acompañados de una distorsión severa en otros parámetros (sugierentes de movimiento o manipulación del paciente)
- La extracción de oxígeno tisular fraccional (FTOE) se calculó mediante la fórmula

$$\frac{(\text{SpO}_2 - \text{RcSO}_2)}{\text{SpO}_2}$$

Análisis Estadístico

- Los datos demográficos de todos los sujetos del estudio se resumieron mediante estadística descriptiva.
- Todas las variables continuas se expresaron como promedios (\pm desviación estándar [\pm DE]), mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes.
- Se realizaron análisis comparativos para los valores descritos y posteriores al fentanilo para todos los outcomes utilizando análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA).
- Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.





Cálculo del tamaño muestral

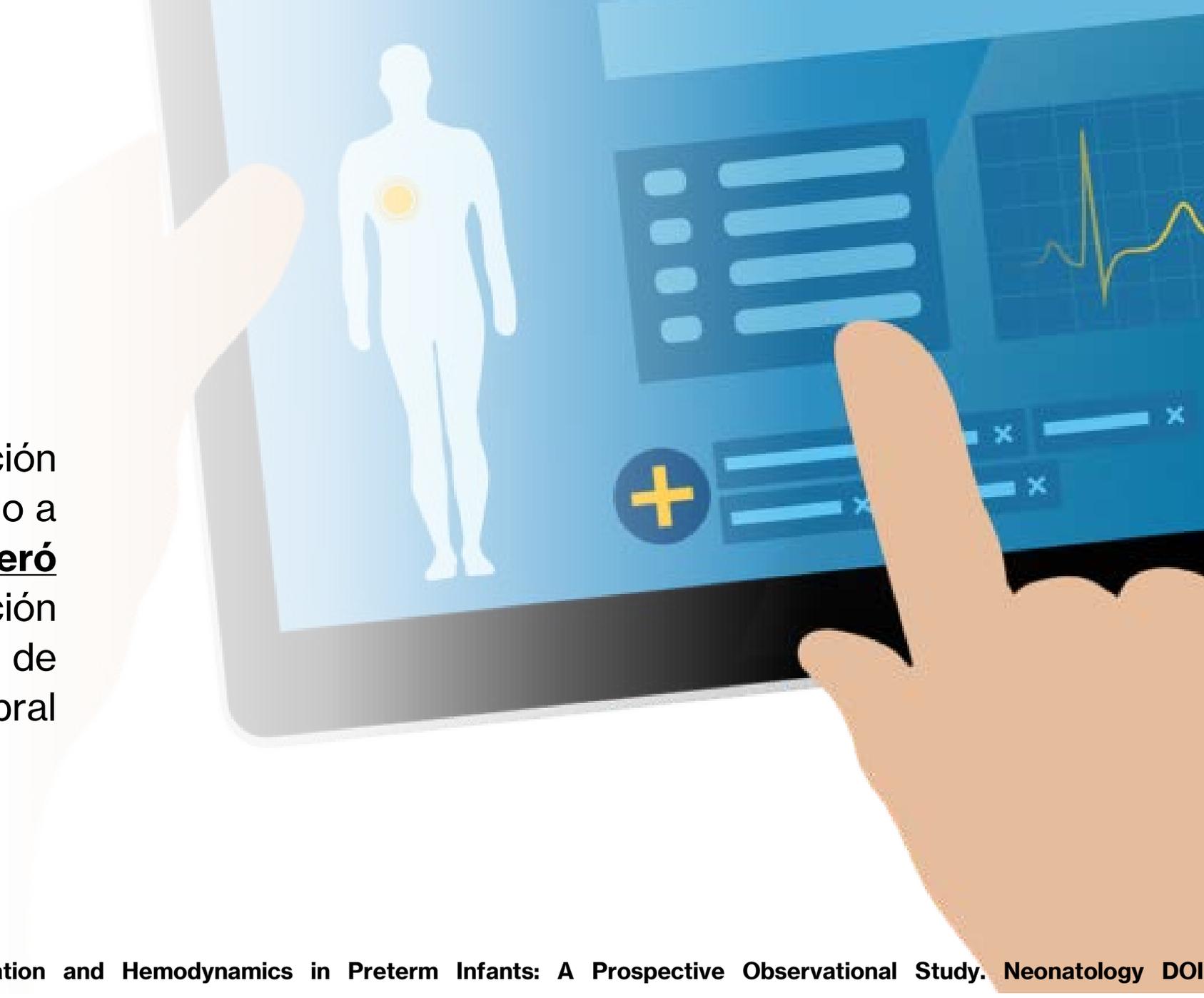
- El tamaño muestral se basó en el Outcome primario de interés.
- Basado en otros estudios similares, se estimó que para demostrar un cambio de 1 DE en RcSO₂ usando ANOVA unidireccional por pares (4 comparaciones por pares), igualdad de 2 colas, se necesitarían 23 pacientes.
- Suponiendo una tasa de abandono del 20% debido a fallas logísticas y retiro del consentimiento, se determinó un tamaño de muestra final de 28 neonatos.

Resultados

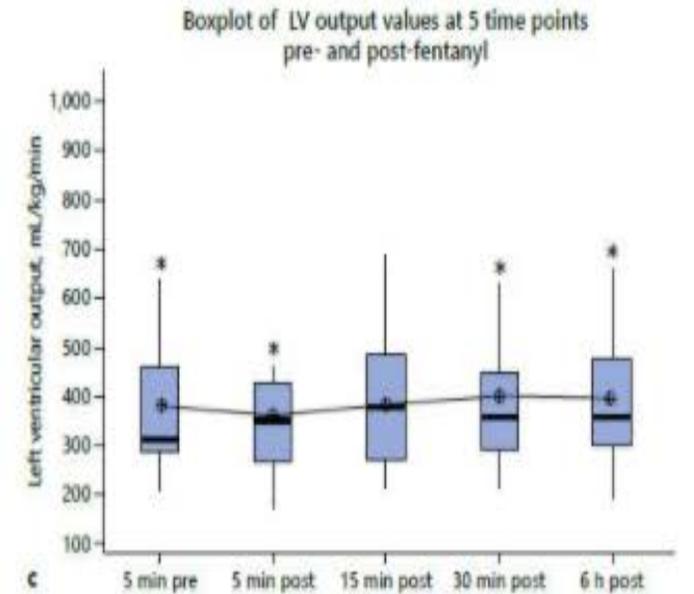
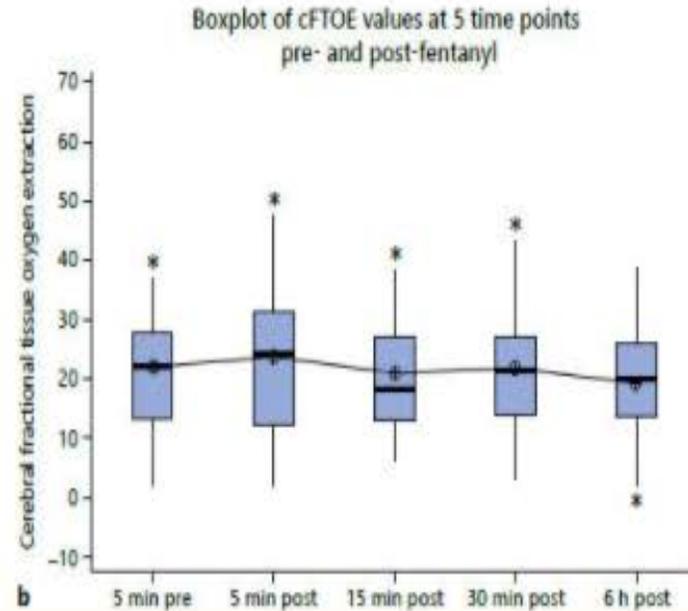
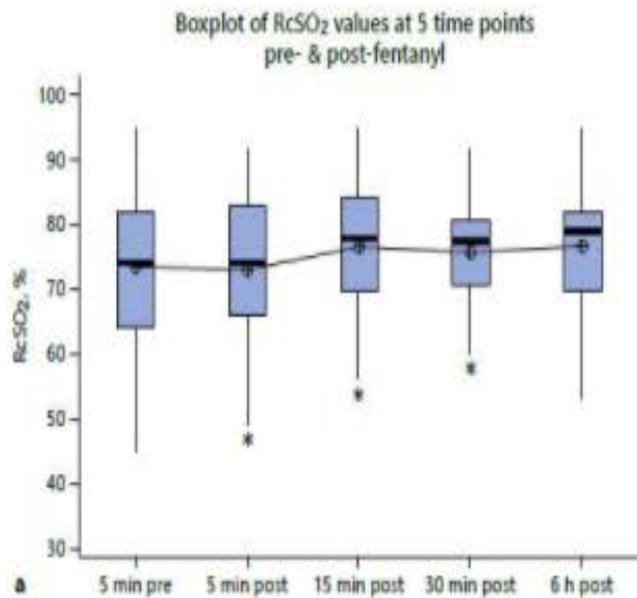
- Se enrolaron en el estudio **28 RN** con una **EG media de 28 semanas** (25-29 sem) y peso medio al nacer de 1.035 g (830-1.292 g).
- La mediana de edad posnatal en el momento del estudio era de 4 días (IQR 3-7 días).
- Todos los RN enrolados recibieron una dosis EV de fentanilo administrada en forma de bolo durante 1 minuto de 1 $\mu\text{g} / \text{kg}$ (IQR 1–1,7 $\mu\text{g} / \text{kg}$) antes de la colocación de un CPC.
- Ninguno de los RN recibió una infusión continua de fentanilo durante o después del bolo.
- 10/28 RN \rightarrow (mediana 25 sem) ; mediana de peso al nacer 820 gr, estaban en VMI (6 VAFO; 4 con VMC) , 13 estaban con VMNI (11 CPAP ; 2 con VPP intermitente nasal)
- 5 RN \rightarrow restantes no tenían asistencia respiratoria en el momento del estudio.

Discusión

Se demostró que la administración de una dosis en bolo de fentanilo a 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ **no alteró significativamente** la oxigenación cerebral regional, la extracción de oxígeno del tejido cerebral regional y el LVO



Discusión



Discusión

- **McPherson et al.** → estudio observacional, encontró que dosis acumulada de fentanilo en RNPT se correlacionó significativamente con **la reducción del diámetro cerebeloso transversal** ($r = 0,461$, $p = 0,002$).
- **Lammers et al.** → hubo una **disminución significativa en el score de habilidades motoras** entre RNPT que recibieron fentanilo en dosis altas v/s dosis bajas y sin dosis ($p = 0.026$).
- **Por lo tanto** → la alteración de la PC ya sea directa o indirectamente, mediada a través de la alteración del GC, puede ser un factor que contribuya a estos hallazgos

Sin embargo, en este estudio no se pudo demostrar ningún efecto significativo de una sola dosis en bolo de fentanilo sobre la oxigenación cerebral o la hemodinamia.

Discusión

- El uso de medicamentos no aprobados (off-label) es un problema muy poco reconocido en el cuidado neonatal.
- **Schweigertova et al.** → estudio observacional, mostró que 88.6% de los RN de cualquier edad gestacional, ingresados a UCIN, reciben al menos un fármaco off - label durante su estadía en UCIN.
- **Más frecuente en RNPT extremos (< 28 sem)** → 99.5% están expuestos a uno o más medicamentos off - label

Fármacos Off-Label de uso frecuente en UCIN

1. Fentanilo
2. Paracetamol
3. Furosemida
4. Heparina
5. Propranolol
6. Sildenafil
7. Espironolactona

La seguridad y eficacia de tales medicamentos se han extrapolado en estudios en adultos

Discusión

- Se ha estudiado el efecto de un protocolo de premedicación que incluye fentanilo como uno de los tres fármacos administrados antes de una intubación endotraqueal no urgente sobre el RcSO₂ y el GC en RNT y RNPT.
- Sin embargo, este estudio es el primero que explora los efectos de un bolo único de fentanilo EV sobre la oxigenación cerebral y la hemodinamia en prematuros.
- La medición de saturación de oxígeno regional utilizando un dispositivo NIRS se ha utilizado como sustituto de la oxigenación cerebral regional.
- **Caicedo et al.** → demostraron que las alteraciones en la autorregulación cerebral medidas mediante NIRS se correlacionan con los outcomes clínicos a largo plazo utilizando los scores de Bayley y Griffith a los 12 y 24 meses de EGC.

years of age

Age	Gross motor skills	Fine motor skills
5 th year (48 months to 59.9 months)	Climbs stairs and descends one foot a stair. Rides tricycle expertly using pedals. Can throw, catch, bounce ball well. Can kick ball while running. Can hop on one foot.	Good control of pencil, held adult fashion. Able to thread beads onto string. Can use scissors with practice. Can build elaborate structures with blocks.
6 th year (60 months to 71.9 months)	Runs lightly on toes and is able to walk on narrow line. Skilful in climbing, swinging and sliding. Kicks and throws ball with considerable ability. Able to move rhythmically to music.	Good control of pencil and crayons. Draws people and houses recognisably.
7 th year (72 months to 83.9 months)	Can somersault, skip with rope, and use climbing ropes. Begins to use bat adequately. Very active stage of development and accidents happen frequently.	Draws more realistic and complicated pictures and begins to fill in colour. Starts writing, but may reverse some letters.
8 th year (84 months to 95.9 months)	Good coordination – gets better at bat and ball games. Can walk along narrow planks and balance on poles.	Able to write well and may start to write stories for self.

The performance of South African and British children on the Griffiths Mental Development Scales- extended revised a comparative study K. V. Rooyen Published 2005, Psychology

Discusión

- Saturación de oxígeno regional derivada de NIRS (RSO2) refleja un balance de la DO_2/VO_2 de O_2 tisular local, cuantificado por el FTOE.
- **Estudio** → se pudo determinar con precisión el cFTOE marcando el tiempo de los valores de RcSO2 y SpO2.
- Esto se logró enlazando en tiempo real los datos de RcSO2 desde el INVOS 5100c al monitor Philips Intellivue MX800 que registró la SpO2.
- Además, para la evaluación HD se utilizó el dispositivo USCOM™ en lugar de la ecocardiografía tradicional → para **minimizar la manipulación** de RNPT (ya que se requirieron múltiples evaluaciones en un corto período de tiempo).
- La confiabilidad y validez de USCOM™ frente a la ecocardiografía convencional se han probado satisfactoriamente en estudios neonatales recientes



Limitaciones del estudio



Se midió solo los cambios fisiológicos a corto plazo de la oxigenación y perfusión cerebrales en vez de las consecuencias clínicas de la medicación, ya que fentanilo puede ejercer sus efectos a través de varios mecanismos directos e indirectos, y estos mecanismos pueden ser difíciles de distinguir a través de tales estudios a corto plazo.

Se obtuvo datos de solo 6 h, según los tiempos de acción máxima y la vida media de eliminación. Por lo tanto, cualquier efecto tardío del bolo de fentanilo sobre la oxigenación / perfusión cerebral, aunque improbable, no fue capturado en este estudio.

Se estimó las diferencias de $RcSO_2$, $cFTOE$ y LVO en puntos de tiempo fijos después de la administración de fentanilo, por lo que se pudo haber pasado por alto diferencias más sutiles que ocurren entre esos puntos de tiempo preespecificados.

Se midió el efecto de una única dosis en bolo de fentanilo sobre la oxigenación cerebral en los RNPT en lugar de los efectos cerebrovasculares de la dosis acumulativa, que podría estar relacionada con los resultados adversos a largo plazo.

Conclusiones

- En resumen, el estudio muestra que la administración de bolo de fentanilo a 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para el dolor de procedimiento y La sedación en RNPT muy prematuros estables no afecta la oxigenación cerebral, la extracción de oxígeno del tejido cerebral y gasto cardíaco.
- Sin embargo, no se puede afirmar acerca de los efectos a largo plazo de una sola o múltiples dosis en bolo de fentanilo, así como la infusión de fentanilo sobre los resultados del desarrollo neurológico según los resultados del estudio
- N del estudio pequeño, resultados no extrapolables a población general

Referencias

- Effect of Fentanyl Boluses on Cerebral Oxygenation and Hemodynamics in Preterm Infants: A Prospective Observational Study. Neonatology DOI: 10.1159/000508555.
- The performance of South African and British children on the Griffiths Mental Development Scales- extended revised a comparative study K. V. Rooyen Published 2005, Psychology
- Med. crít. (Col. Mex. Med. Crít.) vol.32 no.4 Ciudad de México jul./ago. 2018 Epub 30-Jun-2020
- <https://www.medicalexpo.es/prod/uscom/product-70427-543973.html>