

# MANEJO DEL DOLOR EN NEONATOS HOSPITALIZADOS

## REVISIÓN AMPLIADA DE LA LITERATURA

Héctor Romero MD\*, Carlos Artemo García MD\*\*, Jack Paul Galindo MD\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** Los pacientes hospitalizados en la unidad de recién nacidos están expuestos a manipulaciones y procedimientos médicos que pueden ocasionar dolor (así este no sea evidente), estrés y alteración de la vigilia, siendo los pretérmino un grupo vulnerable. No recibir un tratamiento adecuado o en forma oportuna, así como estar bajo la presencia de dolor, ocasiona cambios metabólicos y sistémicos relacionados con la liberación de hormonas asociadas con el estrés, llevando a ser más susceptibles a las infecciones por baja respuesta del sistema inmunológico. **Metodología:** búsqueda sistemática en bases de datos OVID, MDConsult, HINARI, PUBMED, THE COCHRANE LIBRARY, UPTODATE y EMBASE, con términos Mesh en diferentes combinaciones, así como términos DeCS. Se revisaron artículos en inglés y español que no tuvieran más de diez años de publicados. En algunos se realizó búsqueda en bola de nieve. **Conclusiones:** existen medidas farmacológicas o no con evidencia para el manejo del dolor en procedimientos que se llevan a cabo en la unidad de cuidado intensivo neonatal; se deben poner en práctica y utilizar escalas que evalúen de una manera adecuada la presencia del dolor en el neonato.

**Palabras clave:** unidades de cuidado intensivo neonatal, dolor, manejo del dolor, recién nacido, prematuro, escala.

**Abreviaturas:** RN, recién nacido (s); UCIN, unidad de cuidado intensivo neonatal.

## PAIN MANAGEMENT IN NEWBORNS

### Abstract

**Antecedents:** All neonates in the Neonatal Intensive Care Unit are exposed to painful (even if it is not evident) and stressful manipulation and procedures that may lead to waking stage impairment. Preterm neonates are particularly vulnerable. Not receiving an adequate and timely treatment, as well as, undergoing pain generates metabolic and systemic changes associated with stress hormones release resulting in increased susceptibility to infection and reduced immune system response. **Methodology:** a systematic search in OVID, MDConsult, HINARI, PUBMED, THE COCHRANE LIBRARY, UPTODATE and EMBASE data bases, using various combinations of Mesh terms, as well as DeCS terms. Articles in English and Spanish less than ten years old were retrieved. Some searches were conducted using the snowball method. **Conclusions:** pharmacological and non-pharmacological measures for pain management as techniques conducted at the NICU are available; pain evaluation scales to adequately assess the presence of pain in neonates must be implemented and used.

**Key words:** neonatal intensive care units, pain, pain management, neonates, preterm neonates, scale.

Fecha recibido: enero 16 de 2015 - Fecha aceptado:

\*\* Residente III de Pediatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

\* Asesor metodológico. Pediatra, Hospital de San José. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

## Introducción

El dolor es una sensación subjetiva, su manifestación en neonatos es de difícil identificación, lo que lleva a no considerarlo durante la práctica médica.<sup>1</sup> Es una “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial” (*International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy [IASP], 1986*).<sup>2</sup> En los últimos años la investigación científica ha confirmado que los RN en especial cuando son prematuros, son más sensibles a los estímulos nociceptivos que los niños mayores. Los RN son capaces de desarrollar respuestas exageradas, fisiológicas, de comportamiento, hormonales y metabólicas que pueden tener a corto y largo plazo efectos negativos.<sup>3</sup>

Los pacientes hospitalizados en la unidad (UCIN) lo están por la presencia de diversas patologías de diferentes etiologías, recibiendo por parte del personal médico y de enfermería manipulaciones y procedimientos que pueden producir dolor, estrés y alteración en la vigilia.<sup>4</sup> Los RN en UCIN experimentan entre 14 a 16 procedimientos dolorosos al día, la mayoría de los cuales se realizan sin medidas eficaces de control del dolor<sup>2-5</sup> solo el 20.3% reciben un tratamiento analgésico específico.<sup>6</sup>

Cuando el dolor es evidente o se requiere la realización de procedimientos, se inician medidas orientadas a disminuirlos pero en ocasiones el tratamiento no es el adecuado o en caso de utilizar medicamentos la dosis no es la recomendada. Es por ello que surge la necesidad de realizar una revisión acerca del manejo del dolor en neonatos con el ánimo de ayudar a los médicos a elegir las medidas de control más eficaces y seguras basadas en el conocimiento actual. La prevención y el manejo adecuado del dolor debe ser una parte esencial de la atención de salud estándar en la UCIN, y reconocer y evaluar las fuentes de dolor debe ser rutinario en la práctica diaria tanto de los médicos como de las enfermeras que cuidan del recién nacido.

*Objetivo general:* realizar una revisión ampliada de la literatura sobre el manejo del dolor en neonatos hospitalizados en una unidad de RN.

*Objetivos específicos:* revisar los métodos diagnósticos para identificar el dolor y analizar los esquemas de tratamiento; elaborar un documento que cuente con la información suficiente para lograr la actualización del manejo del dolor en neonatos hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo.

*Metodología:* se llevó a cabo una búsqueda sistemática en bases de datos como OVID, MDconsult, HINARI, PUBMED, THE COCHRANE LIBRARY, UPTODATE, EMBASE. Se utilizaron los siguientes términos Mesh: *Intensive care Units, Neonatal; Pain; Pain Management; Infant, Newborn; Clinical Trial; Infant, Premature*, en diferentes combinaciones, así como en español. Como criterios de selección se incluyeron revisiones sistemáticas, con y sin metaanálisis, ensayos clínicos controlados, guías de manejo clínico, estudios de cohortes y revisiones temáticas. También se utilizaron buscadores de internet para literatura gris. Se seleccionaron solo artículos en idioma inglés o español y que se hubieran publicado en los últimos diez años.

## Marco teórico

### Neurofisiología del dolor en el recién nacido

Antes se creía que los RN tenían vías neuroanatómicas inmaduras o mitigadas ante el dolor, pero ahora está claro que los RN prematuros y a término tienen desarrolladas estas vías, requeridas para la nocicepción. De hecho, por la semana 24 de gestación los estímulos dolorosos se asocian con procesos fisiológicos, hormonales y marcadores metabólicos de la respuesta al estrés. La percepción del dolor y la respuesta al estrés pueden ser mayores en los neonatos prematuros debido a la inmadurez de las vías inhibitorias descendentes.<sup>2</sup>

Debido a que el sistema nervioso de los pretérminos aún se encuentra en desarrollo, difiere de los de RN a término. Los prematuros son muy vulnerables a los efectos del dolor y el estrés. La neurobiología del desarrollo del dolor confirma que los sistemas aferentes son funcionales por completo hacia las 24 semanas de gestación; sin embargo, los sistemas autonómicos y neuroendocrino de autorregulación que modulan la

experiencia sensorial pueden encontrarse inmaduros en los prematuros. El desarrollo de las vías inhibitorias descendentes puede retrasarse en la relación neurotransmisor-receptora y en las conexiones neuronales. El umbral táctil es menor, por lo que estos neonatos se sensibilizan al realizar procedimientos repetitivos de lesiones de continuidad (venopunción, punción de talón) y los estímulos táctiles, lo que lleva a una mayor sensibilidad al dolor durante y después de este período.<sup>2,7</sup>

La observación cuidadosa de indicadores fisiológicos y de comportamiento demuestra que el impacto sensorial, angustiante y perjudicial del dolor es evidente en esta población; sin embargo, reconocer el dolor y la distinción de otras condiciones sigue siendo un desafío. Si bien los bebés que nacen en edades gestacionales más tempranas perciben el dolor tal vez en un grado mayor, al mismo tiempo no tienen la capacidad de mostrar todo el espectro del comportamiento observado en los nacidos cerca al término, por lo que se ha sugerido modificar los instrumentos de evaluación para tomar en cuenta estas diferencias.<sup>2</sup> Los prematuros sometidos a múltiples estímulos dolorosos durante su adaptación a la vida postnatal podrían ser vulnerables a las consecuencias de esta repetición, debido a que los mecanismos de protección que modulan y conducen a la habituación al dolor son inmaduros.<sup>8</sup> No está todavía claro si durante la estancia hospitalaria los lactantes prematuros exhiben y es posible que sientan un incremento del dolor como consecuencia de los estímulos nociceptivos a la que son sometidos y el medio ambiente estresante cuando se provee la ayuda para su supervivencia.<sup>9</sup>

Se ha demostrado asociación entre el número de procedimientos que lesionan la piel tomados como medida de la experiencia del dolor en la UCIN, con resultados adversos, tales como: 1) puntuaciones más bajas a nivel de los índices motor (índice de desarrollo mental) y psicomotor (índice de desarrollo psicomotor) en la escala Bayley a los 8 y 18 meses; el número de días con ventilación mecánica también tuvo un impacto; o bien la mayor exposición a la morfina se asoció con peor desarrollo motor (pero no cognitivo) a los ocho, pero no a los 18 meses, aunque la administración no

fue controlada ni las indicaciones detalladas (es decir, la dosis y la duración, el uso de la sedación, de procedimiento o dolor posoperatorio).<sup>10</sup> 2) Deficiencias de crecimiento en caso de alto número de procedimientos dolorosos antes de las 32 semanas de edad.<sup>11</sup> Otros factores, como la infección y la exposición a hidrocortisona, también se asociaron con retardo del crecimiento.<sup>10</sup>

## Clasificación del dolor

El dolor puede catalogarse de diferentes maneras, no existe unanimidad y en la literatura mundial se encuentran múltiples clasificaciones,<sup>12</sup> como la que presentamos a continuación.

### Dolor según la temporalidad

*Dolor agudo:* es producido ante una lesión tisular causada por un estímulo nociceptivo y contiene un significado funcional de alarma para el organismo.<sup>12</sup>

*Dolor crónico:* es el que persiste más allá del tiempo de resolución de la causa o patología que lo originó, constituye un síndrome o enfermedad que carece de función protectora y su característica psicológica es la depresión.<sup>12</sup> *Dolor incidental:* es aquel que surge del dolor basal en forma inusitada, de fuerte intensidad y de difícil control.<sup>12</sup>

### Dolor según la fisiopatología

*Dolor nociceptivo:* es el producido por un exceso de nocicepción que puede ser somático y visceral.<sup>12</sup> *Dolor neuropático:* es el producido por una lesión, disfunción o alteración del SNC o periférico que altera los mecanismos de control, modulación e integración de las vías de transmisión nociceptiva. Comprende el dolor mantenido por el simpático y el síndrome complejo regional doloroso (antes conocido como distrofia simpático refleja).<sup>12</sup>

## Evaluación del dolor en el recién nacido

La búsqueda realizada en la literatura para conocer los diferentes métodos de evaluar el dolor, mostró que

existen múltiples escalas las cuales por medio de un constructo se aproximan a una evaluación objetiva de un proceso subjetivo con una alta fiabilidad, permitiendo clasificar el grado de dolor presentado por el RN. Más de cuarenta se han desarrollado en especial para ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia de un tratamiento, pero muy pocas han sido validadas para uso clínico general.<sup>2,13,14</sup> En la **Tabla 1** se presentan las escalas más utilizadas.<sup>15</sup> En un estudio que involucró diez UCIN en Estados Unidos, el 88% del personal de enfermería utilizó algún tipo de escala, mientras solo 9% del personal médico las usó. Es importante anotar que la más empleada es la *neonatal infant pain scale*.<sup>16</sup>

En Italia Codpietro y col.<sup>17</sup> llevaron a cabo un estudio en treinta UCIN encontrando que diez utilizaban alguna herramienta para evaluación del dolor en los procedimientos invasivos menores. La *neonatal infant pain scale* fue la más empleada (60%) y veinte unidades neonatales basaban sus prácticas en guías de manejo. Fue evidente la poca utilidad de estas para evaluar el dolor en las UCIN.

En 1992 Ambuel y col presentaron un método para conocer y evaluar el sufrimiento de los pacientes con ventilación mecánica en la unidad de cuidado intensivo pediátrica, a la que llamaron escala COMFORT; luego se determinaron los puntos de corte para calificar la sedación. En 1996 se realizó una validación en niños hasta de 3 años con dolor posoperatorio, cuyos cambios permitieron evaluar al paciente que se encontraba en ventilación espontánea o con ventilación mecánica, en cuanto el estado de alerta, calma-agitación, respuesta respiratoria, llanto, movimientos físicos, tono muscular y tensión facial. En la última validación se han añadido descripciones de la mayoría de categorías para aumentar la claridad. Cada categoría se puntuó de 1 a 5. Esto hizo que la más baja era la que cursaba sin dolor y 30, la más alta, representa el mayor dolor. Los puntos de corte que indican la necesidad de administrar medicamentos o el ajuste (como el aumento de la dosis de analgésico) es de 17 o superior.<sup>18</sup>

Otra encuesta en Japón por Ozawa y col.<sup>19</sup> evaluó el manejo de dolor neonatal tanto de manera individual

como organizacional, con un total de 61 de 89 enfermeras jefes y 54 de 89 neonatólogos que respondieron la encuesta. Más del 60% de las unidades no usan escalas para la valoración del dolor en procedimientos y cerca de 63% carecían de guías sobre los mejores métodos para alivio del dolor en procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Sólo el 17% de los jefes de enfermería y el 24% de los neonatólogos considera que los enfermeros y los médicos en sus unidades tienen en cuenta el manejo del dolor y menos del 20% de las unidades tenían guías escritas para el tratamiento del dolor neonatal. Por último concluyen que las UCIN japonesas necesitan guías de práctica clínica nacionales para el manejo del dolor, lo cual podría mejorar la colaboración entre enfermeros y médicos para reducir al mínimo este síntoma.

## Manejo del dolor en el recién nacido

Los neonatos hospitalizados en la UCIN y en especial los pretérmino, son llevados a varios procedimientos diarios que con frecuencia causan dolor y estrés alterando el ciclo de vigilia y sueño.<sup>20</sup> Al enfrentarnos al problema se debe minimizar la estimulación dolorosa por parte de todo el personal que está a cargo de estos pacientes, evitando los procedimientos o intervenciones innecesarias.<sup>3,21,22</sup> Se deben abordar de manera no farmacológica y farmacológica, aplicando conocimientos sobre sedación y analgesia, teniendo en cuenta las intervenciones más frecuentes.<sup>20,21</sup>

**Tabla 1.** Escalas más utilizadas para la medición del dolor

COMFORT Score
Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP)
Premature Infant Pain Profile
Neonatal Facial Coding Scales (NFCS)
Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)
CRIES Score
Neonatal Pain and Sedation Scales (N-PASS)
Pain Assessment Tool
Scales for Use in Newborns
Distress Scale for Ventilated Newborns and Infants

Fuente: Manejo del dolor en el recién nacido.<sup>15</sup>

La literatura reporta evidencia para apoyar medidas analgésicas como sacarosa o leche materna para los procedimientos invasivos menores, y combinaciones de medicamentos para la intubación traqueal, colocación o extracción de tubo de tórax y detección y tratamiento del dolor posoperatorio.<sup>23-27</sup> Las opciones farmacológicas utilizadas en combinación con estas medidas pueden tener efectos aditivos o sinérgicos para controlar el dolor y el estrés durante el procedimiento.<sup>3</sup>

También se ha planteado la hipótesis de que el estrés de los padres originado por el pobre conocimiento del estado de los hijos o la poca vinculación con las decisiones, pueden reflejar esta sensación a sus hijos aumentando el nivel de dolor.<sup>21</sup>

La depresión respiratoria, la apnea que lleva a bradicardia y desaturación, la obstrucción parcial de la vía aérea y la sialorrea son los efectos secundarios más importantes de los analgésicos. Es importante hacer hincapié en que la analgesia y la sedación, en especial en los RN la deben administrar expertos capaces de reconocerlas de inmediato y tratar en forma adecuada las complicaciones cardiorespiratorias secundarias. Por eso es importante que los protocolos de manejo y los medicamentos estén siempre disponibles y sean de fácil acceso cuando se utilizan los más fuertes para la analgesia y la sedación.<sup>3</sup>

A continuación presentamos los procedimientos más comunes en las UCIN y el nivel de evidencia reportado por autores, se describen para cada procedimiento las medidas farmacológicas y no farmacológicas y las recomendaciones dadas por el Grupo de Estudio del Dolor de la Sociedad Italiana de Neonatología<sup>3</sup>, además de profundizar en el tema de acuerdo con la literatura revisada.

La guía del grupo italiano se elaboró entre junio 2007 y enero 2008. Cada miembro del panel revisó la literatura de un procedimiento invasivo, la evaluación de la calidad de los datos, la evidencia del tratamiento farmacológico y no farmacológico, las medidas de control del dolor conductuales y ambientales, lo cual fue registrado en un formato prediseñado. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de la literatura médica utilizando descriptores MeSH, los resultados más significativos se presentaron en las reuniones de los expertos del grupo de estudio y se discutieron hasta establecer las pautas adecuadas para cada procedimiento específico. El método propuesto por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* se utilizó para elaborar esta guía, la adjudicación de los niveles de evidencia y grados de recomendación se hicieron basados en la clasificación *SIGN*<sup>28</sup> (**Anexo 1**). Las recomendaciones fueron llevadas luego a revisión crítica por profesionales

## Anexo 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia

A	Por lo menos una buena calidad de metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) o un ECA de buena calidad con un bajo riesgo de sesgo, directamente aplicable a la población diana.
B	Un cuerpo de evidencia, incluidos los de buena calidad, las revisiones sistemáticas de los estudios de caso y controles o de cohortes directamente aplicables a la meta de estudios de población, o de buena calidad de casos y controles o de cohortes con un riesgo muy bajo de factores de confusión o sesgo. Evidencia extrapolada de los metaanálisis de buena calidad, revisiones sistemáticas con un muy bajo riesgo de sesgo.
C	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios bien realizados de casos y controles o de cohortes con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una moderada probabilidad de no ser la relación causal, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global de resultados, o evidencia extrapolada de buena calidad de las revisiones sistemáticas de los estudios de casos y controles o de cohortes bien realizados con un riesgo muy bajo de sesgo.
D	Los estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o evidencia extrapolada de estudio de casos y controles de cohortes bien realizados con un riesgo muy bajo de sesgo.
Puntos de buena practica	Práctica recomendada, basada en experiencia clínica de grupos desarrolladores de guías.

independientes que operan en diversas disciplinas (pediatras, anestesiólogos, farmacólogos, psicólogos, enfermeras) y los padres, que también aplicaron una herramienta para evaluar la calidad de las guías de práctica clínica. El borrador final del documento fue aprobado por la junta directiva de la Sociedad Italiana de Neonatología en diciembre 2007.<sup>17</sup>

## Punción del talón

Ha sido el método convencional de extracción de sangre en neonatos para exámenes de tamizaje como en hipotiroidismo o toma de bilirrubinas, glucemia y electrolitos.

*Medidas no farmacológicas:* cuando esté disponible, la lactancia materna debe ser la primera opción para aliviar los procedimientos dolorosos en neonatos sometidos a un procedimiento de punción venosa o del talón.<sup>29</sup> Es preferible utilizar la primera en lugar del talón en RN a término y los lactantes prematuros cercanos al término, ya que es menos doloroso y más eficaz en manos expertas. *Recomendación A.*<sup>3</sup> Se basó en una revisión Cochrane<sup>30</sup> de 2007 en donde se incluyeron cinco estudios y se observó un menor dolor en la escala NIPS, en pacientes sometidos a venopunción. En 2012 se actualizó este metaanálisis donde se incluyeron seis estudios y una población de 478 participantes, demostrando una mayor presencia de respuesta dolorosa con la punción del talón que la venopunción, por lo tanto la última es más recomendada.<sup>30</sup>

No es útil el calentar el talón antes de la punción para facilitar el flujo de sangre en el área. *Recomendación C.* No está indicado apretar el talón porque la compresión en sí misma es una causa de dolor. *Recomendación D.*<sup>3</sup> Dos ensayos clínicos sirvieron para dar una recomendación<sup>31</sup>, encontrando que no hubo diferencias para facilitar el volumen de la sangre, duración de la recolección, tiempo de llorar y repetición de procedimientos. No se hallaron nuevos artículos en las bases de datos revisadas que evaluaran esta asociación.

Utilizar técnicas para distraer al neonato y proporcionar estímulos para detener la transmisión del dolor a la corteza cerebral como la saturación sensorial, técnica

en la madre o la enfermera de masaje y hable con el bebé mientras se administra por vía oral glucosa antes de la punción. *Recomendación B.*<sup>3</sup> También se encontró otro abordaje que rara vez se ha probado en la población prematura como es la de *toque terapéutico*, que no involucra la estimulación táctil directa y se basa en que un terapeuta capacitado trabaje con campos de energía. Los estímulos para manejo del dolor contemplan fallas metodológicas en su aplicación y evaluación, la conclusión de una revisión Cochrane es que hay un beneficio leve a moderado o en favor de ella sobre el placebo en el dolor en los adultos. Son necesarios más estudios en niños pues los resultados en ensayos clínicos no han mostrado utilidad.<sup>32</sup>

Considerar la participación de la madre en los procedimientos dolorosos siempre que sea posible utilizando el contacto o la lactancia de “piel a piel” durante la toma de una muestra no rutinaria. *Recomendación B:* al hablar de no hacerlo en forma rutinaria es porque el neonato puede asociar la experiencia dolorosa con la lactancia o el contacto “piel a piel” y no atribuirlo al procedimiento. Este contacto en quienes van a ser sometidos a punción del talón para toma de una muestra, ha demostrado disminución del dolor, al parecer por una baja interacción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.<sup>26</sup> En una revisión que incluyó diecinueve estudios (n=1.594 lactantes) se hicieron varias comparaciones: once de ellos (n=1363) el contacto piel a piel con un control sin tratamiento, ocho el contacto mencionado con otra intervención con o sin un control sin tratamiento, dos estudios cruzados (n = 80) compararon la madre frente a otro proveedor a los 30, 60, 90, y 120 segundos sin encontrar diferencias significativas. Los autores concluyen que el contacto piel a piel parece ser una medida efectiva para aliviar el dolor ante procedimientos como la punción del talón,<sup>33</sup> sin embargo es preferible la venopunción para muestras sanguíneas. *Recomendación B<sup>3</sup>:* el uso de anestésicos tópicos no es recomendable en punción del talón.

Los anestésicos tópicos actúan bloqueando terminaciones nerviosas en la epidermis y la dermis como las de Meissner y Merkel que producen una pérdida específica de sensación en la piel evitando que los impulsos de dolor alcancen el cerebro. Se han reportado casos

de complicaciones como la aparición de metahemoglobinemia, alteraciones cardíacas, dificultad respiratoria, convulsiones e incluso la muerte, aunque muchas de estas se han relacionado en adultos con malas técnicas de aplicación. Los fármacos más usados son lidocaína, benzocaína, bupivacaína, ropivacaína y ametocaína.<sup>34</sup>

Otro anestésico tópico frecuente es la combinación de lidocaína y prilocaína al 2,5%, pero tampoco ha mostrado buenos resultados al compararlo con terapias no farmacológicas.<sup>35</sup> No se ha visto metahemoglobine-mia con el uso de este anestésico<sup>36</sup>; se han reportado dermatitis de contacto.<sup>37</sup>

*Recomendación A<sup>3</sup>*: la analgesia preventiva con acetaminofén antes del procedimiento no es recomendada ya que es ineficaz.

## Venopunción

*Medidas ambientales*: se deben adoptar las mismas medidas ambientales recomendadas para el manejo del dolor con la punción del talón, pues se ha demostrado que estas mejoran la condición en el neonato. Se prefiere utilizar una cánula tamaño 24 ó 26 G, siempre que sea posible (*Punto de buena práctica*).<sup>3</sup>

*Medidas no farmacológicas*: el uso de sacarosa, succión o leche materna mejora de manera considerable las sensaciones dolorosas. *Recomendación A*.<sup>3,20</sup> Parece ser más eficaz que la lidocaína tópica liposomal. La administración de sacarosa debe comenzar dos minutos antes del procedimiento<sup>29</sup> su dosis de 0,24-0,5 g. Para administrar de una manera más efectiva la guía de práctica clínica del *Centre for Perinatal Health Cervices Research, University of Sidney, Australia* una gota en la lengua del neonato y si es necesario aumentar las gotas hasta alcanzar la concentración adecuada.<sup>38</sup>

*Medidas farmacológicas locales*: la recomendación para aplicar anestésico tópico debe ser 60 minutos antes con un vendaje oclusivo que no se adhiera a la piel (para evitar el dolor que se presenta al arrancarlo). *Recomendación B*.<sup>3</sup>

Es importante evaluar la presencia de reacciones locales (hiperemia, enrojecimiento, áreas de vasocons-

tricción cutánea) que pueden ocurrir cuando se aplica un anestésico local. Si está disponible, deben utilizarse fármacos con un inicio de acción más rápido 30 minutos, (lidocaína liposomal 4% crema). Su efectividad se ha demostrado en lactantes y preescolares, pero en infantes es poca la evidencia existente.<sup>39</sup> En un estudio donde se incluyeron 330 neonatos en tres brazos de tratamiento, lidocaína al 4%, sacarosa o sucrosa más lidocaína, se encontró que la sacarosa es más efectiva que la lidocaína al 4% durante la venopunción y que está asociada con la sacarosa no confirió ninguna analgesia. Los presentes hallazgos sugieren que el dolor secundario a venopunción se maneja mejor en los RN con sacarosa que con anestésicos locales tópicos.<sup>40</sup>

## Medidas farmacológicas sistémicas

Existen situaciones en donde se deben utilizar medicamentos sistémicos (analgésicos o sedantes) como en el caso de intubación orotraqueal, inserción de catéter venoso central por disección venosa o ante la presencia de dolor leve a moderado, o moderado a severo.<sup>41,42</sup>

*Fármacos de tipo no opiáceo*: el acetaminofén es un medicamento efectivo y seguro para el manejo del dolor leve a moderado. Se administra por vía oral en dosis de 10 a 15 mg/k cada 6 a 8 horas. La concentración plasmática pico se alcanza entre 45 y 60 minutos y la dosis acumulativa diaria no debe exceder 90 mg/k en neonatos a término y 40 a 60 mg/k en prematuros. El aumento de la dosis no produce mayor analgesia y está relacionada con toxicidad hepática y renal.<sup>13,26,41</sup>

*Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES)* se han asociado con múltiples complicaciones en los neonatos como trombocitopenia, neutropenia, leucomalacia, infección por virus herpes, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal, oliguria, hematuria, aumento de la creatinina en sangre y síndrome de Reye, lo que hace que su uso sea restringido o contraindicado. Además de la poca evidencia en el manejo del dolor como es el caso del ácido acetil salicílico y el ketorolaco.<sup>13, 26,43</sup>

## Fármacos hipnóticos/sedantes

Mejoran la sincronización en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva y son utilizados en la realización de procedimientos y diagnósticos radiológicos. Como efecto secundario pueden causar depresión cardio-respiratoria, tolerancia, dependencia y abstinencia.<sup>41</sup>

El midazolam es una benzodiazepina de acción corta, con rápida velocidad de eliminación. En los pretérmino hay una relación marcada con hemorragia de la matriz germinal y leucomalacia periventricular, movimientos anormales y efectos hemodinámicos. Una revisión en el año 2012<sup>44</sup> evaluó la acción del midazolam como tratamiento sedativo y los efectos adversos. Se incluyeron tres ensayos en la revisión. Utilizando diferentes escalas, el grupo de midazolam demostró un nivel de sedación con significación estadística mayor que el grupo placebo. Sin embargo, ya que ninguna de las escalas de sedación utilizadas han sido validadas en los RN prematuros, la efectividad del midazolam en esta población podría no ser comprobada. Otro estudio mostró una mayor incidencia de eventos neurológicos adversos (muerte y hemorragia intraventricular grado III o IV) y en el metaanálisis de los datos de dos estudios se demostró estancia prolongada en UCIN en comparación con el grupo placebo. Por último, los autores concluyen que no hay suficiente evidencia para promover el uso de la infusión de midazolam intravenoso como sedante para los RN en cuidados intensivos y plantea la preocupación sobre su seguridad. La dosis evaluada fue de 0.05-0.15 mg/kg en 5 minutos, cada 2 a 4 horas.

*Hidrato de cloral*: clínicamente efectivo ocasiona dos metabolitos tóxicos, el tricloroetanol que compite con la glucuronidación y puede exacerbar la hiperbilirrubinemia y el ácido tricloroacético. En dosis repetidas causa depresión del sistema nervioso central, gastritis, taquicardia supraventricular, edema pulmonar y falla renal. El *fenobarbital* se usa combinado con analgésicos para la realización de procedimientos pero hacen falta estudios que avalen su seguridad.<sup>13,24,26,41</sup>

## Fármacos opiáceos

Son medicamentos que eliminan el dolor al reducir la intensidad de señales que llegan al encéfalo mediante

la unión con proteínas específicas que los aceptan los receptores de opioides ubicados en el cerebro, medula espinal y sistema digestivo. Son utilizados con frecuencia y constituyen el tratamiento ideal del dolor posoperatorio así como el manejo del leve a moderado.<sup>41</sup>

Al suministrarse es importante mantener un estrecho monitoreo de los efectos adversos sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular, así como la disminución de la motilidad intestinal, retención urinaria, hipotensión arterial, bradicardia, convulsiones y depresión respiratoria. Su antagonista es la naloxona, que varía de acuerdo con la velocidad de administración, la dosis total y la combinación con otras medicaciones depresoras del sistema nervioso central.<sup>13,45,46</sup>

La dependencia física y tolerancia en neonatos está dada por la infusión durante varios días; para prevenir los síntomas de abstinencia debe suspenderse en forma gradual. La morfina y el fentanyl son los más usados, proveen un grado similar de analgesia pero la primera tiene mayor efecto sedante, bajo riesgo de tórax en leño y menos tolerancia que el fentanyl, mientras que este por otra parte tiene inicio de acción más rápido, vida media más corta y pocos efectos sobre la motilidad intestinal y la retención urinaria.<sup>41</sup> Estudios como NO-PAIN<sup>47</sup>, mostraron un claro beneficio en la analgesia con morfina en la población de neonatos prematuros en especial en la reducción de pobres resultados neurológicos.

El fentanyl es un agonista narcótico sintético opioide utilizado en analgesia, con una potencia aproximada 80 a 100 veces mayor que la morfina. Por vía intravenosa su comienzo de acción es menor de 30 segundos y en efecto máximo es a los 10 minutos, con una duración de la acción de 30 a 60 minutos, con menor riesgo de hipotensión y broncoespasmo que la morfina. Cruza en forma rápida la barrera hematoencefálica aumentando la presión endocraneana y esto eleva el riesgo de sangrado de la matriz germinal en prematuros. Las infusiones rápidas pueden producir tórax en leño en el 4% de los casos que reciben 2.2 a 6.5 mcg/kg/ dosis, a veces asociadas con laringoespasmo lo cual se revierte con 0,1 mg/kg de naloxona

endovenosa en bolo o intramuscular si la perfusión es adecuada.<sup>15,41</sup>

El sulfato de morfina presenta superior efecto sedante que el fentanyl, con menor riesgo de tolerancia. Su efecto se inicia a los cinco minutos de la administración.<sup>13,26,45</sup> En la actualidad se prefiere el fentanilo.<sup>15,41</sup>

¿Qué tan seguros son los medicamentos opiáceos en los neonatos? La exposición perinatal y neonatal en los animales de experimentación se asocia con efectos neurológicos adversos tanto a corto como a largo plazo, lo cual debe hacer que los médicos se pregunten si el uso de dichos medicamentos con beneficios cuestionables debe continuar. La exposición restringe el crecimiento del cerebro, induce la apoptosis neuronal y altera la respuesta al dolor más tarde en la vida. Una de las áreas de especial preocupación para los médicos es la circulación cerebral en desarrollo, que es vulnerable a las perturbaciones fisiológicas y a la acción del medicamento. Los efectos agudos de narcóticos exógenos, incluyendo la morfina, sobre la circulación cerebral en desarrollo se han descrito en cerdos e incluyen la modulación de la dilatación de arterias inducida por prostaglandinas durante la hipoxia, la alteración en la producción de endotelina y el aumento de la endotelina A. Los opioides endógenos son importantes reguladores del tono cerebrovascular y la angiogénesis. La exposición a la morfina en ganado ovino fetal y en ratas neonatales altera en forma permanente los mecanismos de control cerebrovasculares.<sup>48</sup>

Estos estudios en animales demostraron efectos a corto y largo plazo de la exposición neonatal a la morfina, que no es sorprendente debido a la posibilidad de que la señalización mediada por el receptor opioide juegue un papel en varios aspectos del desarrollo temprano del cerebro. Sin embargo, la relevancia clínica de estos estudios en animales sobre los efectos a largo plazo de los opioides neonatales es difícil, debido a las diferencias entre especies en el momento del desarrollo del cerebro, de los receptores de opiáceos y de los principales sistemas de neurotransmisores y la farmacocinética de los opiáceos administrados.<sup>48</sup>

## Procedimientos que requieren analgesia sistémica

### Punción arterial e inserción de catéter epicutáneo

*Medidas no farmacológicas:* utilice sacarosa, succión o leche humana durante la fase preparatoria siempre que sea posible. *Punto de buena práctica.*<sup>3</sup>

*Medidas farmacológicas locales:* aplicar la crema lidocaína/prilocaina 60 minutos antes del procedimiento o realizar, infiltración subcutánea de lidocaína al 1% a una dosis de 2 a 4 mg/k tamponadas con bicarbonato de sodio (NaCHO<sub>3</sub> 8,4%) en dilución 1:10.<sup>3</sup>

*Medidas farmacológicas sistémicas:* no se encontraron artículos con evidencia suficiente para dar recomendaciones de alto nivel. Se sugiere la administración de fentanyl en bolo lento y midazolam según requerimientos o un bolo intravenoso de ketamina para sedación. Por el alto riesgo de depresión respiratoria se debe anticipar la necesidad de apoyo ventilatorio.<sup>3</sup> En caso de que se requiera anestesia general se recomienda la utilización de fentanyl y un relajante muscular (vecuronium 0.1 mg/k).<sup>3</sup>

### Intubación traqueal

Se han reportado muchos enfoques diferentes y una gran variedad de fármacos solos o en combinación como premedicación. Se han propuesto las mezclas de opiáceos y relajante muscular (*recomendación B*), remifentanyl y midazolam (*recomendación B*) o propofol (*recomendación B*), tiopental (*recomendación B*) y ketamina (*recomendación D*). El uso de analgesia y sedación adecuada durante la intubación traqueal facilita el procedimiento (menos intentos y tiempos más cortos), así como la reducción de las fluctuaciones fisiológicas potencialmente nocivas y del dolor (*recomendación A*).<sup>3</sup>

### Punción lumbar

El uso de agujas sin fijador (p.ej., de tipo «palomilla») se relaciona con el desarrollo de tumores espinales derivados de células epidérmicas.<sup>49</sup> Se recomienda realizar la punción lumbar con una aguja atraumática G24 sprotte, que separa las fibras del ligamento amarillo sin

cortar y la eliminación del estilete precoz que mejora las tasas de éxito.<sup>3</sup>

*Medidas ambientales:* al colocar el paciente para el procedimiento (decúbito lateral), evitar cualquier flexión extrema del cuello y las rodillas hacia el pecho porque esto puede causar hipoxemia significativa en especial en casos críticos, así como llevar al riesgo de fracturas vertebrales.<sup>3</sup> Puede utilizarse sacarosa, succión o leche materna<sup>3</sup> aunque no se encontró una recomendación fuerte a favor.

*Medidas farmacológicas locales:* no se recomienda la utilización de anestésicos locales como infiltración con lidocaína subcutánea como medida anestésica de primera línea. Se prefieren los anestésicos tópicos, como lidocaína y prilocaína 60 minutos antes del procedimiento.<sup>3</sup>

*Medidas farmacológicas sistémicas:* el uso de analgesia sistémica y sedación con bolo lento intravenoso de opiáceos puede recomendarse en algunos casos, en especial si el RN está intubado. Si no lo está se sugiere un bolo de midazolam si el niño está inquieto, es mandatorio el monitoreo de los signos vitales (presión arterial). Después del procedimiento se debe mantener al RN en posición supina, continuar con las medidas de reducción del dolor y controlar los parámetros físicos hasta que vuelven al estado basal. Se considerará el uso de acetaminofén para el tratamiento del dolor de cabeza después de la punción subaracnoidea, pero es algo que no se puede evaluar (D).<sup>3,50</sup>

### **Inserción de tubo de tórax**

Se recomienda que se realice en un ambiente lo más controlado posible con el fin de evitar complicaciones. Este procedimiento puede ocasionar hipoxemia, bradicardia, hipertensión intracraneal, hipertensión sistémica o pulmonar.<sup>24</sup>

*Medidas no farmacológicas:* se aplicarán las medidas adecuadas para el control del dolor conductual.<sup>3</sup>

*Medidas farmacológicas locales:* cuando el procedimiento no es urgente, aplicar lidocaína y prilocaínato

tópicos en el sitio de punción. Si es urgente, proceder a la infiltración subcutánea con lidocaína al 1%.<sup>3</sup>

*Medidas farmacológicas sistémicas:* en los RN intubados y ventilados, administrar un bolo lento de opiáceos intravenosos.<sup>3</sup> El fentanyl es preferible a la morfina para el control del dolor en la intubación debido a un inicio de acción más rápido.<sup>24</sup> En los RN no intubados se debe considerar un bolo de ketamina, a (excepción de los RN con muy bajo peso para la edad) pero se debe anticipar la necesidad de intubación y ventilación en aquellos con respiración espontánea. Luego del procedimiento, considere el uso de bolo o de infusiones continuas de los opiáceos, monitorizando el dolor por medio de escalas.<sup>3</sup>

### **La terapia con láser para la retinopatía del prematuro**

Si el RN no debe ser intubado la combinación de un anestésico local con otro general, la administración un bolo IV de opiáceos en asociación con un relajante muscular antes de la intubación, o anestésicos locales con sedación utilizando dosis bajas de opiáceos combinados con midazolam o ketamina (D), el uso de cánulas nasofaríngeas o máscara laríngea son alternativas válidas para la asistencia respiratoria durante breve tiempo (D).<sup>50</sup>

### **Conclusiones**

En la unidad de RN la atención debe ser integral. Los avances en el cuidado y manejo contribuyen a aumentar la supervivencia de los neonatos que han sido objeto de procedimientos o intervenciones dolorosas. El tratamiento del dolor debe ser elegido en forma personalizada, basándose en el empleo de una escala que permita evaluar en forma adecuada las características y comportamiento del sintoma en forma sistemática, aplicando después un tratamiento multidisciplinario con técnicas farmacológicas o no, disminuyendo el impacto físico y psicológico de estos pacientes. Es importante aplicar las medidas preventivas del dolor antes de todo procedimiento. Se necesitan más investigaciones para establecer los métodos no farmacológicos más eficaces en los RN prematuros y los neonatos.

## Referencias

- Razmus I, Wilson D. Current trends in the development of sedation analgesia scales for the pediatric critical care patient. *Pediatr Nurs*. 2006;32(5):435-41.
- Maxwell LG, Malavolta CP, Fraga MV. Assessment of pain in the neonate. *Clin Perinatol*. 2013;40(3):457-69.
- Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):932-9.
- Martínez-Tellería A, Delgado JA, Cano ME, Núñez J, Gálvez R. Analgesia postoperatoria en el neonato. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002; 9:317-27.
- Lago P, Garetti E, Boccuzzo G, Merazzi D, Pirelli A, Pieragostini L, et al. Procedural pain in neonates: the state of the art in the implementation of national guidelines in Italy. *Pediatr Anesth*. 2013; 23(5):407-14.
- Guedj R, Danan C, Daoud P, Zupan V, Renolleau S, Zana E, et al. Does neonatal pain management in intensive care units differ between night and day? An observational study. *BMJ open*. 2014;4(2):e004086.
- Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag*. 2014;4(1): 57-67.
- Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain Reactivity. *Rambam Maimonides Med J*. 2013 Oct 29;4(4):e0025.
- Rodrigues AC, Guinsburg R. Pain evaluation after a non-nociceptive stimulus in preterm infants during the first 28 days of life. *Early Hum Dev*. 2013;89(2):75-9.
- Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clin Perinatol*. 2013; 40(3):471-91.
- Vinall J, Miller SP, Chau V, Brummelte S, Synnes AR, Grunau RE. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*. 2012;153(7):1374-81.
- Consideraciones generales sobre dolor. En: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. *Dolor en pediatría*. Caracas: Médica Panamericana; 2010. p. 16.
- Mayock DE, Gleason CA. Pain and sedation in the NICU. *NeoReviews*. 2013;14(1): e22-31.
- Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Osioviich H. Is it painful or not? Discriminant validity of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) scale. *Clin J Pain*. 2008 Jan;24(1):83-8.
- Narbona López E, Contreras Chova F, García Iglesias F, Miras Baldo MJ. Manejo del dolor en el recién nacido. En: Asociación Española de Pediatría. *Protocolos diagnósticos terapéuticos de la AEP: neonatología [monografía en Internet]*. Madrid, España: AEP; 2008. [citado 15 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/49.pdf>.
- Taylor BJ, Robbins JM, Gold JI, Logsdon TR, Bird T, Anand K. Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter observational study. *Pediatrics*. 2006;118(4):e992-e1000.
- Codipietro L, Bailo E, Nangeroni M, Ponzone A, Grazia G. Analgesic techniques in minor painful procedures in neonatal units: a survey in northern Italy. *Pain Prac*. 2011;11(2):154-9.
- van Dijk M, Peters JW, van Deventer P, Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005 Jan; 105(1):33-6.
- Ozawa M, Yokoo K. Pain management of neonatal intensive care units in Japan. *Acta Paediatr*. 2013;102(4):366-72.
- Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(2):CD001452.
- Franck LS, Oulton K, Nderitu S, Lim M, Fang S, Kaiser A. Parent involvement in pain management for NICU infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011 Sep; 128(3):510-8.
- Allegaert K, Tibboel D. Shouldn't we reconsider procedural techniques to prevent neonatal pain?. *Eur J Pain*. 2007;11(8):910-2.
- American Academic of Pediatrics. Committee on Fetus Newborn. Section on Surgery, Canadian Paediatric Society. Fetus Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006. 118(5): 2231-41.
- Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010 Mar;125(3):608-15.
- Harrison D, Beggs S, Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics*. 2012;130(5): 918-25.
- Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006 Nov; 118(5): 2231-41.
- Campbell-Yeo M, Johnston C, Benoit B, Latimer M, Vincer M, Walker D, Streiner D, Inglis D, Caddell K. Trial of repeated analgesia with Kangaroo Mother Care. *BMC pediatrics*. 2013;13(1):182.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook [monograph on the Internet]. Edinburgh: SIGN; 2014. [cited 2014 Nov 14]. Available in: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
- Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #23: Non-pharmacologic management of procedure-related pain in the breastfeeding infant. *Breastfeed Med*. 2010 Dec; 5(6):315-9.
- Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD001452.
- Barker D, Willetts B, Cappendijk V, Rutter N. Capillary blood sampling: should the heel be warmed?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74(2):F139-40.
- Johnston C, Campbell-Yeo M, Rich B, Whitley J, Filion F, Cogan J, et al. Therapeutic touch is not therapeutic for procedural pain in very preterm neonates: a randomized trial. *Clin J Pain*. 2013; 29(9):824-9.
- Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1): CD008435.
- O'Brien L, Taddio A, Lyszkiewicz DA, Koren G. A critical review of the topical local anesthetic amethocaine (Ametop) for pediatric pain. *Pediatr Drugs*. 2005;7(1):41-54.
- Bonetto G, Salvatico E, Várela N, Cometto C, Gómez PF, Calvo B. Prevención del dolor en recién nacidos de término: estudio aleatorizado sobre tres métodos. *Rev Soc Bol Ped*. 2010; 49(2):108-13.
- Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*. 1998;101(2):E1.
- Kluger N, Raison Peyron N, Michot C, Guillot B, Bessis D. Acute bullous irritant contact dermatitis caused by EMLA® cream. *Contact Dermatitis*. 2011;65(3):181-2.
- Spence K, Henderson Smart D, New K, Evans C, Whitelaw J, Woolnough R. Evidenced based clinical practice guideline for management of newborn pain. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(4):184-92.
- Taddio A, Soin HK, Schuh S, Koren G, Scolnik D. Liposomal lidocaine to improve procedural success rates and reduce procedural pain among children: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2005;172(13):1691-5.
- Taddio A, Shah V, Stephens D, Parvez E, Hogan M-E, Kikuta A, Koren G, Katz J. Effect of liposomal lidocaine and sucrose alone and in combination for venipuncture pain in newborns. *Pediatrics*. 2011;127(4):e940-7.
- Niño A, Cristo J. Abordaje del dolor en el recién nacido. Guía de práctica clínica [monografía en Internet]. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2014. [citado 17 Jul 2015]. Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/10654/10763/3/Ni%C3%B1oAdaVirginia2013.pdf>
- Yamada J, Stinson J, Lamba J, Dickson A, McGrath PJ, Stevens B. A review of systematic reviews on pain interventions in hospitalized infants. *Pain Res Manag*. 2008 Sep-Oct;13(5):413-20.
- Walker S. Neonatal Pain. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jan; 24(1): 39-48.

44. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6: CD002052.
45. Harrison D, Beggs S, Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics*. 2012 Nov; 130(5): 918-25.
46. Wong C, Lau E, Palozzi L, Campbell F. Pain management in children: Part 1—Pain assessment tools and a brief review of nonpharmacological and pharmacological treatment options. *Can Pharm J (Ott)*. 2012;145(5):222-5.
47. Anand K, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(4):331-8.
48. Attarian S, Tran LC, Moore A, Stanton G, Meyer E, Moore RP. The neurodevelopmental impact of neonatal morphine administration. *Brain Sci*. 2014; 4(2): 321-34.
49. Storch De Gracia Calvo P, De La Torre Espí M, Martín Díaz M, García Ruiz S, Domínguez Ortega G, Novoa Carballal R, editors. ¿Se realiza correctamente la punción lumbar en pediatría?. Revisión de las recomendaciones actuales y análisis de la realidad. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(2): 115-23.
50. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, Bellieni CV. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009 Jun; 98(6): 932-9.

