

CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LOS RECIÉN NACIDOS EN UCIN

Dra. Constanzo Soto Conti¹, Dra. Analía Franco Sycz¹, Dra. Graciela Gomez Bouza¹, Dra. Marta López¹, Dra. Sandra Machado¹, Dr. Javier Meritano¹, Dr. Ricardo Nieto¹, Dra. Inés Espelt¹, Dra. Mara Vahinger¹

Texto revisado por el Dr. Claudio Solana², Dr. Alejandro Dinerstein³ y Dra. Nora Balanian³

¹ Médicos de Planta Servicio de Neonatología Hospital Materno Infantil "Ramón Sarda"

² Jefe de Servicio de Neonatología HMI "Ramón Sarda"

³ Jefe de Unidad de Neonatología HMI "Ramón Sarda"

Correspondencia: cleosc@yahoo.com

ALCANCE

Todos los recién nacidos.

APLICACIÓN

- Proveer una guía para la prevención, valoración y manejo del dolor y la agitación en los recién nacidos.
- Todos los miembros del equipo de salud deben garantizar, con un enfoque colaborativo y multidisciplinario, que el dolor sea evaluado y reevaluado a intervalos regulares durante la hospitalización de un niño con un enfoque colaborativo e interdisciplinario, para controlar el dolor y la agitación en los recién nacidos. Debe realizarse el seguimiento con el aporte de todos los miembros del equipo e incluyendo a los padres.

DOLOR

Es una experiencia sensorial y emocional fundamentada en una lesión tisular real o potencial, o la descripción de la misma en términos de este tipo de lesión.

La imposibilidad de comunicarlo no descarta de ninguna manera la posibilidad de que una persona presente dolor y que necesite el tratamiento adecuado para su alivio. La percepción del dolor es una característica inherente a la vida misma, aparece temprano en el desarrollo, y es útil como sistema de señales ante el daño tisular. Las señales incluyen respuestas de comportamiento y psicológicas que son indicadores válidos de dolor y que pueden ser inferidos por otros¹.

La interpretación subjetiva o una descripción verbal del dolor son el resultado del aprendizaje de experiencias previas, no así su percepción².

JUSTIFICACIÓN

Los recién nacidos (RN) sienten dolor. Sufren el cambio abrupto del ambiente intrauterino al del mundo exterior, y, en el caso de ser prematuros (RNPT), al de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). En estos últimos la supervivencia depende de cuidados altamente sofisticados asociados a un elevado número de procedimientos dolorosos, a situaciones estresantes y a la separación de la familia durante la internación. Como contrapartida, es posible evitar, prevenir y tratar el dolor generado por los procedimientos estrictamente necesarios para el tratamiento, y estimular el contacto piel a piel (CoPaP) precoz y prolongado de la madre o el padre con el bebé.

En una estadía de tres meses en la UCIN un RNPT puede ser sometido a alrededor de trescientos procedimientos dolorosos³. En el ser humano, el momento previo y el posterior inmediato al nacimiento son críticos para el desarrollo del cerebro; se caracterizan por picos de crecimiento, lo que se denomina sinaptogénesis. Debido a la inmadurez de su sistema nervioso los RN son particularmente vulnerables a los efectos del dolor y el estrés⁴.

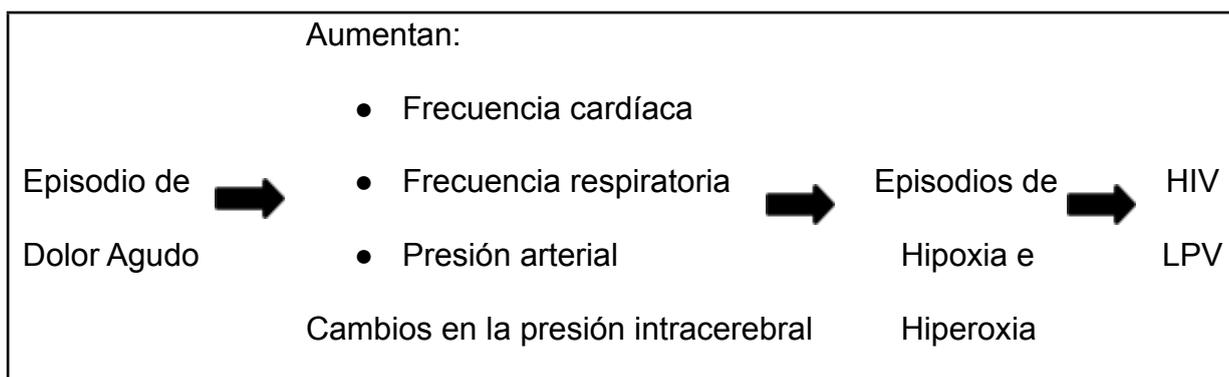
El equipo de salud que históricamente trató de manera enérgica la hipoxia, la hipoglucemia, la enterocolitis necrotizante o la sepsis, comprendió la importancia de la atención de otros factores que contribuyen al daño neuronal: el dolor y la separación de la madre^{5,6}.

Reconocer la existencia del dolor, el estrés y/o el discomfort en el RN, así como su prevención, diagnóstico y adecuado tratamiento constituyen paradigmas de calidad de atención y reflejan la complejidad de una actividad que integra componentes técnicos, de seguridad y ambientales en la dimensión afectiva y

psicológica. Por estos motivos el trabajo en equipo transdisciplinario es fundamental⁷.

La salud, desde el enfoque de curso de vida, es un recurso esencial para la producción y el mantenimiento de capacidades en individuos y poblaciones. Esta perspectiva entiende que la salud es una dimensión importante del desarrollo humano y no simplemente un fin en sí mismo, y considera la forma en que la salud de un individuo, la de su comunidad, su entorno entre otros factores así como la salud de las generaciones anteriores y futuras, están interconectadas a lo largo de la vida. El dolor en la etapa neonatal y su abordaje para evitar los daños que genera, se inscriben en el marco explicativo de la salud como curso de vida. En los RNPT el dolor agudo produce cambios adversos a corto plazo mientras que el dolor reiterado o crónico lo hace a largo plazo en cuanto a su procesamiento, a los sistemas de respuesta ante el estrés y al neurodesarrollo. (Figura 1)

Figura 1: Cascada de acontecimientos a partir de un episodio de dolor agudo



HIV: hemorragia Intraventricular; LPV: leucomalacia Periventricular

El dolor prolongado o reiterado produce cambios en los sistemas de procesamiento del dolor que perduran al menos hasta la adolescencia. Estos cambios consisten en hiperalgia (respuesta mayor y más prolongada ante estímulos dolorosos) y alodinia (dolor ante estímulos que habitualmente no son

percibidos como dolorosos y aumento de la nocicepción en los tejidos circundantes al estímulo)⁸⁻¹⁴.

Otras consecuencias son alteraciones neuroanatómicas permanentes, trastornos emocionales y del comportamiento, dificultades en el aprendizaje y alteración del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en el procesamiento del estrés, con implicancias para la salud y el neurodesarrollo de estos niños^{15, 16}. (Tabla 1)

Tabla 1: Consecuencias del dolor a corto y a largo plazo*

Consecuencias a corto plazo	Consecuencias a largo plazo
<ul style="list-style-type: none">● Aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria● Aumento de la presión arterial● Disminución de la saturación arterial de oxígeno: episodios de hipoxia e hiperoxia● Modificación del flujo vascular cerebral● Disminución del tono vagal● Disminución del flujo sanguíneo periférico● Hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular● Desorganización fisiológica y comportamental● Sudoración palmar● Reducción del depósito de energía que sería utilizado para el crecimiento	<ul style="list-style-type: none">● Disminución del volumen de regiones corticales y subcorticales: por excitotoxicidad y apoptosis● Cambios degenerativos con impacto en la supervivencia de neuronas corticales vulnerables● Cambios permanentes en el procesamiento del dolor a nivel espinal y periférico● Acentuación del eje hipotálamo-hipofisiario al estrés● Alteraciones del neurodesarrollo, en el desarrollo cognitivo y el aprendizaje● Trastorno de déficit de atención● Aumento de la ansiedad, impulsividad● Incapacidad de enfrentar situaciones nuevas● Comportamientos adaptativos pobres● Conductas defensivas● Hipersensibilidad prolongada

*Elaboración propia

El diagnóstico, la prevención y el tratamiento del dolor en los RN internados es responsabilidad del equipo de salud. Todos sus integrantes deben conocer las consecuencias que genera el dolor no tratado en los RN y estar actualizados en cuanto a su tratamiento, de modo que sea posible tomar conciencia de la magnitud de las conductas terapéuticas que favorecen el crecimiento y el desarrollo del cerebro, que se encuentra en plena evolución.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

La interacción del RN con el medio ambiente estresante de la UCIN representa un desafío para la neuroplasticidad y su neurodesarrollo. Con intervenciones preventivas y terapéuticas es posible obtener resultados óptimos.

El abordaje sistemático del manejo del dolor incluye la presencia activa de la familia. El marco ideal es el de una institución que brinda cuidados seguros y centrados en la familia¹⁷.

La prevención, reducción y mitigación del dolor incluye medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas (ambientales y conductuales). El empleo combinado de estas medidas tiene efecto aditivo o sinérgico en sus resultados clínicos.

La falta de conocimiento de la farmacocinética de la aplicación de drogas analgésicas (morfina, fentanilo) a roedores complica la extrapolación de los resultados de su administración a los RN humanos. Por este motivo aún no conocemos el manejo óptimo de fármacos en neonatos. Hasta tanto estén los resultados de estudios que buscan las dosificaciones seguras y eficaces y con el objetivo final de alcanzar, con la mínima cantidad de farmacoterapia, una situación en la que el RN se encuentre confortable y con control óptimo y seguro del dolor, es crucial aplicar el tratamiento no farmacológico del dolor,

hacer un diagnóstico y cuantificación de este y administrar el tratamiento farmacológico solo cuando sea pertinente y necesario¹⁸.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

El tratamiento no farmacológico debe ser administrado a todos los RN, sanos y enfermos, independientemente de su edad gestacional.

Consisten en proveer un ambiente y administrar estímulos con características que intentan asemejarse al medio intrauterino en las que el feto se desarrolla y que desaparecieron bruscamente en el momento del nacimiento.

El cambio abrupto que ocurre en el parto provoca sensaciones desconocidas en el momento de máxima vulnerabilidad de la especie humana. A partir de las 20 semanas de edad gestacional se encuentra desarrollado el sistema neurológico de percepción del dolor, no así los mecanismos fisiológicos de mitigación de este. En estas condiciones se encuentra el feto cuando eventualmente ocurre su nacimiento prematuro¹⁷.

Hay importantes experiencias que muestran evidencias acerca del efecto de medidas profilácticas y terapéuticas que no implican la administración de fármacos, para la reducción del dolor y que pueden favorecer la acción de las drogas analgésicas.

Las intervenciones no farmacológicas propician la realización de procedimientos con menor impacto emocional tanto para el bebé como para sus padres y colocan al RN en mejores condiciones para tolerar el dolor y para alcanzar la autorregulación luego del estímulo doloroso. Además los profesionales actuantes verán facilitada su tarea, dado que intervenir con un bebé relajado y seguro simplifica el procedimiento.

Estas son estrategias de bajo costo y fácil implementación si se realizan con un protocolo acorde a cada paciente de la UCIN.

Las intervenciones no farmacológicas reducen el dolor indirectamente por:

- El bloqueo de la traducción nociceptiva
- La activación de las vías inhibitorias descendentes
- La activación de sistemas que modulan la respuesta al dolor (liberación de endorfinas endógenas, activación de los sistemas de neuropéptidos y del “fenómeno de distracción”)¹⁷.

Medidas Ambientales

Al considerar las características del ambiente intrauterino en el que se encuentra inmerso el feto, es fácil comprender que crear un ambiente tranquilo y agradable ayuda a relajar al paciente y lo ubican en una situación de más tolerancia y mejor respuesta al dolor.

Las medidas ambientales *siempre* deben ser implementadas.

Estas deben ser:

- Ofrecer asistencia individualizada y atención continente.
- Brindar estimulación multisensorial durante el procedimiento: estímulos táctiles, visuales olfativos, acústicos y vestibulares (sostén directo de la mirada, música, voz materna, mecer).
- Manipular al neonato lenta y suavemente, conteniendo sus miembros
- Calmar el hambre
- Respetar el sueño
- Implementar un protocolo de intervención mínima^{5, 6}

El feto inicia su vida en un medio ambiente que modula todos los estímulos que actúan sobre él en el transcurso de su desarrollo. El medio ambiente de una UCIN está diseñado para sostener médicamente al RNPT y contrasta ampliamente con el medio ambiente intrauterino.

Ruido: el neonato prematuro tiene una extrema sensibilidad al ruido. El ruido excesivo o los ruidos fuertes y agudos pueden dañar las delicadas estructuras auditivas, con el riesgo de pérdida auditiva irreversible. Actualmente el parámetro de calidad en la UCIN, según la Academia Americana de Pediatría (AAP) es un nivel máximo de ruido seguro de 45 dB de día y 35 dB de noche¹⁹.

Intervenciones:

- Cerrar las puertas y ventanas de la incubadora de forma delicada, apretando los pestillos para no hacer ruido.
- No apoyar objetos ni golpear con los dedos sobre la incubadora.
- Cambiar el tono de voz e instalar señales de advertencia cerca de la unidad para recordar al personal que sea cuidadoso.
- Vaciar el agua de los nebulizadores, de los circuitos de respiradores y retirar las tubuladuras de aspiración de adentro de la incubadora.
- Cubrir la incubadora con manta gruesa o dispositivo adecuado para aislarla de los ruidos, además de la luz.
- Bajar el volumen de las alarmas de los equipamientos.
- Reparar equipos ruidosos que no funcionen correctamente.
- Hablar al RN con voz suave.
- Disminuir el sonido de teléfonos e impresoras, y retirar radios.
- Colocar a los niños más lábiles en el lugar más tranquilo de la sala.

Luz: es muy importante tener en cuenta la intensidad de la luz en las UCIN, ya que esto afecta al recién nacido y promueve su desorganización. La recomendación de la AAP es de 60 ftc como suficiente para la realización de la mayoría de los procedimientos.

- Es importante poder graduar la intensidad de la luz. Si la UCIN posee luz natural, utilizarla.
- Cubrir la incubadora con protectores de tela que no permitan el paso de luz. En aquellos pacientes cuya gravedad no lo permite, por lo menos cubrir la zona donde se encuentra la cabeza del neonato.
- Cuando los RN comienzan a tener ciclos de alerta permitirles la interacción, sobre todo con su familia.
- Emplear luces individuales para observaciones y procedimientos y evitar que iluminen directamente a los ojos; cubrirlos mientras se realiza un procedimiento que requiera luz directa.

Acciones posturales:

- a) Realizar el procedimiento, siempre que sea posible, en contacto piel a piel o en posición de flexión y envuelto por los brazos de la madre o el padre.
- b) Si la madre o el padre no están disponibles contener al RN mediante:
 - arropamiento: envolverlo con sábana o manta, realizando, de manera simultánea, el contacto quieto, acercando ambas manos sobre el tórax en forma quieta y con una adecuada presión.

- sostén del plegamiento facilitado: consiste en la sujeción manual de la cabeza del bebé junto con la flexión de los miembros.

- c) Posicionar al neonato contenido, en decúbito prono (boca abajo), en flexión y en línea media siempre que no esté contraindicado.
- Utilizar soporte ventral
 - Evitar la retracción escapular
 - Brazos flexionados cerca de la boca
 - Rodillas por debajo de la cadera
 - Crear límites en la cabeza y los pies mediante elementos de contención (nido).

Los RNPT poseen un escaso tono muscular que le impide vencer la acción de la gravedad, obligándolos a adoptar una postura en extensión lo que le produce retracción de los músculos de la espalda y la cadera, dificultando la evolución motora y las actividades mano-boca²⁰. El decúbito prono permite la flexión, facilita el encuentro con la línea media, favorece la utilización de los músculos extensores del cuello y tronco y disminuye el área corporal, promueve la normotermia, estabiliza la vía aérea, facilita el control de la oxigenación y disminuye el reflujo gastroesofágico y el riesgo de aspiración^{21, 22}.

Esta posición devuelve al RN a la sensación en la que se encontraba en el ambiente intrauterino, favorece la autorregulación (elemento esencial del desarrollo y la maduración que sostiene las interacciones significativas con el entorno a lo largo de toda la vida)²³ y le permite regresar más rápidamente al estado basal previo al procedimiento, con estabilización de

los parámetros vitales²⁴. Por estos motivos favorece el crecimiento y el neurodesarrollo del RNPT. Mediante los cuidados de contención y posicionamiento del RNPT se logra disminuir el estrés, los posibles problemas posturales secundarios y el dolor²⁵.

Posición en decúbito prono.



Arropamiento con sábana o manta.



Plegamiento facilitado



- Empleo de nidos:

El uso de nidos para el RN es una indicación para la atención del RNPT en incubadora, como forma de cuidar su desarrollo. En el año 1982, la Dra. Heidelse Als propuso su teoría sinactiva, según la cual los RNPT forman activamente su propio desarrollo y este está dado en gran medida por su capacidad de atención-interacción y por su relación con el entorno y con quienes lo cuidan²³. El nido forma parte de las medidas de confort utilizadas para facilitar la organización del RN.

Para mantener la posición en decúbito prono, en flexión, hay que utilizar nidos, que proporcionan la contención y posibilitan una mayor autorregulación y capacidad para tranquilizarse, lo que a su vez ayuda en la organización de la conducta²⁰. En esta posición el niño se siente

acunado y arropado y la barrera de contención le brinda seguridad y le permite un buen desarrollo psicomotor e intercambio con el medio que le rodea. Para favorecer la circulación y la adaptación del neonato, este debe permanecer todo el tiempo dentro del nido²⁶.

Un nido adecuadamente confeccionado brinda contención cefálica, podálica y lateral permitiendo que el RN encuentre límites en el nido, pero al mismo tiempo se mantenga en flexión con posibilidad de movilizarse²⁷.

Posición en decúbito prono, en nido.



- Contacto piel a piel (CoPaP):

El CoPaP sobre el pecho materno/paterno permite al RN experimentar estímulos táctiles, auditivos y propioceptivos y mejora todos los parámetros fisiológicos. Las frecuencias respiratoria y cardíaca se estabilizan, y se observa menor requerimiento de oxígeno, mayor ganancia de peso, mejor control de la temperatura y una importante disminución de los episodios de pausa respiratoria. La cercanía con la madre favorece el desarrollo del bebé, disminuyendo los niveles de

cortisol, y estimulando la capacidad de calmarse por sí mismo. La estimulación auditiva es más adecuada, y hay mayor estimulación visual, olfativa y táctil, a lo que se añade la sensación de seguridad que transmite el contacto directo con la madre, lo que redundará en menos episodios de llanto y un mejor descanso y sueño. El contacto piel a piel madre-hijo también contribuye a incrementar el sueño profundo, disminuir la actividad motora y muscular, reducir el llanto y disminuir el estrés del bebé y la angustia de la madre. También contribuye a la constitución de la microbiota y al establecimiento y sostén de la lactancia.

El CoPaP es especialmente eficaz en la punción de talón, tras la que el RN vuelve más rápidamente a su estado basal²⁸.

Si no es posible el CoPaP, se les debe permitir a los padres permanecer al lado del paciente y estimularlos a que realicen contención del bebé con sus manos en posición de plegamiento.

- Succión no nutritiva: emplear un chupete, único elemento diseñado para este fin.

En neonatos humanos la succión no nutritiva se asocia con una disminución en la frecuencia cardíaca, del gasto energético y con mejor oxigenación, respiración, función gastrointestinal, sueño y descanso. Facilitar la succión no nutritiva es el mejor recurso no farmacológico para calmar el dolor generado por procedimientos médicos en el RN.

El chupete debe ser empleado únicamente en acuerdo con el deseo de los padres y este uso específico del chupete no busca promover o fomentar el uso regular del chupete por el recién nacido.

En algunos estudios se ha demostrado el efecto sinérgico entre la succión del chupete junto con la administración de sacarosa. Este efecto es más notorio en bebés de término que en RNPT.

No se conoce el mecanismo exacto por el que la succión no nutritiva genera analgesia, pero se consideran dos explicaciones:

- a) La succión como fuente de sensaciones múltiples podría bloquear en el RN la percepción de dolor actuando como un dominante sensorial.
 - b) Podría permitir una autorregulación de la percepción dolorosa al posibilitar al RN regular mediante su propia succión la cantidad de estímulos dolorosos que recibe su sistema nervioso: la succión parece producir estimulación de fibras sensoriales largas que bloquearían del estímulo nociceptivo transportado a través de las fibras ascendentes¹⁷.
- Succión nutritiva: siempre que sea posible, realizar el procedimiento con el RN succionando el pecho materno.

La lactancia materna también parece tener efecto analgésico, aunque el mecanismo exacto no está claro. Puede contribuir la presencia de la madre, el contacto piel con piel, la succión y el sabor dulce de la leche.

La leche materna contiene una alta concentración de triptófano, precursor de la melatonina que incrementa la concentración de betaendorfinas y lactosa, alternativa a la sacarosa^{17, 29}.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Sacarosa:** La sacarosa es la intervención más estudiada, segura y efectiva para reducir el dolor. Su efectividad aumenta al emplearse con

succión no nutritiva y con estimulación multisensorial (masaje, voz materna, alineamiento visual, acariciar, mecer).

Existen estudios que sostienen que la presencia de sacarosa en la boca parece liberar endorfinas del hipotálamo por lo que sacarosa oral y alivio del dolor están relacionados a través del sistema endógeno de opioides que producen analgesia natural ya que parece involucrar mecanismos descendentes que modulan el dolor, con inhibición del dolor a nivel espinal. Faltan estudios que investiguen los efectos del uso en RN prematuros y su empleo en dosis repetidas.

Dosis: 0,2 ml/kg/dosis 5 minutos antes del procedimiento, 0,2 ml/kg/dosis durante y 0,2 ml/kg/dosis al finalizarlo. Cargar la dosis completa (0,6 ml/kg) preferentemente en jeringa de 1 ml²⁹.

- **Drogas:** El uso de analgésicos tiene indicaciones precisas y es limitado por la carencia de estudios aleatorizados en RN, ya que en todos los casos existen efectos adversos a considerar (Tabla 2).

Consideraciones generales:

- NO indicar según necesidad, establecer estrategia.
- Asegurar analgesia permanente, SIN valles.
- Seleccionar DROGAS según situación individual.
- Utilizar dosis e intervalos adecuados.
- Evitar drogas con poca o nula evidencia neonatal.
- Recordar que ni los sedantes, ni los paralizantes musculares son analgésicos^{17, 30}.

SEDACIÓN

- La sedación NO reemplaza a los analgésicos para el control del dolor.
- No hay pruebas que demuestren que los bebés puedan ser sedados con seguridad durante varias semanas o meses. Tampoco hay evidencia de que su uso por cortos períodos de tiempo sea inocuo.³¹
- Un metaanálisis sobre midazolam comunicó un incremento significativo en la incidencia de HIV, LPV o muerte en el grupo que recibió midazolam en comparación con el grupo que recibió placebo. La revisión de Cochrane no recomienda su uso en prematuros ni en menores de treinta días de vida.³¹
- Los efectos adversos de esta benzodiacepina incluyen: sedación excesiva, depresión respiratoria con disminución de la SpO₂, apnea, hipotensión, fiebre, vómitos, taquicardia y efectos neurológicos adversos como convulsiones, agitación, movimientos mioclónicos, hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV). La presentación parenteral de midazolam, igual que la del lorazepam y el diazepam, contiene alcohol bencílico, que causa alteraciones neurológicas y hemodinámicas.^{31, 32}
- Los sedantes no proporcionan alivio del dolor, pero podrían aumentar los efectos de los opiáceos.
- Las drogas paralizantes no tienen indicación alguna en neonatología.³³ Podrían tener utilidad para revertir la rigidez de la pared torácica asociada a la administración rápida del fentanilo.³⁴

Droga	Mecanismo de acción	Indicaciones	Dosis	Vía de administración	Efectos adversos
Paracetamol ¹⁴⁰ Reduce los requerimientos de morfina y evita sus efectos secundarios.	Actúa mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y bloquea la síntesis de prostaglandinas.	Dolor leve a moderado Suplemento de la analgesia con opiáceos.	10-15 mg/kg cada 6-8 h Concentración máxima a los 45-60 minutos. Dosis acumulada diaria: no debe exceder los 90 mg/kg en RN y los 40-60 mg/kg en RNPT	EV amp. 500 mg/50 ml (10mg/ml). Concentración para administración: 1-5 mg/dl en SF/Dx 5%. Administrar en 15 minutos. Estabilidad: - Diluir: 24 h. - Sin diluir: 6 h	Toxicidad hepática, dependiente de la dosis
Morfina ^{141,142}	Agonista de receptores μ . Mimetiza las acciones de los péptidos endógenos, bloquea la liberación de neurotransmisor (Sustancia P) provocando analgesia y sedación. Se metaboliza en el hígado a morfina-3-glucuronido antagonista y morfina-6-glucuronido que tiene efecto analgésico potente. Los RNPT producen morfina-3-glucuronido, lo que explica el desarrollo de tolerancia después de 3 a 4 días de su administración continua.	Dolor moderado a severo Si la morfina es necesaria con mayor frecuencia que cada 3-4 horas, considerar iniciar infusión continua. RN libre de tratamiento opiáceo: infusión de morfina a dosis 0.015-0.02mg/kg/h. En post quirúrgicos de RN con tratamiento opiáceo previo aumentar un 20% la dosis durante las primeras 48 h.	Infusión EV: 0.01-0.02 mg/kg/h Intermitente: EV-SC 0.05 mg/kg/dosis (cada 4-8h) VO: 0.1-0.3 mg/kg/dosis (cada 4-8h)	VO 100 mg/ml (5mg/gota) • Endovenosa continua o intermitente • Subcutánea • Vía oral Comienzo de acción: Endovenosa: 10 a 15 minutos Vía oral: variable Duración: 3 a 5 horas Vida media: RNPT: 10-20 h RN: 4-5-13.3 h Lactantes de 1-3 meses: 5-10 h	• Depresión respiratoria (especialmente los lactantes < 3 meses) • Requirimiento prolongado de ARM SNC: Depresión • Hipotensión (especialmente después de la administración intravenosa rápida) • Prurito • Vómitos • Estreñimiento • Retención urinaria • Demora en alcanzar la alimentación enteral completa • Rigidez torácica
Fentanilo ^{143,144} 50 a 100 veces más potente, inicio más rápido y menor duración que la morfina Genera tolerancia después de una dosis acumulada de 1,6 μ g/kg a 2,5 μ g/kg o después de 5 a 8 días de infusión continua Rápida tolerancia al efecto sedante.	Agonista de receptores μ	Dolor moderado a severo Infusión rápida con bomba para la intubación endotraqueal. No se recomienda infusión continua para otras indicaciones debido a la rápida aparición de taquiflaxia. Iniciar infusión de fentanilo en los períodos post-quirúrgicos inmediatos si existe hipotensión significativa. Luego de la estabilización hemodinámica rotar a morfina.	Infusión EV: 0.5-1 μ g/h Intermitente: 1-4 μ g/dosis	Endovenosa Comienzo de acción: casi inmediatamente Duración: 30 a 60 segundos Vida media: 23 horas	• La depresión respiratoria puede ser mayor que el efecto analgésico • Constipación, náuseas, vómitos, sedación, prurito, bradicardia, hipotensión, espasmo biliar, depresión respiratoria, tórax rígido

Tabla 2. Drogas para el tratamiento farmacológico del dolor en neonatología. *Elaboración propia

MANEJO DEL DOLOR EN EL RECIEN NACIDO

I. Evitar, reducir y prevenir el dolor

La prevención del dolor y del estrés comienza en la sala de partos, con una recepción amigable y atenta al RN, en la que se insista en la interacción precoz madre-hijo/a y en la que el equipo de salud no tenga temor de cuestionarse
Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2021;6(2):e1-33

acerca de los procedimientos sistemáticos impuestos a los RN en su nacimiento.⁴⁰

1. Evitar en lo posible la separación de la madre y estimular el contacto piel a piel en el momento inmediato posterior al nacimiento en la sala de partos siempre que sea posible.
2. Si es mandatorio el ingreso del RN a la UCIN estimular el contacto piel a piel con su madre o padre lo más precozmente posible.
3. Discutir la utilidad y el requerimiento de cada prueba de laboratorio para planificarlas, agruparlas, reducirlas al mínimo necesario y suprimir las prescindibles.¹⁶
4. Planear la colocación de accesos vasculares para las extracciones a fin de reducir la necesidad de punciones intravenosas repetidas, punciones de talón o inyecciones (comparar los beneficios contra los riesgos relacionados con la colocación del acceso vascular).
5. La venopunción es el método de elección para la toma de muestras de sangre en los RN, frente a la punción de talón. La venopunción es significativamente menos dolorosa que la punción del talón.⁴¹
6. Evitar superposición de procedimientos invasivos; asegurar una diferencia de por lo menos dos horas entre ellos.
7. Emplear de técnicas de monitoreo no invasivas cuando sea clínicamente apropiado.
8. Administrar medicamentos a través de la vía menos dolorosa posible.
9. Minimizar la manipulación. Los cambios de posición o las sensaciones táctiles pueden ser percibidos como estímulos dolorosos, especialmente en los momentos posteriores inmediatos al nacimiento.

8. Tomar medidas para sostener el confort del recién nacido:

8.1 Contener al RN mediante el plegamiento facilitado y arropamiento con sábanas.

8.2 Succión no nutritiva.

8.3 Contacto piel a piel.

8.4 Respetar siempre los ciclos de sueño-vigilia del bebé siempre.

8.5 Reducir al mínimo la manipulación antes de un procedimiento doloroso.⁴²

8.5.1 La manipulación puede causar mayor actividad en las vías nociceptivas.

8.5.2 La manipulación debe ser suave, siempre facilitando el plegamiento.

8.6 Optimizar la ventilación: el dolor podría desacoplar o desadaptar al bebé del respirador y viceversa.⁴³

8.7 Implementar un protocolo de intervención mínima.

8.8 Favorecer la presencia de los padres junto al bebé para lograr el consuelo y la contención necesarios durante el procedimiento y luego de este.

9. Antes del procedimiento y al finalizarlo, obtener registros basales de indicadores de dolor.

Recordar que el procedimiento ha finalizado solo cuando el bebé regresa a su estado basal previo a la realización de la intervención. Maniobras bruscas de acondicionamiento inmediatamente después de un procedimiento pueden generar excitabilidad neuronal y la percepción de estas maniobras como dolorosas; se recomienda posponerlos o realizarlos con el máximo cuidado posible.

10. Anticipar y prevenir el dolor generado por los procedimientos:

10.1 Proporcionar sacarosa antes de procedimientos dolorosos a menos que esté contraindicado⁴⁴.

10.2 Algunos niños requerirán tratamiento farmacológico para el dolor, además de las medidas citadas.

Una buena práctica para decidir el manejo del dolor en neonatología es usar una *checklist* que permita rápidamente repasar la posibilidad de evitarlo, prevenirlo y/o tratarlo.

Checklist previa a un procedimiento invasivo¹⁷

Prevenir.		
<i>La mejor forma de prevenir el dolor es evitarlo</i>		
Qué información se requiere? Es vital para el tratamiento del paciente?	√	X
Es posible obtener la información necesaria con monitoreo no invasivo?		
Existen alternativas menos invasivas para obtener la información que con bases fisiopatológicas puedan interpretarse de modo similar?		
Tratar		
Es posible aguardar a la unificación de controles y manipulación del RN?		
Es posible no interrumpir el sueño del bebé?		
Medición del estado basal en la escala		
Medidas no farmacológicas y farmacológicas: cuál es la adecuada según la medición basal y el procedimiento a realizar?		
Los padres están presentes en la Institución? Tienen disponibilidad para el CoPaP?		
Medición posterior al tratamiento	El bebé se encuentra en el mismo estado basal que el previo a la invasión?	
	Debo continuar implementando nuevas medidas no farmacológicas y/o farmacológicas?	

II. Evaluar el dolor

Entrenar al personal de salud, lo que le permitirá:

1. Identificar las fuentes reales o potenciales de dolor.

1.1 Estas incluyen maniobras de movilización y de cuidados habituales (incluso el cambio de pañal, la higiene y la organización general), tubos permanentes o accesos endovasculares, adhesivos, un medio ambiente nocivo, aspiración de la vía aérea, procedimientos quirúrgicos, procesos infecciosos, fracturas.

1.2 Realizar la evaluación del dolor con cada intervención clínica potencialmente dolorosa; evaluar la eficacia de las acciones conductuales, ambientales y farmacológicas.

1.3 Implementar primero las medidas no farmacológicas de manejo del dolor si este no tiene causa identificable.

2. *Aplicar la escala de medición del dolor / agitación N-Pass con medición de signos vitales para todos los recién nacidos con fuente real o potencial de dolor*²⁹.

2.1 Frecuencia de la evaluación:

- Antes y después de cada conducta no farmacológica o farmacológica que se lleve a cabo.
- Intubación, colocación de drenajes pleurales, etc o accesos endovasculares: cada 2-4 horas.
- Ante cada cambio de dosis de analgesia.
- En bebés que reciben analgésicos y / o sedantes programados o en infusión: 2-4 horas.
- Analgésicos: una hora después de administrada la dosis, para evaluar la respuesta.
- Postoperatorio: cada 2 h por 24-48 horas, luego cada 4 horas hasta que los analgésicos sean suspendidos.

2.2 Iniciar el tratamiento basado en la evaluación, que incluye una escala de dolor.

2.3 Escala N-Pass^{29, 45}:

2.3.1 Antes de proporcionar un tratamiento del dolor, previo al procedimiento, obtener información con la evaluación del dolor.

2.3.2 Evaluar el dolor reiteradamente durante los procedimientos más largos.

2.3.3 Escala a emplear: N-Pass (para dolor y sedación) (Figura 2).

Figura 2. Escala de dolor evaluación del dolor y la sedación neonatal (N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale)⁴⁵

Criterio de evaluación	Sedación		Normal 0/0	Dolor/agitación	
	-2	-1		1	2
Llanto/irritabilidad	No llora con estímulos dolorosos.	Gime o llora mínimamente con estímulos dolorosos.	Llanto adecuado. Tranquilo.	Se irrita o llora en forma intermitente. Se lo puede consolar.	Llanto agudo o silencioso continuo. Inconsolable.
Comportamiento	No se despierta con estímulos. No se mueve espontáneamente.	Apenas se despierta con estímulos. Poco movimiento espontáneo.	Adecuado para la EG.	Inquieto, se retuerce. Se despierta seguido.	Se arquea y patea. De modo constante, despierto o se despierta mínimamente. No se mueve (sin estar sedado).
Expresión facial	Tiene la boca relajada. Sin expresión.	Mínima expresión con estímulos.	Relajado.	Demuestra dolor esporádicamente.	Demuestra dolor continuamente.
Tono muscular de los brazos y las piernas	Sin reflejo de agarre o prensión palmar. Flácido.	Reflejo de agarre o prensión palmar débil. Tono muscular disminuido.	Manos y pies relajados. Tono normal.	Aprieta intermitentemente los dedos de los pies, los puños o tiene dedos extendidos. El cuerpo no está tenso.	Aprieta continuamente los dedos de los pies, los puños o tiene los dedos extendidos. El cuerpo está tenso.
Signos vitales: Frecuencia cardíaca SaO ₂	No hay cambios con estímulos. Hipoventilación o apneas.	Variación < 10 % de los valores basales con los estímulos.	En rango normal para la EG.	Aumento del 10-20 % por encima de los valores basales. SaO ₂ del 76-85 % con estímulos. Rápida recuperación.	Aumento > 20 % de los valores basales. SaO ₂ ≤ 75 % con estímulos. Lenta recuperación. Falta de sincronía con el respirador.

Escala de Evaluación del Dolor y la Sedación Neonatal (N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale)

Evalúa separadamente el dolor y la sedación en los RNT y los RNPT.

Evaluación del dolor: el puntaje se registra de 0 a +2 por cada comportamiento y criterio fisiológico. Se adicionan puntos en los RNPT según la EG. El puntaje total se registra como un número positivo (0 a +11). El tratamiento está sugerido con puntaje > 3.

Evaluación de la sedación: no necesita ser registrada cada vez que se evalúa el dolor. Se asigna 0 a -2 por cada criterio con puntaje total negativo de 0 a -10. Los niveles deseables varían en cada situación:

Sedación profunda g puntaje entre -10 y -5.

Sedación leve g puntaje entre -5 y -2.

Sin sedación g puntaje 0.

Un puntaje negativo sin la administración de opiáceos podría indicar que el paciente está expuesto en forma prolongada al dolor, estrés, depresión neurológica, infección u otra patología.

III. Manejo del dolor según procedimientos ^{43,44, 46}

1. Colocación de catéter percutáneo o acceso vascular o venoso

1.1 Sacarosa oral y succión no nutritiva.

1.2 Plegamiento facilitado y/o contención manual o con una sábana.

1.2 Considerar administrar un analgésico.

2. Inserción de tubo torácico

2.1 Infiltración subcutánea con lidocaína al sitio (usando la aguja más pequeña posible).

2.2 Administrar analgésico, EV, en bolo previo al procedimiento.

2.3 Asegurar una dosis de analgesia EV adecuada y sin valles en el momento inmediatamente posterior al procedimiento.

3. Intubación endotraqueal.

3.1 No existe la combinación ideal de fármacos para la premedicación.^{33,34,47-50}

Se han descrito beneficios por controlar el dolor con analgesia o sedación durante la intubación endotraqueal electiva, no así cuando esta se realiza en forma urgente durante la reanimación en la sala de partos o en situaciones en las que no se cuenta con acceso intravenoso.

3.2 Si el procedimiento no es urgente:

Considerar la sacarosa oral y la succión no nutritiva en tanto el analgésico opioide EV, en bolo lento, comienza su efecto. Por su potencia y velocidad de acción es recomendable el empleo de fentanilo, en bolo, administrado con bomba.

4. Punción arterial o venosa

4.1 Administrar sacarosa oral y succión no nutritiva.

4.2 Considerar anestésico local en sitio de punción.

4.3 Plegamiento facilitado y/o contención manual con una sábana.⁵¹

4.4 Al realizar punción de talón el momento de mayor dolor es el de compresión para obtener la muestra. Solo se recomienda para obtener una muestra única (dextro, pesquisa). Si es necesaria una mayor cantidad de muestras se recomienda obtenerlas por punción venosa y no de talón.

5. Punción lumbar

5.1 Administrar sacarosa oral y succión no nutritiva.

5.2 Considerar anestésico local.

5.3 Contener el cuerpo del RN mediante la posición de plegamiento facilitado o arropamiento con una sábana el cuerpo del recién nacido⁵¹.

5.4 Administrar paracetamol VO posterior al procedimiento

5.5 Considerar analgesia EV en caso de contar con acceso vascular y en el contexto de la internación en terapia intensiva.

6. Examen de los ojos-láser

6.1 Administrar sacarosa oral y succión no nutritiva.

6.2 Realizar el procedimiento en el contexto de la UCIN.

6.2 Si el paciente está intubado administrar analgésicos opioides en bolo lento.

6.3 Si el paciente no está intubado considerar administrar opioides en bolo lento bajo el riesgo de requerir intubación de la vía aérea.

6.4 Contener el cuerpo del RN mediante la posición de plegamiento facilitado o arropamiento con una sábana el cuerpo del recién nacido⁵¹.

7. Analgesia farmacológica ^{29 43-45, 47, 52}

7.1 Considerar la infusión intravenosa o bolos periódicos de analgésicos.

7.2 Las dosis pueden necesitar ser incrementadas periódicamente según cada paciente y sobre la base de los resultados obtenidos con la escala de dolor. Es posible también el desarrollo de tolerancia al analgésico. Evaluar diariamente.

7.3 Pacientes con analgesia en infusión continua:

- Si por características clínicas o medición con escala requiere un bolo EV extra, luego de administrarlo, titular y aumentar la dosis de la infusión continua.
- Si por características clínicas o medición con escala requiere aumento de la infusión continua, previo a cada aumento de la infusión considerar un bolo EV del mismo analgésico.

7.4 Tratar rápidamente el dolor que se produce entre las dosis regulares de analgésicos. Es más eficaz utilizar el mismo opioide empleado en las dosis programadas.

8. Postoperatorio de neonatos no intubados

8.1 Considerar analgesia programada para las primeras 24-48 horas. Evitar los valles en la dosificación.

9. Postoperatorio de neonatos intubados

9.1 Considerar la infusión intravenosa continua o bolos programados de analgésico opioide durante 24-48 horas, evitar los valles en la dosificación.

9.2 Considerar otras comorbilidades al ajustar los opioides.

10. Retirada de adhesivos de la piel

10.1 Administrar sacarosa y succión no nutritiva.

10.2 Siempre que sea posible arropamiento y plegamiento facilitado.

10.3 Humedecer el adhesivo con agua tibia.

IV. Destete de opiáceos⁵³

1. Los bebés que reciben opioides deben ser destetados de estos poco a poco con el fin de minimizar los síntomas de abstinencia.

1.1 Destetar solo un medicamento a la vez.

1.2 Frecuencia sugerida de destete según duración del tratamiento:

- <5 días: suspender sin realizar reducciones en la dosis.
- 1-7 días: reducir la dosis en un 25-50% diario.
- > 7 días: reducir la dosis en un 10-20% cada 1-2 días.
- 14-30 días: disminuir 20-25% de la dosis cada 5 días.
- >30 días: individualizar el plan para cada paciente.
- Si el paciente recibe *infusión continua* con morfina: pasar a dosis cada 4 horas de morfina EV.
- Morfina VO para descenso: multiplicar dosis de morfina EV x 3 y administrar cada 4 horas.
- Metadona para descenso de morfina:

Acción	Ejemplo
1. Calcular dosis de morfina en 24 h: 100 mcg/kg/hora	<ul style="list-style-type: none"> • $100 \text{ mcg} \times 3 \times 24 = 7200 \text{ mcg/día morfina}$ • $7200 \div 1000 = 7,2 \text{ mg/día morfina}$
2. Dividir esta cantidad de morfina por 6 (una corrección por la vida media más larga de la metadona) = dosis/día inicial de metadona	<ul style="list-style-type: none"> • $7,2 \div 6 = 1,2 \text{ mg/día metadona}$
3. Proporcionar esta cantidad por vía oral en 4 dosis, cada 6 h, durante 48 h	<ul style="list-style-type: none"> • $1,2 \div 4 = 0,3 \text{ mg/dosis de metadona c/ 6 h}$

- Recordar el primer día iniciar metadona **sin suspender** fentanilo/morfina^{54,55}

1.3 Es posible el requerimiento de bolos intermitentes del fármaco para facilitar el destete de la infusión.

1.4 Considerar la sustitución de otros medicamentos de la misma clase con una vida media más larga: metadona

Droga	Ruta/Dosis	Duración (vida media)	Comentarios
<p>Metadona⁵⁶</p> <p>Opioide semisintético. Se une a receptores opiáceos en SNC e inhibe las vías ascendentes del dolor.</p> <p>Biodisponibilidad: 70 a 100%.</p>	<p>Solo administración VO.</p> <p>Calcular equipotencia de morfina o fentanilo.</p> <p>Dosis morfina: 4-10.</p> <p>Dosis fentanilo: conversión a morfina VO y luego a metadona.</p>	<p>Prolongada: alrededor de 72 horas. Esta característica permite intervalos prolongados entre dosis.</p>	<p>Posibles efectos adversos: prolonga intervalo QT, bradicardia, hipotensión, riesgo de arritmias, depresión SNC y respiratoria.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, *et al.* Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249-252.
2. Anand KJS, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 67: 3-6.
3. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, *et al.* Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in preterm infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr* 2007; 150: 151-156.
4. Rakic P. Images in neuroscience. Brain development, VI: radial migration and cortical evolution. *Am J Psychiatr* 1998, 155: 1150-1151.
5. Als H, Duffy F, McAnulty G, Rivkin *et al.* Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004; 113: 846-857.
6. Brazelton B. L'approche preventive du nouveau ne a risque, l'intervention precoce, quel sens a-t-elle? *Pediatric* 1990; 45: 491-503.
7. Montirosso R, Del Prete A, Bellù R, Tronick E, Borgatti R, and Neonatal Adequate Care for Quality of Life (NEO-ACQUA) Study Group. Level of NICU quality of developmental care and neurobehavioral performance in very preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129: 1129-1137.

8. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, *et al.* Pain exposure predicts dampened cortisol, behavior and cardiac stress reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain* 2005; 113: 293-300.
9. Slater R, Fabrizi L, Worley A, Meek J, Boyd S, Fitzgerald M. Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to health age-matched term-born infants. *NeuroImage* 2010; 52(2): 583-589.
10. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield M, *et al.* Pain reactivity in former extremely low birth weight infants at corrected age 8 months compared with term born controls. *Infant Behav Dev* 2001; 24: 31-55.
11. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, *et al.* Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain* 2010; 150(2): 257-267.
12. Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(11): 1079-1082.
13. Grunau RE, Tu MT. Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editors. *Pain in Neonates and Infants: Pain Research and Clinical Management*. 3rd. Elsevier; Toronto, Canadá 2007; 45-55.
14. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, Stocks J, Marlow N. Long term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain* 2009; 141: 79-87.
15. Sullivan MC, Hawes K, Winchester SB, *et al.* Developmental origins theory from prematurity to adult disease. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008; 37: 158-164.
16. Koupil I. The Uppsala studies on developmental origins of health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 426-436.
17. Soto Conti C, Dinerstein A. El dolor en el recién nacido. *Clínicas Perinatológicas Argentinas*. Número 1, ciclo 2013- 2014.
18. Dinerstein N.A., Brundi M. El dolor en el recién nacido prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1998; 17: 97-192.
19. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. American Academy of Pediatrics & Canadian Paediatric Society. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2231-2241.
20. Ginovart Galiana G. Cuidados centrados en el desarrollo: un proyecto común. *Aloma. Revista de Psicología, Ciències de l'Educació i de l'Esport* 2010; 26: 15-27.

21. Egan F, Quiroga A, Chattás G. Cuidado para el neurodesarrollo. Revista de enfermería neonatal. FUNDASAMIN 2012; (14).
22. Rivera Vázquez P, Lara Murillo D, Herrera Rodríguez A, Salazar Urbina E, et al. Cuidado del desarrollo en recién nacidos prematuros en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en Cd. Victoria. Enf Neurol (Mex) 2011; 10(3): 159-162.
23. Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization. Phys Occup Ther Pediatr 1986; 6: 35-55.
24. Visscher O, Lacinda L, Casper T, *et al.* Conformational positioning improves sleep in premature infants with feeding difficulties. J Pediatr 2015; 166(1): 44-8.
25. Herrington CJ, Chiodo LM. Human Touch Effectively and Safely Reduces Pain in the Newborn Intensive Care Unit. Pain Manag Nurs 2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602430>.
26. Eugenia Lago MOM. Guía de cuidados de enfermería para la mínima manipulación del recién nacido prematuro extremo en la unidad de cuidado intensivo neonatal del centro policlínico del Olaya. 2008.
27. Egan F, Quiroga A, Chattás G. Cuidado para el neurodesarrollo. Revista de enfermería neonatal. FUNDASAMIN. 2012;(14).
28. Soto Conti C. Derecho 3 • El recién nacido tiene derecho a recibir atención acorde a sus necesidades, considerando sus semanas de gestación, su peso al nacer y sus características individuales, pensando en su futuro. Proteger la piel y todas sus funciones. UNICEF, Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la República Argentina, noviembre 2018. <https://www.unicef.org/argentina/informes/derechos-de-los-recien-nacidos-prematuros-derecho-3>
29. Fernández Jonusas S, Funes S, Galetto S et al. Manejo del dolor en Neonatología. Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Arch Argent Pediatr 2019; 117. Supl 5: S180-S194 / S180.
30. Anand KJ, Hall RW. Love, Pain, and Intensive Care. Pediatrics 2008; 121(4): 825-827.
31. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; 1: Art. No.: CD002052.

32. Shehab N, Lewis CL, Streetman DD, *et al.* Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 256-9.
33. Kumar P, Denson S, Mancuso T. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*.2010; 125: 608-615.
34. Barrington K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health* 2011; 16(3): 159-71.
35. Bartocci M, Lundeberg S. Intravenous paracetamol: the 'Stockholm protocol' for postoperative analgesia of term and preterm neonates. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 1120.
36. Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ, Pain control: non-steroidal antiinflammatory agents. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine* 2006; 11: 251-9.
37. Travaglini M. *Vademécum Neonatal: Guía farmacoterapéutica para el recién nacido y los primeros meses de vida.* Buenos Aires: Edimed/Edifarma 2018.
38. Anand K, Anderson B, Holford N, Hall R, *et al.* for the NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br J Anaesth* 2008; 101: 680-689.
39. Hall R, Kronsberg S, Barton B, Kaise J, Anand K for the NEOPAIN Trial Investigators Group. Morphine, hypotension, and adverse outcomes among preterm neonates: Who's to blame? Secondary results from the NEOPAIN Trial. *Pediatrics* 2005; 115: 1351-1359.
40. Herbinet E. *Les cahiers du nouveau-né. L'aube des senses.* 1995; Ed Stock, cap 5.
41. Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD001452. DOI: 10.1002/14651858.CD001452.pub4. Consultado el 29 de diciembre de 2020.
42. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, *et al.* Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* 2006; 117: S9-22.
43. Hall R, Anand K. Pain Management in Newborns. *Clin Perinatol* 2014; 41: 895-924.
44. Passariello A, Montaldo P, Palmaa M, Cirilloe M *et al.* Neonatal painful stimuli: skin conductance algometer index to measure efficacy 24% of sucrose oral solution. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2020; 33 (21): 3596-3601.

45. Hummel P, Puchalsky M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008; 28(1): 55-60.
46. Paediatrics & Child Health Division. The Royal Australasian College of Physicians. Guideline Statement: Management of Procedure-related Pain in Neonates. 2006.
47. Norman E, Wikström S, Rosén I, Fellman V *et al.* Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr Res* 2013; 73(1): 87–94.
48. Allen KA. Premedication for Neonatal Intubation: Which Medications are Recommended and Why? *Adv Neonatal Care* 2012; 12(2): 107-111.
49. Sarkar S, Shumacher RE, Baumgart S, Donn SM. Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol* 2006; 26(5): 286-289.
50. Van Hasselt T. Question 1: What is the best sedative to give as remediation for neonatal intubation? *Arch Dis Child* 2017; 102(8): 780-783.
51. Day R. Positioning for the preterm or sick neonate in NICU. Royal Melbourne Hospital for Women Developmental Care Guidelines. JHCH NICU Developmental Care Group. 2012.
52. Spence K, Henderson-Smart D, New K, Evans C, Whitelaw J *et al.* Evidenced-based clinical practice guideline for management of newborn. *J of Paediatrics and Child Health* 2010; 46: 184-192.
53. Hudak L, Tan R. The Committee on Drugs and the Committee on Fetus and Newborn. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129; e540.
54. Robertson RC. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1(2): 119-123.
55. Mack G, Thomas D, Giles W, *et al.* Methadone levels and neonatal withdrawal. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 96-100.