

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Prevalencia, etiología y abordaje terapéutico del dolor persistente en el neonato crítico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Gutiérrez Vélez

DIRECTORES

Dra. Itziar Marsinyach Ros
Dr. Manuel Sánchez Luna

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR
PERSISTENTE EN EL NEONATO CRÍTICO.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

ANA GUTIÉRREZ VÉLEZ

DIRECTORES

DRA. ITZIAR MARSINYACH ROS, DR. MANUEL SÁNCHEZ LUNA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Facultad de Medicina

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR
PERSISTENTE EN EL NEONATO CRÍTICO.

Doctorando: Ana Gutiérrez Vélez.

Directores: Dra. Itziar Marsinyach Ros, Dr. Manuel Sánchez Luna.

Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre.

Claude Bernard.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es fruto de mucho esfuerzo y dedicación, que no hubiera sido posible sin el apoyo de personas que han sido imprescindibles para su diseño, puesta en marcha y finalización.

Gracias a mis directores de tesis. A Itziar, por ser el alma de este trabajo, por los constantes apoyos y el esfuerzo consciente para conseguir que creyera en mí misma; reforzando siempre las buenas ideas y matizando con gran delicadeza aquellas no tan buenas. A Manuel, por ser un ejemplo de trabajo y por motivar mi espíritu de superación cada día.

Gracias a todos mis compañeros del Hospital Gregorio Marañón. A Gonzalo, inmenso apoyo diario y modelo tanto personal como laboral, a pesar de las fronteras he sentido tu apoyo (y ayuda estadística) en todo momento. A todas las médicas adjuntas, su dedicación desmedida y pasión por la Neonatología han sido contagiosas desde mis comienzos en este hospital, su trabajo diario es motivo de inspiración y orgullo. A toda la enfermería de la unidad, concienciadas con la existencia del dolor en el recién nacido desde mucho antes de que este proyecto fuera un simple boceto, sin su trabajo a pie de incubadora este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a Luismi, por tu apoyo en este y todos los proyectos; pasados, presentes y futuros.

Gracias a mi numerosa familia. A mis padres, por sembrar en mí desde el inicio la cultura del esfuerzo y el trabajo, predicando con el ejemplo y haciendo que no dar el 100% no sea nunca una opción. A Menchu, insistente galena cuyos consejos he intentado seguir siempre. A Camino, Amaya, Gabriel y Carlos por transmitirme su alegría, por formar parte de mi vida y por ayudarme a ser mejor persona. A Juan, Luis, Amaya, Vega, Nico, Carlota, Carmen, Sara y Teresa porque ser tía de todos ellos me ha hecho ser mejor pediatra.

Gracias a nuestros pequeños pacientes y a sus padres, ellos son la razón del intento de mejora continua. Su cuidado sin dolor y la mejora de su calidad de vida son el verdadero motor de nuestro trabajo.

ÍNDICE

0.	RESUMEN.....	15
1.	INTRODUCCIÓN.....	21
1.1	Repaso histórico.....	21
1.2	Neurofisiología del dolor.....	23
1.3	Desarrollo de la maduración nociceptiva y dolor en el feto y neonato.....	25
1.4	Dolor por procedimientos.....	28
1.5	Dolor prolongado o persistente.....	29
1.6	Causas de dolor prolongado de intensidad leve.....	31
1.6.1	Ventilación mecánica no invasiva.....	31
1.6.2	Sonda nasogástrica u orogástrica.....	32
1.6.3	Sonda vesical.....	33
1.7	Causas de dolor prolongado de intensidad moderada.....	33
1.7.1	Ventilación mecánica convencional.....	33
1.7.2	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.....	34
1.7.3	Drenajes torácicos.....	34
1.7.4	Enterocolitis necrotizante.....	35
1.7.5	Hipotermia terapéutica.....	35
1.7.6	Postoperatorio inmediato (menor o igual a 7 días).....	36
1.8	Valoración del dolor mediante escalas.....	37
1.8.1	PIPP- R (Premature Infant Pain Profile – Revised).....	38
1.8.2	COMFORT-Neo.....	39
1.8.3	N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale).....	40
1.8.4	EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né).....	42
1.8.5	CRIES.....	43

1.9	Tratamiento del dolor.....	44
1.9.1	Tratamiento no farmacológico	44
1.9.2	Tratamiento farmacológico.....	45
1.9.3	Opiáceos: morfina, fentanilo, metadona.....	47
1.9.4	Benzodiazepinas: midazolam, cloracepato dipotásico	53
1.9.5	Alfa 2 agonistas: dexmedetomidina, clonidina.....	55
1.9.6	Neurolépticos: clorpromazina.....	57
1.9.7	AINES: paracetamol, metamizol.....	58
1.9.8	Otros anestésicos: ketamina, propofol.....	59
1.9.9	Evidencias sobre la rotación de sedoanalgesia	61
2.	HIPÓTESIS.....	63
3.	OBJETIVOS.....	64
4.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	65
4.1	Selección de los pacientes.....	65
4.2	Definición de variables demográficas y clínicas	65
4.3	Definición de causas de dolor subagudo.....	68
4.4	Escalas de dolor	70
4.4.1	Escala PIPP-R.....	70
4.4.2	Escala COMFORT-Neo.	72
4.5	Tratamiento sedo-analgésico recibido.	72
4.6	Análisis estadístico	74
4.7	Consideraciones éticas y protección de los sujetos participantes	75
5.	RESULTADOS.....	76
5.1	Selección de pacientes.	76
5.1.1	Características basales de los pacientes excluidos.....	77
5.2	Características basales de los pacientes incluidos.	80

5.2.1	Diferencias en función del periodo de estudio.	81
5.3	Estudio de la prevalencia de dolor prolongado. Observaciones realizadas.	83
5.4	Prevalencia de dolor prolongado según la intensidad.	83
5.4.1	Análisis de causas de dolor leve.	85
5.4.2	Análisis de causas de dolor moderado.	86
5.5	Uso de fármacos.	87
5.5.1	Uso de fármacos según el motivo de ingreso.	89
5.5.1.1	Prematuridad.	89
5.5.1.2	Cardiopatía congénita.	95
5.5.1.3	Patología respiratoria.	101
5.5.1.4	Patología neurológica.	104
5.5.1.5	Patología digestiva.	106
5.6	Relación del dolor conceptual con el dolor percibido.	108
5.6.1	Cumplimentación de las escalas de dolor.	108
5.6.2	Prevalencia de dolor percibido.	109
5.6.3	Valorar la relación de las puntuaciones de las escalas de dolor en los pacientes con causas de dolor moderado.	109
6.	DISCUSIÓN.	111
6.1	Características basales de la muestra.	112
6.2	Prevalencia y tipos de dolor prolongado.	111
6.2.1	Dolor prolongado de intensidad leve.	113
6.2.2	Dolor prolongado de intensidad moderada.	113
6.3	Uso de fármacos.	114
6.3.1	Prematuridad.	115
6.3.2	Cardiopatía congénita.	119
6.3.3	Patología respiratoria.	122

6.3.4 Patología neurológica.	123
6.3.5 Patología digestiva.	123
6.4 Implantación de las escalas y modificación de la práctica clínica.	124
7. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.	126
8. CONCLUSIONES.	128
9. BIBLIOGRAFÍA.	130
10. ABREVIATURAS	160
11. ANEXOS	162
11.1 Consentimiento informado	162
11.2 Escalas utilizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.	165
11.3 Clasificación del estadio por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).	166
11.4 Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.	169
11.5 Índice de tablas	170
11.6 Índice de ilustraciones.	173
12. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	175

0. RESUMEN.

PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR PERSISTENTE EN EL NEONATO CRÍTICO.

El ingreso hospitalario de un neonato crítico se asocia con exposición a múltiples causas de dolor. La concienciación sobre la necesidad de diagnosticar y tratar el dolor neonatal en los últimos años ha permitido el desarrollo de escalas de valoración que nos ayudan en este reto. Sin embargo, el dolor prolongado ha quedado en un segundo lugar frente al dolor por procedimientos, debido a lo complicado de su definición y evaluación.

Trabajamos con la hipótesis de que el dolor persistente o prolongado en Neonatología es frecuente y se debe a causas variadas. El tratamiento de este dolor está poco dirigido, lo que hace que el paciente se exponga a distintos fármacos durante su ingreso. La implantación de escalas de valoración del dolor puede mejorar este abordaje.

El objetivo principal es describir las posibles causas de dolor prolongado y su frecuencia, así como el tratamiento recibido por pacientes ingresados en una UCIN de tercer nivel en función de su diagnóstico al ingreso. De forma secundaria, se evalúa el efecto provocado en el tratamiento tras la implantación de escalas de dolor en la unidad.

Se realiza un estudio descriptivo, observacional y transversal en el que se recogen los datos de los pacientes ingresados en UCIN durante más de 24 horas, teniendo en cuenta variables epidemiológicas y clínicas, incluyendo todas las causas de dolor prolongado, las puntuaciones en las escalas de dolor y el tratamiento sedoanalgésico recibido. La recogida de datos se realiza en tres periodos distintos, siendo uno de ellos previo a la implantación del uso de escalas en la unidad.

Se describen como causas de dolor leve: la necesidad de soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva (VMNI), la presencia de sonda nasogástrica (SNG) o sonda vesical (SV).

Se describen como causas de dolor moderado: ventilación mecánica convencional (VMC) o de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), enterocolitis necrotizante de grado IIB o mayor, postoperatorio inmediato (primeros 7 días tras la cirugía), hipotermia terapéutica.

Se utilizan dos escalas para la valoración del dolor en función de la edad gestacional del paciente. En los recién nacidos prematuros se aplica la escala PIPP-R, mientras que en los recién nacidos a término se aplica la escala COMFORT-Neo.

Los fármacos recibidos se expresan en dosis diaria acumulada en función del peso del paciente.

Se incluyen 148 pacientes, con una media de 13,1 días de observación por paciente, siendo en total 1939 las observaciones realizadas. Los motivos de ingreso más frecuentes son la prematuridad (36%) y la cardiopatía congénita (24%), seguidos de la patología respiratoria (12%), neurológica (10%) y digestiva (9%).

El dolor prolongado de intensidad moderada está presente en el 44,1% de las observaciones, siendo causado principalmente por VMC (23,8%), postoperatorio inmediato (20%), presencia de drenajes (12,1%) y VAFO (10,6%).

Los fármacos más utilizados son: fentanilo (35,1%), midazolam (29,1%), paracetamol (28,7%), metadona (26,4%) y dexmedetomidina (12,8%).

Tras la implantación de las escalas, se observa un porcentaje de cumplimentación del 80,7% con una media de 2,9 cumplimentaciones diarias. Los pacientes con puntuaciones compatibles con dolor moderado tenían al menos una causa de dolor moderado en el 55,9% de las observaciones.

De los pacientes con causas de dolor moderado recibían tratamiento sedoanalgésico en el 93,8% de los casos.

En los pacientes ingresados por prematuridad se realizan 675 observaciones. Los fármacos más utilizados son fentanilo (19,7%), morfina (15,7%) y midazolam (13,2%), siendo este último más frecuente en los prematuros extremos en relación con el mayor uso de VAFO (OR 117,3) y VMC (OR 29,5). La prevalencia de uso del midazolam no se modifica tras la implantación de las escalas, pero sí disminuye la dosis media acumulada diaria en los menores de 28 semanas de gestación.

En los pacientes ingresados por cardiopatía congénita se realizan 640 observaciones, siendo la más frecuente la transposición de grandes arterias (18,6%). Los fármacos más utilizados son fentanilo (55,1%), midazolam (45,1%) y paracetamol (35,6%). Tras la

introducción de las escalas de dolor no se modifica la prevalencia de prescripción de los dos primeros fármacos, aunque sí aumenta su dosis media acumulada. En cuanto al paracetamol, aumenta tanto su prescripción (23,2% vs. 42,2%) en relación con las escalas (OR 1,7) como la dosis media acumulada.

Concluimos que el dolor prolongado es frecuente en el neonato crítico, siendo de intensidad moderada en aproximadamente la mitad de los pacientes de nuestra muestra. El tratamiento sedoanalgésico recibido varía en función del diagnóstico al ingreso aunque sin duda, la implantación de escalas de valoración del dolor modifica el tratamiento de forma independiente a las causas. En general, las escalas han ayudado a una mejor adaptación de la medicación al dolor del paciente, modificando la dosis acumulada diaria en función de las puntuaciones registradas.

PREVALENCE, ETIOLOGY AND TREATMENT OF PERSISTANT PAIN IN NEONATES ADMITTED IN CRITICAL CARE UNIT.

Newborns admitted in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) are exposed to multiple pain causes. Several pain scales have been developed due to a growing concern regarding neonatal pain diagnosis and treatment. Still, most of those scales focus on acute procedural pain, but not in persistent pain, which entails a more complex and difficult evaluation.

We hypothesized that persistent pain in Neonatology is frequent and multifactorial. Its management is usually poorly targeted, using several drugs for pain control. Establishment of persistent pain scales could optimise drugs usage during NICU admission.

We aimed to describe the possible causes of persistent pain, its frequency, and the treatments applied to the patients admitted to a NICU. Secondly, to evaluate the impact of pain scales implementation in the usage of drugs for pain management.

We designed a descriptive, observational and transversal study of persistent pain frequency and its causes. Newborns admitted to our Neonatal Intensive Care Unit for more than 24 hours were included in the study. Possible causes of persistent pain and the treatment applied were recorded per patient and per day. Persistent pain in preterm and term newborns was evaluated with the PIPP-R and COMFORT-Neo validated scales respectively. Drugs dosage is expressed as cumulative daily dose according to the patient's weight. Data collection was performed in three different periods, one before the establishment of pain scales and two afterwards. Changes in drug usage before and after the pain scales implantation were also analysed.

One hundred and forty-eight patients were included for the analysis. Median follow-up was 13,1 days, with a total of 1939 patient-registries were fulfilled. Most frequent admission's causes were prematurity (36%) and congenital heart diseases (24%), followed by respiratory (12%), neurologic (10%) and digestive (9%) conditions. Persistent pain causes were present in 44,1% of the evaluations, mainly due to conventional mechanical ventilation (CVM) (23,8%), immediate postoperative period (20%), surgical drains (12,1%) and high frequency oscillatory ventilation (HFOV)

(10,6%). Drugs more frequently used were fentanyl (35,1%), midazolam (29,1%) acetaminophen (28,7%), metadone (26,4%) and dexmedetomidine (12,8%).

Daily pain scales completion after its implementation was 80,7%, with a median of 2,9 daily recordings. Patients with moderate pain according to the scales had at least one registered cause of pain in 55,9% of the evaluations. Pain treatment was prescribed in 93,8% of those cases.

Six hundred seventy-five preterm newborn events were recorded. Most frequent drugs used in this group were fentanyl (19,7%), morphine (15,7%) and midazolam (13,2%). Midazolam was the most frequently used drug in the extreme preterm newborn's group, due to a higher ratio of HFOV (OR 117,3) and CMV (OR 29,5). No significant change in the usage of midazolam was observed after pain scales implementation, but median cumulative daily dose lowered in newborns less than 28 weeks of gestation.

In patients with congenital heart disease, 640 events were evaluated. Most frequent condition was transposition of great vessels (18,6%). Most frequent drugs used in this group were fentanyl (55,1%), midazolam (45,1%) and acetaminophen (35,6%). A rise in the cumulative daily dosage of fentanyl and midazolam was documented after pain scales implementation. Acetaminophen prescription and cumulative daily dosage rose after pain scales were protocolized (23,2% vs. 42,2%; OR 1,7).

In conclusion, persistent pain is common among newborns admitted to the NICU, thus being moderate in approximately half of the patients, according to scales applied to our study group. Initial treatment prescribed for pain control varies between patient's condition. Overall, the use of pain scales for pain measurement modifies the cumulative dose applied to patients, regardless of their diagnosis, providing a more adequate and precise pain control.

1. INTRODUCCIÓN.

El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable que puede tener consecuencias negativas sobre el curso de la enfermedad aguda y, en neonatos, también sobre su neurodesarrollo (1). El hecho de que se trate de una sensación, ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita como si la hubiera, hace muy difícil su valoración en pacientes en edad pre-verbal, como son los neonatos. El clínico debe ser capaz de detectar cambios tanto en la neuroconducta del paciente como en variables fisiológicas que puedan sugerir la presencia de dolor (2).

El dolor ha sido durante años un tema pendiente en el manejo neonatal. En la década de 1980 la mayoría de los prematuros sometidos a intervenciones quirúrgicas recibían relajantes musculares, pero no analgesia (3). Las razones que se argumentaban en ese momento eran que el riesgo de utilizar esta medicación superaba al beneficio, así como la creencia sobre la falta de desarrollo de las vías nociceptivas (4), apoyado todo ello por la convicción de que no tenían capacidad de recordar la sensación dolorosa, en caso de producirse, por la inmadurez del córtex cerebral (5).

1.1 Repaso histórico.

Entre las décadas de 1960 y 1980 existía la convicción de que los neonatos, especialmente los prematuros, eran demasiado inmaduros como para sentir dolor. El método Liverpool, consistente en realizar intervenciones quirúrgicas a niños tratados con relajantes musculares, sin añadir analgesia, era ampliamente utilizado en todo el mundo. (6)

En 1985 Anand et al. (2) publican un documento que marcaría un antes y un después en la concepción y el manejo del dolor neonatal. En esta publicación se describen los efectos adversos provocados por el método Liverpool, y la mejora de los resultados cuando se añadía analgesia a la cirugía de ligadura de ductus arterioso persistente. En este documento se describen los cambios fisiológicos y del comportamiento provocados en neonatos que sufren dolor. Desde entonces, cambia el paradigma, y la analgesia durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato comienza a ser un procedimiento rutinario en las unidades neonatales de todo el mundo.

Dos años más tarde, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Americana de Anestesiología remarcan la necesidad de administrar anestesia neonatal y analgesia postquirúrgica en los neonatos, al igual que ya se realizaba en niños de mayor edad. (7)

A partir del año 2001 comienzan a surgir dudas acerca de la seguridad de los fármacos empleados, ya que se describe la presencia de neurodegeneración en modelos animales sometidos a anestesia general. (8)

A esta controversia, sobre el beneficio y el riesgo de la analgesia neonatal se suma, en el año 2004, los resultados del ensayo NEOPAIN (*Neurologic Outcomes and Pre-emptive Analgesia in Neonates*) en el que se compara la infusión continua de morfina vs. placebo en neonatos sometidos a ventilación mecánica invasiva. En sus resultados se muestra que, según el protocolo utilizado para el estudio, la morfina no reduce la muerte neonatal, la hemorragia intraventricular severa o la presencia de leucomalacia periventricular. (9)

Sabemos que la inmadurez del sistema nervioso central (SNC), no protege al niño contra el dolor, sino que, por el contrario, lo hace más sensible al mismo.(10,11)

Múltiples estudios se han llevado a cabo para conocer en profundidad las vías nociceptivas del recién nacido, especialmente del prematuro. En el año 2006 el estudio de Slater et al. demuestra la activación cortical que sigue al estímulo doloroso provocado por la punción de talón, a pesar de que en ocasiones pueda no objetivarse una respuesta comportamental en los más inmaduros. (12)

La Academia Americana de Pediatría, entre otras instituciones, defendió la seguridad de la medicación anestésica (5), y la capacidad que el estrés provocado por el dolor tenía para producir efectos adversos a corto plazo (aumento de incidencia de la hemorragia intraventricular) y también para dejar secuelas a largo plazo (3).

Desde entonces los avances en materia de dolor neonatal han sido amplios, aunque la incapacidad de los pacientes para comunicarse verbalmente, la dificultad en la evaluación clínica, la falta de evidencia sobre su frecuencia real y la incertidumbre sobre los efectos secundarios a corto y a largo plazo de la medicación, hacen que siga siendo una tarea pendiente en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN).

El reconocimiento del dolor en los pacientes no es sólo necesario para instaurar un diagnóstico de este (codificado por CIE-10 como R-52) y posterior tratamiento, sino que, además, es una obligación ética y moral recogida en la Carta Europea de los Derechos del Niño Hospitalizado, en la que se defiende desde 1986 «El Derecho a no recibir tratamientos médicos inútiles y a no soportar sufrimientos físicos y morales que puedan evitarse». A pesar de ello, el dolor neonatal continúa siendo un aspecto secundario en las UCIN; en un estudio europeo multicéntrico publicado en 2017 reveló la ausencia de medición diaria del dolor, independientemente de la patología de base del paciente, la necesidad de dispositivos médicos o el tratamiento analgésico recibido (13).

1.2 Neurofisiología del dolor.

La nocicepción del dolor se divide a su vez en cuatro procesos: transducción, transmisión, modulación y percepción (14,15):

- **Transducción:** después de una lesión, los receptores transmiten información sensitiva a la médula espinal a través de los nervios sensitivos de diámetros relativamente pequeños (ΔA y ΔC) cuyos cuerpos celulares están situados en los ganglios de las raíces dorsales. Las fibras ΔA se asocian con dolor agudo y bien localizado, mientras que las fibras ΔC se asocian con dolor sordo, quemante, de localización difusa. Las fibras ΔC , también incluyen fibras nerviosas simpáticas eferentes que aumentan la sensibilidad de los receptores periféricos del dolor.

En la periferia, la liberación de prostaglandinas, serotonina, bradiquinina, noradrenalina, hidrógeno, potasio y sustancia P (un péptido de 11 aminoácidos que es transmisor periférico del dolor), pueden aumentar la respuesta de los receptores periféricos a estímulos dolorosos.

La transducción está en relación con el proceso en el que los estímulos nocivos se traducen en actividad eléctrica en las terminaciones nerviosas sensitivas. Al interferir farmacológicamente con estos factores locales, mediante la utilización de inhibidores de las prostaglandinas (ácido acetilsalicílico, AINEs) o bloqueantes de la sustancia P como capsaicina, se puede disminuir la transmisión del dolor.

- **Transmisión:** el impulso receptor del dolor es transmitido al asta dorsal de la médula espinal, donde se producen una serie de sinapsis con todas las entradas

sensoriales. En el asta dorsal de la médula espinal se activan las interneuronas y se libera múltiples transmisores, incluyendo la sustancia P.

- **Modulación:** el impulso doloroso puede ser modulado alternativamente, es decir, puede ser reducido parcial o completamente en intensidad o ser aumentado. La modulación se produce en las interneuronas, así como a través de las vías de inhibición descendentes originadas en el tálamo y en el tronco encefálico.

Los neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina, el ácido gammaaminobutírico (GABA), la glicina y la encefalina, bloquean la liberación de la sustancia P, glutamato y otros neurotransmisores que modulan la transmisión ascendente de los estímulos dolorosos. Las fibras descendentes también hacen sinapsis en las interneuronas para inhibir o modular el estímulo sensitivo relacionado con una lesión por medio de la liberación de neuropéptidos.

Si no hay bloqueo, la recepción del dolor se transmite al cerebro a través de las vías nerviosas clásicas espinotalámicas y espinoreticulares. Diversas áreas del cerebro pueden continuar la modulación o abolir la transmisión del dolor.

- **Percepción:** es el resultado de la aplicación de la información nociceptiva en el marco psicológico existente. Es la experiencia del dolor, de carácter tanto emocional como sensitivo.

Todo lo anterior explica por qué es necesaria la integridad de las vías neuroanatómicas desde la periferia hasta el SNC. Todas estas vías están maduras y completamente desarrolladas desde el nacimiento.

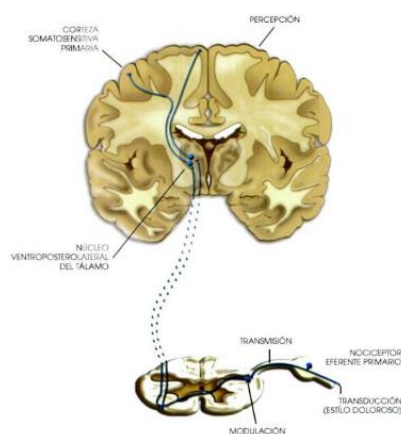


Figura 1. Neurofisiología del dolor. Imagen tomada de “Dolor en Pediatría”, a su vez modificada de Purves D y col (Invitación a la Neurociencia. 2001).

El desarrollo de las vías nociceptivas se inicia en la etapa fetal, siendo más tardío el desarrollo completo de las vías inhibitorias del dolor, por lo que, al contrario de lo que se pensaba en la década de 1980, el prematuro no es solo capaz de sentir dolor, sino que lo siente con mayor intensidad que los recién nacidos a término o los lactantes de mayor edad (16).

Los receptores cutáneos están presentes en el área perioral desde la séptima semana de gestación, extendiéndose posteriormente por el resto de la facies, tronco y extremidades; desde la vigésima semana de gestación, está presente en toda la superficie cutánea y mucosa (17,18).

La inmadurez del SNC hace al recién nacido más sensible al dolor, y no lo protege (15). Esta inmadurez está determinada por:

- Ausencia del control inhibitorio difuso (sistema serotoninérgico, adrenérgico y catecolaminérgico), capacidad de modular la transmisión nociceptiva, lo que predispone al niño a experimentar más dolor, menos localizado y durante más tiempo una vez eliminado el estímulo.
- Gran descarga adrenérgica, capaz de aumentar las manifestaciones sistémicas asociadas a la sensación dolorosa.
- Ausencia de expresión verbal y asociación cognitiva del dolor en neonatos.

Se ha demostrado en diversos estudios que existe un fenómeno de sensibilización a los procedimientos dolorosos, mediante el cual el sistema nociceptivo disminuye su umbral sensitivo con cada sensación dolorosa, dando lugar a hiperalgesia. (19–21)

1.3 Desarrollo de la maduración nociceptiva y dolor en el feto y neonato.

A continuación, se describe por orden cronológico, siguiendo las semanas de gestación, el desarrollo de las diferentes estructuras implicadas en la nocicepción (2,22):

- 6ª semana de gestación: se inician las conexiones entre neuronas sensoriales y células en el asta dorsal de la médula espinal.
- 7ª semana de gestación: percepción sensorial cutánea diseminada desde el área perioral, cara, manos, pies y tronco.

- 10^a semana de gestación: está presente la sustancia P (neuromodulador asociado con nocicepción de las vías del dolor).
- 15^a semana de gestación: percepción sensorial en región proximal de los miembros.
- 20^a semana de gestación: presencia de receptores sensoriales en superficies cutáneas y mucosas; desarrollado el número final de neuronas. Existe percepción sensorial en toda la superficie cutánea y en las mucosas. En el asta dorsal del cordón espinal, también se forman las sinapsis entre las fibras sensoriales y las interneuronas.
- 22^a semana de gestación: se aprecia el inicio de la mielinización en los tractos nerviosos en el cordón espinal y en el cerebro. También están presentes los opioides endógenos, los niveles de endorfinas disminuyen gradualmente en las primeras 24 horas de vida y alcanzan los niveles de adulto en un lapso de 5 días.
- 24^a semana de gestación: se completan las conexiones sinápticas entre médula-tronco cerebral-tálamo-corteza.

Tal y como se describe, antes de las 28 semanas de gestación, el feto ha desarrollado los componentes anatómicos, neurofisiológicos y hormonales necesarios para la percepción del dolor, pero con el inconveniente de que la vía inhibitoria descendente nociceptiva no está funcionalmente madura hasta varias semanas o meses después del nacimiento. El hecho de que los nervios mielinizados y tractos nerviosos estén incompletos en los niños se ha interpretado en ocasiones como la imposibilidad de estos pacientes para experimentar dolor. La ausencia de mielinización puede ser un reflejo de la inmadurez del sistema nervioso central neonatal (23), a pesar de ello, la nocicepción también puede existir a través de fibras no mielinizadas como las C o, pobremente mielinizadas, como las fibras ΔA (2).

En el tercer trimestre de gestación se completa el proceso en el SNC. La mielinización incompleta en los nervios periféricos solamente significa que la conducción es lenta, estando compensada por la corta distancia del mensaje sensorial que viaja en el cuerpo del neonato.

- 30ª semana de gestación: mielinización definitiva de las vías dolorosas del tronco encefálico y tálamo, así como la madurez total del córtex. También se desarrollan todo tipo de células del asta dorsal.
- 38ª semana de gestación: los modelos electroencefalográficos (EEG) son maduros. El estudio de las conductas y de los procesos metabólicos ha demostrado que el cerebro fetal está completamente desarrollado y activo y que, en los neonatos, el sistema nervioso es capaz de detectar estímulos olfatorios, táctiles, auditivos y visuales y tienen la anatomía y los componentes funcionales necesarios para percibir dolor. Los receptores en las terminales nerviosas están presentes en la piel del recién nacido.

En los neonatos el sistema endocrino es capaz de liberar cortisol y catecolaminas en respuesta al estrés doloroso, aunque, al contrario que en niños más mayores, los impulsos nociceptivos viajan por las vías ascendentes espinotalámicas, preferentemente a través de vías no mielinizadas, que presentan una relativa capacidad de neurotransmisión negativa. Es posible, además, que tengan una mayor concentración de la sustancia P, poseyendo así un umbral de excitación y sensibilización más bajo, lo que ocasiona mayores efectos centrales con los estímulos nociceptivos. Estos factores parecen ser los responsables de que la sensación dolorosa sea más severa en niños que en personas adultas. (24)

Dentro de la población neonatal, sabemos que el umbral necesario para percibir una sensación como dolorosa es menor a menor edad gestacional. Los neonatos nacidos prematuros son más sensibles al dolor en comparación con los nacidos a término, teniendo en ellos mayor importancia los procedimientos a los que se han sometido en la última hora, últimas 24 horas o, en general, los procesos dolorosos a los que se han sometido desde el nacimiento. (25,26)

Actualmente sabemos que los neonatos no solo son capaces de experimentar el dolor, si no que la inmadurez de su sistema nervioso, al contrario de lo que se pensaba, los hace más vulnerables a esta sensación (24). Otra de las causas del inadecuado tratamiento del dolor ha sido la creencia de que la inmadurez de las funciones hepáticas y renales les dificultaban una metabolización y excreción adecuadas, así como la escasez de guías sobre la farmacología, farmacocinética y farmacodinámica de los analgésicos en estos pacientes, además de la ausencia de escalas de evaluación validadas.

1.4 Dolor por procedimientos.

El ingreso de un paciente prematuro al nacimiento se acompaña de numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos capaces de provocar dolor, con una media de hasta 16 al día durante las primeras 2 semanas (27,28), tal y como muestran los estudios de Carbajal y colaboradores. A pesar de las recomendaciones de diversas sociedades científicas, en este estudio prospectivo realizado en Francia en el año 2008 se demuestra que la administración de analgesia antes de los procedimientos dolorosos se realiza en tan solo un 20-30% de los pacientes. (28)

Ejemplos de procedimientos dolorosos frecuentes en UCIN

- Aspiración de secreciones (nasal, traqueal).
- Punción de talón
- Retirada de apósitos
- Inserción de sonda nasogástrica
- Venopunción
- Punción arterial
- Fisioterapia respiratoria

Muchas de las estrategias de abordaje de dolor neonatal están orientadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento del dolor por procedimientos. La Academia Americana de Pediatría, en el documento de consenso de 2016, remarca la necesidad de evitar en la medida de lo posible estos procedimientos dolorosos sobre el recién nacido. Así mismo, anima a utilizar las escalas de valoración del dolor por procedimientos y el uso de medidas tanto no farmacológicas (soluciones glucosadas , succión no nutritiva, lactancia materna, etc.), como farmacológicas, para paliar el dolor asociado (29).

El dolor por procedimientos se ha relacionado, sobre todo en recién nacidos prematuros, con peores resultados en el desarrollo neurológico. Tras el daño tisular pueden experimentar hiperalgesia y alodinia, lo que deriva en periodos prolongados de nocicepción y estrés (30). La oligodendroglía del cerebro inmaduro es más vulnerable al daño que los oligodendrocitos formados en el los niños a término (31). En los últimos años también se ha demostrado que el dolor por procedimientos se asocia a menores volúmenes talámicos y peor rendimiento funcional a los 3 años, siendo esto más acusado cuanto más precoz ha sido ese dolor (32).

1.5 Dolor prolongado o persistente.

El dolor subagudo o prolongado en el paciente neonatal es un concepto menos investigado en la actualidad y con una etiología poco clara que es, en ocasiones, inherente a la propia enfermedad, al tratamiento o a los dispositivos médicos de media-larga duración (33,34).

La dificultad de su definición viene dada por el uso de criterios cronológicos en otras poblaciones, lo que hace que no sea aplicable en neonatos; tanto en niños mayores como en adultos, el dolor prolongado o crónico es aquel presente de manera persistente y recurrente durante al menos 3 meses (33). En la literatura, si bien se reconoce este tipo de dolor en recién nacidos, no se llega a un consenso claro que nos permita definir el dolor crónico o prolongado en el periodo neonatal, lo que dificulta a su vez el reconocimiento de los signos clínicos que puedan estar asociados al mismo (33).

En 2017, Anand propone una clasificación del dolor neonatal haciendo inferencia de criterios aplicados en población adulta pero conservando las peculiaridades de los pacientes neonatales (Tabla 1) (35).

Tipo de dolor	Inicio	Duración	Características	Hiperalgnesia primaria	Hiperalgnesia secundaria	Alodinia	Comportamiento	Fenotipo fisiológico
Agudo episódico	Inmediato	0 – 20 minutos	Punzante, localizado	Leve y corta	Ausente	Ausente	Muy reactivo y reflexivo	Activación SNS, pico alto
Agudo recurrente	Inmediato	Variable	Punzante, localizado	Moderada o severa	Leve o moderada	Ausente	Poco reactivo o reflexivo	Activación SNS, pico prolongado
Prolongado	Rápido, puede ser gradual	1-24 horas	Punzante, difuso	Moderada o severa	Leve o ausente	Ausente	Muy reactivo y reflexivo	Activación SNS, meseta alta
Persistente	Rápido o gradual, acumulativo	1-7 días	Punzante o sordo, difuso	Moderada o severa	Leve o moderada	Presente, leve o moderada	Inicialmente hiperreactivo, posteriormente hiporreactivo	Activación SNS normal o leve.
Crónico	Gradual	8 días o más	Sordo, difuso	Leve o ausente	Moderada o severa	Presente, moderada o severa	Principalmente hiporeactivo, posibilidad de hiperreactivo.	Activación del SNS normal o suprimida

Tabla 1. Adaptación de clasificación del dolor neonatal propuesto por Anand en 2017.

La ausencia clara de definición hace aún más difícil el diagnóstico y reconocimiento de esta entidad por parte de los clínicos. Menos del 10% de los pacientes neonatales tenían una evaluación diaria del dolor prolongado en 18 unidades de cuidados intensivos europeas encuestadas en 2017 (13).

La etiología de este dolor prolongado puede ser variada (relacionado con la ventilación mecánica, postoperatorio, presencia de drenajes torácicos o sonda nasogástrica, infección sistémica, etc.), pero en la población neonatal no está bien definida (36). Sabemos que existen muchos tipos de dolor en función de su etiología y mecanismo de producción, muy bien definidos en población adulta o en población pediátrica en edad verbal (Tabla 2) (37). En el periodo neonatal estos tipos de dolor no están bien investigados, ni su diagnóstico, ni su tratamiento dirigido, aunque sabemos que existe suficiente soporte anatómico y fisiológico para su desarrollo.

Tipos de dolor	Mecanismo de producción/ Características
Nociceptivo	Receptor estimulado por daño tisular real o potencial.
Nociceptivo: somático	Dolor bien localizado. Punzante
Nociceptivo: visceral	Dolor difuso y mal localizado. Sordo, opresivo
Neuropático	Estímulo directo en nervios periféricos o sistema nervioso central. Ardor, parestesias, hiperalgesia.

Tabla 2. Tipos de dolor según su etiología y mecanismo de producción.

Como dificultad añadida, el desarrollo del sistema nociceptivo hace que la discriminación entre los estímulos dolorosos y no dolorosos no sea del todo adecuada hasta las 35-37 semanas de edad gestacional (38). La base fisiopatológica se sustenta, según modelos animales, en la activación por parte de las fibras A β inmaduras (encargadas de la transmisión de estímulos no dolorosos a través del asta dorsal de la médula espinal) de las fibras A δ y C (encargadas de la transmisión de estímulos dolorosos también a través del asta dorsal)

El escaso conocimiento sobre la farmacocinética neonatal y la dificultad para realizar estudios sobre estos pacientes hace que la variedad de fármacos utilizada para tratar el

dolor sea limitada. Existe por estos motivos una falta conocimiento sobre la seguridad de la mayor parte de los fármacos, habiendo dificultades para conocer cuál es la dosis ideal o la mejor combinación para un tipo de dolor en concreto.(39)

Un manejo correcto de la analgesia obliga a intentar determinar el tipo de dolor y sus efectos colaterales para realizar un abordaje farmacológico dirigido (40). En neonatos no existe este tipo de abordaje por las dificultades diagnósticas de la sensación dolorosa, de la intensidad del dolor y del tipo de dolor propiamente dicho. Para poder tratar el dolor de forma adecuada, haciendo uso racional de los fármacos, es necesario intentar inferir el tipo de dolor que padece el neonato.

1.6 Causas de dolor prolongado de intensidad leve.

1.6.1 Ventilación mecánica no invasiva.

El uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ofrece ventajas frente a la ventilación mecánica convencional (VMC), ya que ha demostrado reducir las tasas de displasia broncopulmonar (41). Por ello su uso está cada vez más extendido, llegando a ser un tratamiento presente en los pacientes neonatales durante semanas o incluso meses, especialmente en los gran prematuros (42).

Las lesiones nasales son la principal complicación de este tratamiento, con una incidencia variable entre el 20% y el 100% de los pacientes (43). El riesgo de estas lesiones disminuye con el intercambio de interfaz nasal, una práctica frecuente en la mayor parte de unidades, para variar los puntos de apoyo y aumentar el confort del paciente (44).

Son pocos los estudios en los que el resultado primario de la investigación haya sido el confort del paciente asistido con VMNI neonatal (45,46). En ellos queda demostrado el aumento de las puntuaciones en escalas de dolor (EDIN (47) y PIPP (48)) tanto en el soporte con CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) nasal como con cánulas de alto flujo, siendo mayor el dolor detectado en el primero de ellos.

El uso de fármacos durante la ventilación mecánica no invasiva es controvertido, ya que el objetivo de la sedoanalgesia en este contexto es conseguir el confort del paciente sin aumentar los efectos secundarios, tales como depresión respiratoria o colapso de la vía aérea superior (44). En un estudio multicéntrico europeo y prospectivo, se ha observado

que aproximadamente el 20% de los pacientes adultos sometidos a VNI reciben sedoanalgesia durante esta terapia, siendo los fármacos más frecuentes el paracetamol (11%), los opioides (6%) y los hipnóticos (3%) (49). Por el momento no se han realizado estudios aleatorizados sobre este tema en pacientes neonatales, por ello no existe suficiente evidencia como para establecer recomendaciones de uso de fármacos en este contexto (44).

La dexmedetomidina intravenosa en perfusión continua es un fármaco prometedor en este campo, debido a sus propiedades sedantes, ansiolíticas y analgésicas (50). Es un fármaco con gran aceptación entre las unidades de cuidados intensivos pediátricos, donde su uso en pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva está cada vez más extendido, a pesar de que, según la FDA (Food and Drug Administration), es un fármaco recomendado únicamente para infusión intravenosa en adultos durante un período inferior a 24 horas (51). Sin embargo, la experiencia y evidencia es menor en pacientes neonatales, y su administración ha sido sólo descrita en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva. Además, no existen literatura al respecto de los efectos a largo plazo del fármaco (44).

1.6.2 Sonda nasogástrica u orogástrica.

La introducción de una sonda gástrica, por vía oral o nasal, ha sido descrita como un procedimiento molesto o doloroso en diversos estudios realizados en adultos, entre los que se propone la administración de lidocaína tópica para el alivio de ese dolor (52). Se han realizado ensayos clínicos que demuestran la disminución de las puntuaciones de dolor en neonatos mediante la administración de soluciones dulces previo al procedimiento (53).

En cambio, el dolor prolongado que puede causar potencialmente el ser portador de este dispositivo está menos descrito, sin encontrarse bibliografía al respecto en neonatos. Se ha estudiado en pacientes de edad pediátrica con nutrición enteral crónica, la buena respuesta a tratamientos dirigidos contra el dolor para lograr el paso de nutrición enteral a oral (54).

1.6.3 Sonda vesical.

El síndrome de disconfort vesical relacionado con el catéter se ha descrito con gran detalle en la población adulta. Se describe como la presencia de dolor o malestar, sensación de urgencia miccional o espasmos vesicales relacionados con ser portador de un catéter vesical. La intensidad de la molestia es variable.

La fisiopatología que subyace a este síndrome es similar a la descrita en la hiperactividad vesical. Los síntomas parecen estar relacionados con la contracción involuntaria del músculo detrusor, desencadenada a su vez por la estimulación de los receptores muscarínicos vesicales. (55)

El tratamiento descrito para esta entidad es diverso y se basa en el utilizado en la hiperactividad vesical, algunos de los descritos son la tolterodina (56), ketamina (57) o gabapentina (58) entre otros.

1.7 Causas de dolor prolongado de intensidad moderada.

1.7.1 Ventilación mecánica convencional.

La VMNI está cada vez más presente en el manejo del distrés respiratorio de la prematuridad (59), pero a pesar de ello aproximadamente el 50% de los neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional requieren intubación y ventilación mecánica invasiva (60).

Supone un tratamiento estresante para el paciente, alterando tanto las respuestas fisiológicas (frecuencia cardíaca y respiratoria) como los parámetros neuroendocrinos, y eleva las puntuaciones en escalas de dolor (61). En adultos sometidos a ventilación mecánica convencional (VMC) se describe la presencia de dolor, miedo, pesadillas y ansiedad (62).

El tratamiento de elección para aliviar este dolor sigue siendo objeto de debate (63,64). Algunas de las últimas recomendaciones aconsejan el uso de medicación intermitente en aquellos pacientes en los que presumiblemente la duración de la VMC vaya a ser corta, mientras que aconsejan las perfusiones continuas cuando se prevea de larga duración; en cualquiera de los dos supuestos, no se especifica lo que se define como tiempo corto o largo (65).

En los pacientes neonatales sometidos a VMC de larga duración, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de carga y continuar posteriormente con una perfusión continua de opioide, con la dosis mínima eficaz que permita un adecuado control del dolor, siempre basándose en escalas adecuadas. Esta estrategia parece disminuir la dosis acumulada de opioides (66,67).

Los efectos tanto beneficiosos como secundarios asociados a los distintos fármacos son diversos. El fentanilo, en comparación con la morfina, ha demostrado disminuir las concentraciones de adrenalina y cortisol séricos, así como presentar menor riesgo de hipotensión; sin embargo, aumenta el tiempo de VCM, retrasa la meconiorrexia y presenta una taquifilaxia rápida (63). El midazolam está asociado, principalmente en prematuros, al riesgo de hemorragia intraventricular severa, leucomalacia periventricular y muerte; además de provocar hipotensión, mioclonías y delirium (63).

Debido a la gran heterogeneidad de los estudios y la falta de ensayos clínicos randomizados, las recomendaciones no se basan en una fuerte evidencia, si no en recomendaciones de expertos en la mayoría de ocasiones (65).

1.7.2 Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) se propone como una alternativa a la VMC en el tratamiento del distrés respiratorio de la prematuridad (68). La literatura sobre el control del dolor en neonatos en esta modalidad ventilatoria es escasa, Zimmerman et. señalan el uso de VAFO como un factor directamente relacionado con un mayor uso de fármacos sedantes o analgésicos (64).

En adultos, la necesidad de suprimir la respiración espontánea para favorecer el intercambio gaseoso, hace que el uso de relajantes musculares sea frecuente, al contrario de otras modalidades ventilatorias (69).

1.7.3 Drenajes torácicos.

La inserción de drenaje torácico es reconocido como uno de los procedimientos más dolorosos llevado a cabo en una unidad neonatal (70). Su uso es necesario tras cirugías cardíacas o torácicas, complicaciones de las mismas o para la evacuación de aire o líquido (71). La retirada del mismo también se reconoce como un procedimiento doloroso,

experimentando los niños más dolor que los adultos (72), con un control inadecuado del mismo con fármacos como la morfina, siendo preferible el uso de AINEs, anestésicos locales o agentes inhalados (73).

A pesar de la presencia de estos estudios, no hay literatura acerca del dolor provocado por la permanencia de estos drenajes, presentes habitualmente durante varios días tras su inserción en pacientes neonatales.

1.7.4 Enterocolitis necrotizante.

La enterocolitis necrotizante (NEC) es la principal urgencia quirúrgica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso, y se relaciona con una alta morbilidad y mortalidad (74).

Al contrario que otras patologías digestivas, como la atresia intestinal o esofágica, la NEC es una condición mucho más dolorosa tanto de forma previa a la cirugía como posteriormente, ya que existen procesos inflamatorios e isquémicos asociados, así como, peritonitis (74,75).

A pesar de estas evidencias, no existen guías clínicas para el manejo del dolor en estos pacientes, aunque sí algunas publicaciones describen su experiencia con el uso de opioides como cloruro morfínico y fentanilo (76). Otros autores utilizan la escala COMFORT-neo para valorar el control del dolor con la administración de estos fármacos en sus pacientes (77).

1.7.5 Hipotermia terapéutica.

Los neonatos que sufren asfixia al nacimiento y secundariamente encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave (78), están habitualmente sometidos a diversos procedimientos dolorosos, ya que las complicaciones asociadas a esta condición suelen precisar de soporte con ventilación mecánica invasiva y/o canalización de vías, entre otros (79). La hipotermia terapéutica supone, por sí misma, una fuente de estrés y dolor (80). Se han realizado estudios sobre distintos modelos animales (corderos, cerdos), en los que se objetiva un aumento de los niveles de cortisol al comparar a los animales sometidos a hipotermia frente a los que permanecen en normotermia (81,82).

La evaluación del dolor en pacientes neonatales con afecciones neurológicas es un reto clínico, ya que la mayoría de las escalas emplean elementos neuroconductuales como el

tono, los movimientos o la expresión facial. No existe ninguna escala validada para detectar dolor en este perfil de pacientes.

En pacientes con afectación neurológica moderada o severa, además de existir múltiples potenciales fuentes de dolor, se ha observado durante la etapa infantil, procesos fisiológicos vinculados a una mayor percepción del mismo: sensibilidad incrementada a estímulos dolorosos por alteración en la excitabilidad de la corteza somatosensorial, alteración del procesamiento del estímulo nociceptivo, disfunción autonómica y sensibilización por haber experimentado múltiples procedimientos dolorosos (83).

La administración de tratamiento analgésico en estos pacientes no está protocolizada y varía ampliamente en la práctica clínica atendiendo a la experiencia del centro (84,85). Así mismo, se debe tener en cuenta que la hipotermia terapéutica disminuye el aclaramiento del cloruro morfíco (86), por lo que la dosificación debería ser controlada estrechamente. Esta disminución del aclaramiento se basa en tres mecanismos: disminución de la actividad enzimática del citocromo P450, la reducción del volumen de distribución debido a la vasoconstricción periférica y la disminución de la glucuronidación (87). Estudios recientes sugieren que la administración de cloruro morfíco en forma de bolo de 50 mcg/kg seguido de una infusión a 5 mcg/kg/h puede ser suficiente para mantener concentraciones terapéuticas durante la hipotermia. (86,87)

1.7.6 Postoperatorio inmediato (menor o igual a 7 días).

Un manejo inadecuado del dolor postoperatorio puede dar lugar a peor resultados a corto y, también, a largo plazo, incluso mediante la aparición de dolor postoperatorio persistente (88). Un adecuado control del dolor postoperatorio precisa comprender la fisiopatología del dolor y conocer los distintos métodos disponibles para aliviar el mismo (88).

El dolor agudo postoperatorio es secundario a la inflamación del tejido o a la lesión directa del nervio; puede clasificarse como nociceptivo o neuropático. El daño del tejido libera mediadores de inflamación local, que pueden provocar hiperalgesia o alodinia (88).

El dolor postoperatorio es de mayor intensidad las primeras 24-72 horas, aunque puede persistir durante varios días o semanas (89).

Se han estudiado diversas herramientas para su valoración. Entre ellas se describe PIPP (*Premature infant pain profile*, que incluye indicadores contextuales y fisiológicos) y CRIES (valora el llanto, las necesidades de oxígeno, aumento de frecuencia cardíaca o tensión arterial, expresión facial, comportamiento durante el sueño), siendo ambas válidas para valorarlo (90).

1.8 Valoración del dolor mediante escalas.

El método más utilizado en los pacientes en la etapa verbal son los llamados cuestionarios de autovaloración unidimensionales (91). En la edad pre-verbal, neonatal y pediátrica temprana, la posibilidad de cuantificar una sensación de dolor auto-declarada es prácticamente inexistente. El dolor se asocia con alteraciones fisiológicas, del comportamiento, bioquímicas y psicológicas. Existen diversas escalas para la valoración del dolor según estas respuestas, que pueden ser observables, y se pueden cuantificar y categorizar.

Debido a la incapacidad de comunicarse verbalmente, la valoración del dolor en estos pacientes es una tarea extremadamente complicada. Existen más de 60 escalas de valoración de dolor o sedación neonatal, desarrolladas para distintas edades gestacionales y contextos pero sin estar todas ellas validadas(92). La mayoría de las escalas disponibles, se basan en variables comportamentales (expresiones faciales, presencia de llanto, movimientos de las extremidades) y fisiológicas (frecuencia cardíaca y respiratoria) para intentar medir mediante parámetros objetivos la sensación subjetiva del dolor (93). Sin embargo, estas escalas se han realizado y validado sobre poblaciones y contextos específicos, lo que hace que su aplicación generalizada sea difícil (94). Además, esta forma de medir el dolor continúa siendo en sí misma subjetiva o subóptima, ya que depende de la respuesta comportamental de cada paciente al dolor, de parámetros fisiológicos que pueden estar alterados por fármacos u otros métodos terapéuticos, así como de la variabilidad inter-observador, influida a su vez por la formación y experiencia del mismo (36).

En base a esto se han podido desarrollar múltiples escalas observacionales multidimensionales: en el momento actual hay hasta 40 validadas. Todas han demostrado utilidad e, independientemente del tipo de escala empleada, lo importante es incorporar su uso habitual en la monitorización, cuidado y valoración del recién nacido.

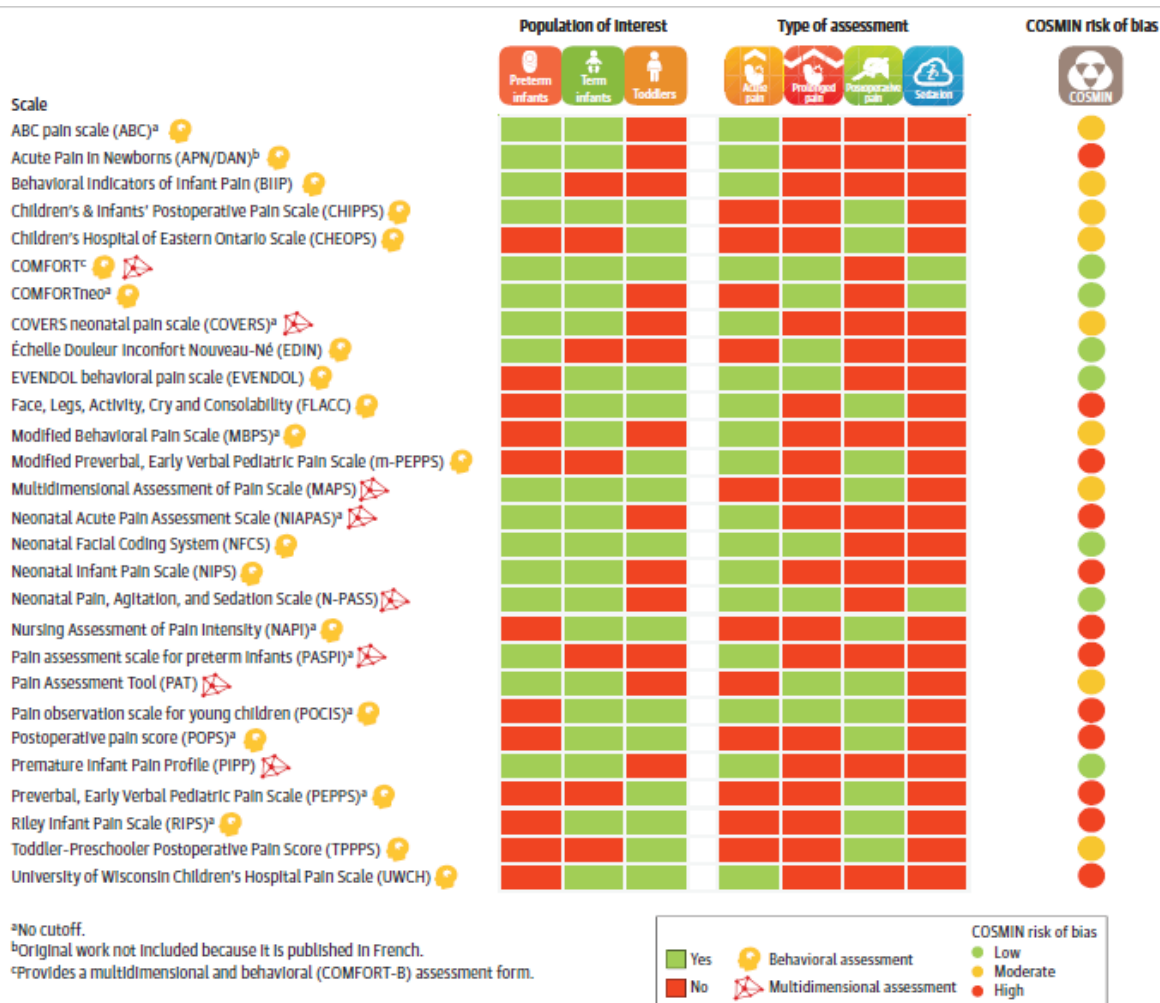


Figura 2. Tipos de dolor según su etiología y mecanismo de producción. Imagen tomada de Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage of Development A Systematic Review (92).

1.8.1 PIPP- R (Premature Infant Pain Profile – Revised).

En pacientes pretérmino, de todas las herramientas de valoración neonatal, la escala PIPP-R es una de las más empleadas, cuenta con estudios amplios de validación y es aplicable en prematuros extremos. Es una escala multidimensional de valoración de dolor basada en 2 parámetros fisiológicos (variación de la frecuencia cardíaca y descenso en saturación de oxígeno), 3 parámetros comportamentales (ceño fruncido, ojos apretados y labio fruncido) y 2 ítems contextuales (edad gestacional y estado basal de comportamiento). Estos 7 ítems puntúan de 0 a 3 en función de su presencia o duración, con un score final entre 0 y 21. Tiene muy buena correlación inter-observador (hasta del 0.93) (95). No

precisa más de 30-60 segundos para realizarla y se recomienda realizarla antes, durante y después de un procedimiento doloroso (96,97).

The Premature Infant Pain Profile: Revised

Infant Indicator	Indicator Score				Infant Indicator Score
	0	+1	+2	+3	
Change in Heart Rate (bpm) Baseline: _____	0 - 4	5 - 14	15 - 24	>24	
Decrease in Oxygen Saturation (%) Baseline: _____	0 - 2	3 - 5	6 - 8	>8 or Increase in O ₂	
Brow Bulge (Sec)	None (<3)	Minimal (3 -10)	Moderate (11 - 20)	Maximal (>20)	
Eye Squeeze (Sec)	None (<3)	Minimal (3 -10)	Moderate (11 - 20)	Maximal (>20)	
Naso-Labial Furrow (Sec)	None (<3)	Minimal (3 -10)	Moderate (11 - 20)	Maximal (>20)	
* Sub-total Score:					
Gestational Age (Wks + Days)	>36 wks	32 wks - 35 wks, 6d	28 wks- 31wks, 6d	<28wks	
Baseline Behavioural State	Active and Awake	Quiet and Awake	Active and Asleep	Quiet and Asleep	
** Total Score:					

* Sub-total for physiological and facial indicators. If Sub-total score>0, add GA and BS indicator scores.

** Total Score: Sub-total Score + GA Score + BS Score

Scoring instructions

Step 1: Observe infant for **15 seconds at rest** and assess vital sign indicators [highest heart rate (HR) and lowest O₂ Saturation (O₂SAT)] and behavioural state.

Step 2: Observe infant for **30 seconds after procedure** and assess **change** in vital sign indicators (maximal HR, lowest O₂ SAT and duration of facial actions observed).

* If infant requires an increase in oxygen at any point before or during procedure, they receive a score of 3 for the O₂ SAT indicator

Step 3: Score for corrected gestational age (GA) and behavioural state (BS) if the sub-total score >0.

Step 4: Calculate total score by adding **Sub-total Score + BS Score**.

Figura 3. Escala PIPPR. Tomada de The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): Initial Validation and Feasibility. (96)

1.8.2 COMFORT-Neo

Se trata de una escala útil en la valoración del dolor/estrés en pacientes a término bajo sedoanalgesia, con motivo de la ventilación mecánica o el postoperatorio inmediato, otro perfil de pacientes muy frecuente en unidades de cuidado intensivo neonatal.

La COMFORT-Neo es una escala con mucha difusión de uso (77,98), fácil de usar, validada (99,100), y que emplea sólo ítems conductuales (las variables fisiológicas en determinados perfiles de pacientes, como los postoperados de cirugía cardíaca, pueden ser confundidores al valorar el dolor).

La escala COMFORT-Neo consiste en 7 ítems clínicos (98): alerta, calma/agitación, respuesta respiratoria en pacientes intubados y llanto en pacientes con respiración espontánea, movimientos corporales, tensión facial y tono muscular. Cada elemento se puntúa del 1 al 5 (1 es ausencia de respuesta dolorosa), siendo 6 los ítems evaluados en cada paciente, ya que la respuesta respiratoria sólo se tiene en cuenta en pacientes intubados y el llanto en pacientes con respiración espontánea, por ello la puntuación total está en un rango entre 6 y 30. Puntuaciones más altas reflejan que el paciente presenta estrés o dolor, y las más bajas pueden indicar exceso de sedación.

Please tick the appropriate response

alertness

1 quiet sleep (eyes closed, no facial movement)
 2 active sleep (eyes closed, facial movement)
 3 quietly awake (eyes open, no facial movement)
 4 actively awake (eyes open, facial movement)
 5 awake and hyperalert

calmness / agitation

1 calm (appears lucid and serene)
 2 slightly anxious (shows slight anxiety)
 3 anxious (appears agitated but remains in control)
 4 very anxious (appears very agitated, just able to control)
 5 panicky (severe distress with loss of control)

respiratory response (only in mechanically ventilated children)

1 no spontaneous respiration
 2 spontaneous respiration on ventilator
 3 unrest or resistance to ventilator
 4 actively breathes against ventilator or coughs regularly
 5 fights ventilator

crying (only in spontaneously breathing children)

1 no crying
 2 faint crying
 3 soft crying or moaning
 4 hard crying
 5 intense crying or screaming

body movement

1 no or minimal movement
 2 up to three slight arm and / or leg movements
 3 more than three slight arm and / or leg movements
 4 up to three vigorous arm and / or leg movements
 5 more than three vigorous arm and / or leg movements, or whole body

facial tension

1 facial muscles fully relaxed, relaxed open mouth
 2 normal facial tension
 3 intermittent eye squeeze and brow furrow
 4 continuous eye squeeze and brow furrow
 5 facial muscles contorted and grimacing (eye squeeze, brow furrow, open mouth, nasal-labial lines)

(body) muscle tone (observation only)

1 muscles fully relaxed (open hands, dribbling, open mouth)
 2 reduced muscle tone; less resistance than normal
 3 normal muscle tone
 4 increased muscle tone (clenched hands and/or clenched, bent toes)
 5 extreme muscle tone (rigidity and flexion of fingers and/or toes)

total score

COMFORTneo
scale

Date :

Time :

Observer :

patient sticker

Figura 4. Escala COMFORTneo. Tomada de Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. (99)

1.8.3 N-PASS (Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale).

Es una escala diseñada y validada para la valoración del dolor prolongado y la sedación en pacientes neonatales con necesidad de cuidados intensivos (101). Es una herramienta con indicadores elegidos tras la revisión de la literatura y la consulta a expertos en el tema. Se puntúan cinco ítems en función del grado de dolor o agitación (0, 1, 2 puntos) o de sedación (0, -1, -2). Debido a la dificultad que presentan los prematuros para tener respuestas comportamentales o fisiológicas parecidas a los recién nacidos a término, en esta población

se añaden puntos posteriormente, en función de la edad post-menstrual (3 puntos en menores de 28 semanas, 2 puntos entre las 28 y 31 semanas, 1 punto entre las 32 y 35 semanas de gestación).

	-2	-1	0	1	2
<i>Llanto, irritabilidad</i>	No llora con estímulo doloroso	Gestos o llanto mínimo con estímulo doloroso	Llanto. No irritable	Irritabilidad o llanto ocasional. Consolable	Silencio o llanto continuo. Inconsolable
<i>Comportamiento</i>	No se despierta con estímulo. No movimientos espontáneos	Mínimo despertar con estímulo. Pocos movimientos espontáneos	Adecuado a edad gestacional	Mal descanso. Despertares frecuentes.	Continuamente despierto, arqueamiento
<i>Expresión facial</i>	Inexpresivo	Mínima con estímulo	Apropiada, relajada	Dolorosa, intermitente	Dolorosa, continua.
<i>Tono</i>	Reflejo de presión ausente. Tono flácido	Reflejo de presión débil. Tono disminuido	Reflejo de presión relajado. Tono normal	Pies y manos contraídos intermitentemente	Pies y manos contraídos continuamente. Hipertónico
<i>Constantes vitales (FC, FR, TA, SatO2)</i>	No varía con estímulo. Hipoventilación o apnea.	Variabilidad <10% de la línea de base con estímulo.	Normal para la edad gestacional.	Aumentada 10-20% de la línea de base. SatO2 76-85%, aumenta rápidamente con estímulo.	Aumentada > 20%. SatO2 ≤75% con lento ascenso tras estímulo. Desacoplado de respirador

Tabla 3. Escala N-PASS. Adaptada desde *Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale* (101)

1.8.4 EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né)

Escala diseñada en Francia con el objetivo principal de valorar el dolor prolongado en los neonatos pretérmino. En ella se incluyen cinco parámetros comportamentales valorados del 0 al 3, por lo que se puntúa con un máximo de 15. Se excluye la valoración de parámetros fisiológicos, argumentando la ausencia de especificidad de estos en relación con el dolor prolongado (47), aunque en años posteriores se ha sugerido la introducción de una variante en la que se tuviera en cuenta la edad postmenstrual para mejorar la valoración del dolor en los prematuros (102).

	0	1	2	3
<i>Expresión facial</i>	Relajado	Muecas transitorias	Muecas frecuentes	Muecas permanentes o nulas
<i>Movimientos corporales</i>	Relajados	Agitación transitoria, habitualmente tranquilo	Agitación frecuente, posibilidad de calmarse	Agitación permanente o movimientos infrecuentes y postración
<i>Calidad del sueño</i>	Se duerme fácilmente	Se duerme con dificultad	Despertares frecuentes	Insomnio
<i>Calidad del contacto con cuidadores</i>	Sonríe, atento	Aprensión transitoria	Comunicación difícil, llanto ante el mínimo estímulo.	No interacciona, llanto con la estimulación.
<i>Consolabilidad</i>	Relajado	Fácil, con la voz o la succión	Difícil	Inconsolable

Tabla 4. Escala EDIN. Adaptada de Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants (47).

1.8.5 CRIES

Escala descrita en 1995 para mejorar la valoración del dolor postoperatorio neonatal (103). El propio acrónimo describe las cinco variables fisiológicas y comportamentales que se valoran: llanto (*crying*), requerimientos aumentados de necesidades de oxígeno, incrementos de las constantes vitales, expresión, insomnio (*sleeplessness*). En la actualidad sigue teniendo vigencia en el mismo ámbito y con la misma aplicabilidad para la que fue diseñada (104).

	0	1	2
<i>Llanto</i>	No	Consolable	Inconsolable
<i>Requerimientos de FiO2 para saturación > 95%</i>	21%	<30%	>30%
<i>Incremento de constantes vitales</i>	FC y TA ≤ preoperatorio	FC o TA aumentan menos del 20% del preoperatorio	FC o TA aumentan más del 20% del preoperatorio
<i>Expresión</i>	Ninguna	Muecas	Muecas/Gruñidos
<i>Insomnio</i>	No	Despertares frecuentes	Continuamente despierto

Tabla 5. Escala CRIES. Adaptada desde el artículo original CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability (103).

1.9 Tratamiento del dolor

1.9.1 Tratamiento no farmacológico

Son múltiples las estrategias no farmacológicas utilizadas de manera rutinaria en las distintas unidades neonatales. Su efectividad ha sido objeto de estudio, tanto en recién nacidos prematuros como a término, demostrando una efectividad variable, pero prometedora, para disminuir los comportamientos asociados a dolor o estrés durante procedimientos causantes de dolor leve o moderado (29).

Algunas de las estrategias descritas con mayor frecuencia y analizadas por la última revisión de Cochrane son las siguientes (105):

- **Succión no nutritiva:** se posiciona un objeto (ejemplos: chupete, dedo del cuidador, pezón materno tras extracción de leche) en la boca del recién nacido con el objetivo de estimular la succión durante un procedimiento doloroso.
- **Contención:** mediante el uso de una sábana, manta o similares, de manera que se impide el movimiento de las extremidades del neonato. Además, esta medida debe acompañarse de la contención con las manos del cuidador tanto de la cabeza como de las piernas, de manera que se mantenga la posición durante el procedimiento doloroso.

En este metaanálisis se describen otras estrategias más utilizadas en pacientes pediátricos que no son objeto de este texto. Se concluye que el uso de ellas parece ser beneficioso, aunque la evidencia aportada por los estudios disponibles es baja en el momento actual. De todas formas, teniendo en cuenta el riesgo y el coste asociado a su uso, se recomienda introducir estas estrategias en la práctica clínica. El contacto piel con piel parece tener un efecto beneficioso en parámetros fisiológicos, como en los niveles de cortisol ante una venopunción (106). Así mismo, ha demostrado la disminución de la puntuación en distintas escalas de dolor (107).

La lactancia materna proporciona alivio del dolor a los recién nacidos que se someten a procedimientos dolorosos, entre ellos, algunos de los procedimientos más estudiados son la vacunación y la venopunción (108). Se han realizado revisiones sistemáticas sobre los efectos positivos de la lactancia materna sobre el tiempo de llanto y la menor puntuación de las escalas de dolor en recién nacidos a término, con resultados superiores en

comparación con el placebo o el cuidado estándar. Así mismo, se ha demostrado superioridad en términos de analgesia en comparación con el contacto piel con piel o la contención mediante sábanas (109). Además, parece que el poder analgésico del amamantamiento en neonatos a término es superior al de la administración de leche materna por otros métodos como el dedo-jeringa (110).

La administración de sacarosa 2 minutos antes de un procedimiento doloroso reduce el dolor asociado a procedimientos en todas las edades gestacionales, con una duración aproximada de 4 minutos (108). La administración de sacarosa al 24% parece disminuir el comportamiento sugestivo de dolor o estrés, valorado mediante escalas, en la venopunción y la inyección intramuscular, en cambio, los resultados no son concluyentes en la punción arterial, la inyección subcutánea, la inserción de sondas nasogástricas o vesicales ni en la examinación del fondo ocular (111). A pesar de que su uso es frecuente en las UCIN de todo el mundo, su posología no está estandarizada, existiendo gran variedad en cuanto a dosis e intervalo de administración (112).

Las distintas medidas no farmacológicas para aliviar el dolor por procedimientos no deben ser utilizadas de forma individual, sino que la suma de las mismas parece conseguir mayor analgesia en el neonato (29,113).

1.9.2 Tratamiento farmacológico

Al igual que en otros pacientes, el manejo farmacológico del dolor debe seguir la escala analgésica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), constituida por cuatro niveles fijos y un nivel flotante (15) (Figura 5).

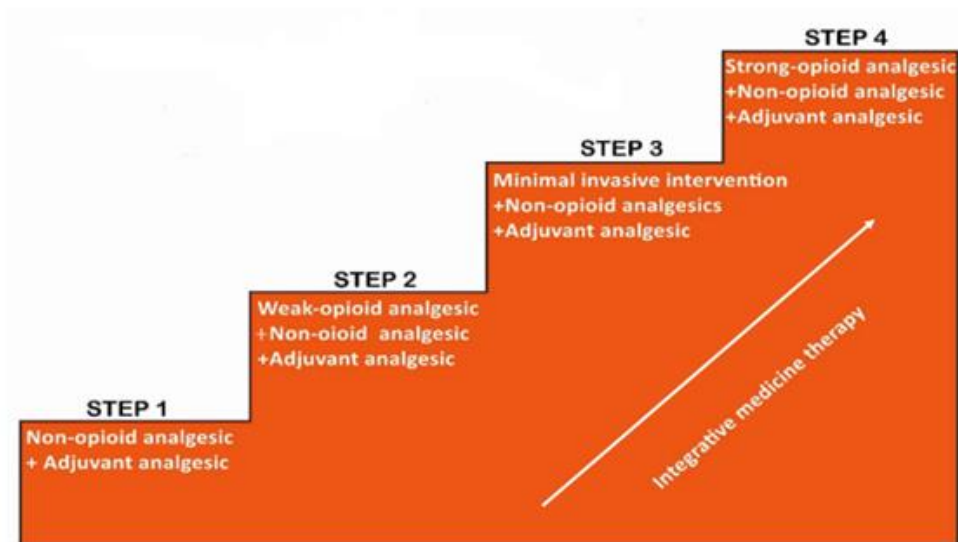


Figura 5. Escala analgésica de la Organización Mundial de la salud. Escala adaptada desde *The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain?* (117)

- Nivel I: medicamentos no opioides, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos no opioides.
- Nivel II: opioides débiles, utilizados para el dolor moderado. Algunos de los inconvenientes encontrados en los fármacos de este grupo (salvo en los agonistas puros) son el efecto techo (insuficiencia analgésica a pesar del aumento de dosis) y el efecto “flash” (sensaciones agradables producidas por el medicamento, que pueden conducir a su utilización repetida con fines no analgésicos).
 - o Agonistas puros: codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno.
 - o Agonistas – antagonistas: nalbufina.
 - o Agonistas parciales: buprenorfina, tramadol y butorfanol.
- Nivel III: opioides agonistas puros en su presentación oral, tanto de acción inmediata o de acción prolongada. Algunos de los fármacos más utilizados son la morfina, fentanilo, oxicodona y metadona.
- Nivel IV: opioides agonistas puros por vías de administración distintas a la oral (intravenosa, subcutánea, etc.)
- Nivel flotante: procedimientos neuroquirúrgicos y bloqueos neuronales. Su uso es muy limitado en Pediatría actualmente.

En cada nivel se pueden utilizar conjuntamente un AINE y los medicamentos coadyuvantes, también empleados para el tratamiento del dolor neuropático, la ansiedad, la depresión, y para disminuir la dosis de opioides o potenciar los efectos analgésicos.

Para el cambio de escalón analgésico se debe realizar previamente:

- Adecuada evaluación del dolor.
- Verificar la administración de las dosis adecuadas y en el horario preciso.
- Descartar la presencia de dolor neuropático intercurrente.
- Eliminar la posibilidad de reagudización del dolor por presencia de una nueva patología asociada.

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los recién nacidos son los opiáceos, a pesar de la falta de estudios que nos permitan conocer con certeza la farmacocinética de los mismos y los efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo (29).

1.9.3 Opiáceos: morfina, fentanilo, metadona

Los opiáceos activan receptores opioides que están localizados en los terminales presinápticos del sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal).

En la membrana celular los receptores opioides se acoplan con una proteína específica (proteína G) que consta de tres subunidades α , β y γ . La proteína G tiene una porción exterior proyectada a la parte externa de la membrana, que facilita el acceso a la célula de drogas hidrosolubles exógenas y endógenas, y una porción catalítica proyectada al interior de la célula y acoplada a la GDP (nucleótido de guanina) en la porción α . Al unirse el agonista al receptor, se produce un cambio estructural que facilita el acoplamiento entre la proteína G y el receptor. Tras esta unión se producen una serie de efectos que se traducen en una disminución de la liberación de neurotransmisores desde los terminales que llevan el impulso nociceptivo, con lo que las neuronas quedan hiperpolarizadas suprimiéndose las descargas espontáneas y las respuestas evocadas, es decir, inhibiéndose la transmisión sináptica del impulso. Después, la afinidad del receptor por el agonista disminuye y se disocia del receptor (114).

Se han identificado distintas clases de receptores, denominados μ , κ , σ (activados por opioides exógenos) y ϵ (activados por las endorfinas). Los efectos de la activación de los receptores dependerán de su localización, el tipo de proteína G presente en el tejido neural, la frecuencia y la duración de la interacción. La activación en el SNC produce depresión respiratoria, analgesia, euforia y miosis. En cambio, la estimulación periférica en el músculo liso bronquial e intestinal produce inhibición del reflejo tusígeno e induce estreñimiento (114).

En general, los opiáceos presentan una buena absorción por vía oral, aunque algunos fármacos presentan un primer paso hepático que sustrae de la circulación sistémica una porción variable, influyendo en su biodisponibilidad posteriormente. La vía intravenosa es la que ofrece mayor biodisponibilidad; una vez que están en plasma, los opioides son transportados por la albúmina (morfina) o por la alfa-1-glicoproteína (fentanilo, metadona) en función de si se tratan de moléculas ácidas o básicas respectivamente. Posteriormente se distribuye en los tejidos con mayor perfusión (pulmonar, cardíaco, cerebral, hepático y renal). Durante la distribución inicial tiene lugar el acceso a los receptores opioides, que depende de la cantidad de fármaco disponible para atravesar la barrera hematoencefálica y de su capacidad para atravesarla, lo que a su vez depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco (características lipofílicas). La biodisponibilidad depende de la concentración plasmática libre o fracción libre (no ligada a proteínas séricas) y de su ionización, siendo más biodisponible cuanto mayor sea el porcentaje de fracción libre no ionizada. La redistribución posterior depende de la liposolubilidad (114).

La farmacodinámica y farmacocinética de los opioides depende en gran medida de la edad del paciente (115). Hay muchos factores, además del peso, que se deben tener en cuenta a la hora de la dosificación de los fármacos en niños. Los recién nacidos pretérmino tienen mayor volumen extracelular y agua corporal total, lo que resulta en menor concentración plasmática del fármaco en comparación con los adultos, a misma dosis proporcional (116).

Los opiáceos utilizados con mayor frecuencia en neonatos son la morfina y el fentanilo. En los neonatos que requieren ventilación mecánica su uso se ha incrementado notablemente en los últimos años (64). Los efectos secundarios, en ocasiones

desconocidos, siguen siendo el principal problema para lograr estandarizar tanto las indicaciones como las dosis de estos fármacos; los más comunes son el enlentecimiento del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal, la intolerancia digestiva, el desarrollo de dependencia, tolerancia y un posible impacto negativo en el neurodesarrollo (117). Una de las grandes preocupaciones es la potencial depresión del centro respiratorio, que podría aumentar la duración de la ventilación mecánica (118).

En la última revisión de la Cochrane en 2021 sobre este tema, se concluye que la administración de morfina o fentanilo puede tener poco o ningún efecto sobre la duración de la ventilación mecánica o la mortalidad neonatal. Además, no hay certezas sobre el efecto de estos fármacos en el control del dolor provocado por la ventilación mecánica o su efecto en el neurodesarrollo a largo plazo (18-24 meses de edad) (119).

Morfina

Es un potente analgésico por ser agonista puro de los receptores μ con actividad parcial sobre los receptores-K.

Existen varias vías de metabolización, siendo la principal la glucuronidación, que supone el 70% de la conversión a metabolitos activos. Existe una gran variabilidad interindividual en lo referente al metabolismo mórfico. La metabolización de la morfina en el metabolito activo con mayor potencia (morfina-6-glucurónido o M6G) no aparece de manera significativa hasta, al menos, los primeros 2 días de vida (115).

En los neonatos, el volumen de distribución es mayor y también el aclaramiento de la morfina, en situación de normotermia y en recién nacidos a término, es más rápido (115).

La dosis analgésica y sedante es muy variada, lo habitual es que se objetive un incremento de las necesidades de ésta durante el primer año de vida para conseguir el mismo control del dolor. Se han realizado diferentes estudios en los que se recomiendan distintas dosis de inicio y de mantenimiento, con variaciones entre los 5 y los 25 mcg/kg/h, en función de la edad cronológica y la patología de base (115).

El efecto máximo se alcanza aproximadamente a los 30 minutos de su administración, por ello su uso, tanto en dosis única (oral o intravenosa) como en perfusión continua, no

es adecuado para tratar el dolor por procedimientos ya que no se han encontrado diferencias entre la administración de la misma comparado con placebo (120,121).

Para el tratamiento del dolor postoperatorio en recién nacidos a término, ofrece un buen control analgésico tanto con la administración intermitente como con la infusión intravenosa continua. Los niveles plasmáticos de morfina en pacientes sometidos a VMI son mayores en comparación con pacientes en ventilación espontánea, la causa parece deberse a una disminución del metabolismo y el aclaramiento del fármaco en ellos; así mismo, los niños menores de 7 días requieren menores dosis que los mayores de 7 días. En este estudio, los niveles de morfina en plasma no se correlacionaban con la analgesia o la depresión respiratoria (122).

Hoy en día, en base a un cuerpo grande de evidencia, no tratar el dolor neonatal se considera una práctica éticamente incorrecta, pero los efectos secundarios asociados a los fármacos siguen siendo una preocupación para el clínico. En el estudio NEOPAIN, realizado por Anand et al. en 2004, se concluyó que aunque el uso de morfina en infusión continúa vs. placebo no aumentaba el riesgo de sufrir hemorragia intraventricular severa, leucomalacia periventricular ni muerte, sí que se veía un aumento de estos resultados adversos en aquellos pacientes que recibían bolos intermitentes de morfina (9), con una dosis total acumulada mayor.

Las consecuencias del tratamiento con morfina sobre el neurodesarrollo es una de las grandes preocupaciones sobre las que se han realizado diferentes ensayos clínicos. Los resultados son, en la mayoría de los estudios, contradictorios y difíciles de comparar. En algunos se sugirió que una perfusión de morfina a dosis de 10 mcg/kg/h pueda no tener efecto en el umbral del dolor o en el neurodesarrollo a los 8-9 años (123). En cambio otros estudios nos muestran una asociación del uso de estos fármacos con una menor puntuación en el cociente intelectual (subapartado de análisis visual) a los 5 años de edad (124).

Fentanilo

Se trata de un opioide sintético con una solubilidad lipídica aumentada con respecto a la morfina, lo que permite penetrar la barrera hemato-encefálica con mayor eficiencia y rapidez, esto le confiere una potencia entre 50 y 100 veces superior a la morfina. Si la

administración es prolongada en el tiempo, tiene una redistribución a los receptores opioides desde otros compartimentos como el músculo y la grasa, por ello hay incrementos transitorios en su concentración plasmática que pueden provocar episodios tardíos de depresión respiratoria. Su eliminación es hepática, se metaboliza a través de N-desalquilación e hidroxilación a compuestos inactivos (117).

En cuanto a los efectos adversos: debido a su menor vida media puede inducir taquifilaxia y tolerancia en menor tiempo que la morfina, disminuye la concentración de adrenalina y cortisol, prolonga el tiempo de la VMI y provoca retraso en la eliminación de meconio. En cambio, tiene menor impacto en la motilidad gastrointestinal en comparación con la morfina (63) y provoca menor hipotensión por provocar menor liberación de histamina a nivel periférico (117).

Su inicio de acción es de un minuto, con una vida media que difieren en función de la edad gestacional, siendo de 5,2 horas en recién nacidos pretérmino y 9,5 horas en término (63). En pacientes sometidos a VMI, el aclaramiento del fentanilo se incrementa tanto con el aumento de la edad gestacional como con los días de vida, a medida que maduran las vías metabólicas encargadas de su metabolización (125). Además, el volumen de distribución aumenta de manera lineal en relación con el peso. Por ello, para lograr una exposición similar en toda la población, en los pretérmino de menor edad gestacional la dosis inicial de perfusión continua debe aumentarse progresivamente según vaya aumentando la edad postnatal y el peso (126). En los menores de 32 semanas de gestaciones se sugiere, basado en estudios farmacocinéticos, una dosis de 0,5mcg/kg/h durante los primeros 4 días de vida, con un aumento a 0,75mcg/kg/h entre los días 5 y 9 (126).

La administración de fentanilo en perfusión continua es preferible a la administración intermitente o en bolos, ya que la concentración plasmática de este permanece más estable, disminuyendo así la dosis total acumulada necesaria para controlar el dolor (127).

Una mayor dosis acumulada del fármaco se ha relacionado, en estudios retrospectivos en prematuros, con mayor daño cerebral y menor diámetro encefálico a la edad de término, aunque no con peores resultados en el neurodesarrollo a los 2 años (128). En otros grupos

se ha objetivado una disminución de las habilidades de coordinación visual y manual a los dos años (129).

En un ensayo clínico multicéntrico, en pretérminos menores de 33 semanas de gestación sometidos a ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida, se comparó la administración de fentanilo en perfusión continua vs. placebo, permitiéndose en ambos grupos la administración intermitente de fentanilo en forma de bolos. En este estudio no se demuestra un mayor efecto sobre el dolor prolongado medido por escala EDIN (que según los propios autores puede no ser la más adecuada en esta muestra, debido a la baja edad gestacional) en el grupo del fentanilo, aunque sí disminuyó la puntuación de la escala PIPP en relación con el dolor por procedimientos (130). En un estudio más reciente realizado con dosis similares de fentanilo en perfusión continua (1mcg/kg/h) vs. placebo, también sobre prematuros menores de 32 SG sometidos a ventilación mecánica invasiva, se demuestra una disminución de las puntuaciones de la escala de PIPP y se postula un posible papel neuroprotector del fentanilo, debido al aumento de los niveles de enolasa plasmática neuroespecífica (marcador de daño cerebral, liberada por las células tras la muerte neuronal) en el grupo placebo; todo ello sin presentar variaciones hemodinámicas significativas, medidas por el flujo de la arteria cerebral media mediante Doppler transcraneal (131).

Metadona

Es un fármaco agonista de los receptores *mu* y *kappa* de vida media larga, que además tiene acción antagonista débil sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que parece explicar su acción evitando o disminuyendo la tolerancia a opiáceos (132). Posee una alta solubilidad lipídica y por ello una rápida distribución en los tejidos grasos y el sistema nervioso central (133). Su biodisponibilidad enteral es del 70-80%, con una concentración máxima a las 2,5-4 horas y una vida media de 25-32 horas. Su eliminación tras una biotransformación es renal y digestiva. (134). La metadona puede acumularse en hígado y otros tejidos, con una liberación lenta desde los mismos, lo que puede prolongar su efecto farmacológico (115).

El principal uso de la metadona es el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal en hijos de madres consumidoras de derivados opioides durante la gestación. La dosis inicial

es de 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6 horas, con una disminución posterior de un 10-20% de la dosis cada 1-2 días, en función de la respuesta del paciente (135).

Si se utiliza como tratamiento del dolor severo en pacientes menores de dos meses, la dosis es de 0,025 mg/kg/dosis cada 4-6 horas intravenosa o 0,025-0,05 mg/kg/dosis cada 4-8 horas vía oral (136,137). Se debe tener en cuenta que, debido a su larga vida media, hay riesgo de intoxicación por metadona cuando su administración se prolonga en el tiempo, por lo que la dosis se debe ajustar individualmente a cada paciente (137,138).

Para el tratamiento de la abstinencia iatrogénica se inicia a 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6 horas con aumentos de 0,05 mg/kg/dosis hasta que los síntomas de abstinencia estén controlados. La dosis máxima recomendada es de 0,7 mg/kg/día con un máximo de 10 mg por dosis. Una vez controlados los síntomas, las pautas de descenso propuestas en la literatura son variables, sugiriendo descensos de dosis total máxima diaria del 10-20% o tras 24-48 horas de tratamiento aumentar el intervalo de administración a cada 12-24 horas; al disminuir hasta 0,05 mg/kg/día se volverá a ampliar su intervalo de administración. Su concentración plasmática disminuye lentamente gracias a su vida media relativamente larga (136,139).

1.9.4 Benzodiazepinas: midazolam, cloracepato dipotásico

Las benzodiazepinas activan de manera selectiva al receptor GABA, presentes en el feto desde la séptima semana de gestación (140), induciendo sedación en el paciente (141).

A pesar de que el uso de las benzodiazepinas en las unidades neonatales es frecuente (141,142), diversos estudios las relacionan con neurotoxicidad y aumento de la probabilidad de delirio (142).

La administración de las mismas se ha relacionado en modelos animales (ratones principalmente) con inducción de la apoptosis cortical y subcortical, así como talámica (143). Además, de manera indirecta también pueden provocar daño neurológico al disminuir el flujo sanguíneo cerebral (144). En diciembre de 2016 la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration; FDA) alertó sobre el uso de analgésicos y sedantes de forma continuada durante más de 3 horas o de forma repetida, en niños menores de 3 años y embarazadas en el tercer trimestre de

la gestación, ya que estos fármacos podrían afectar al cerebro en desarrollo. Esta alerta implicaba a todos los agentes anestésicos inhalados (sevoflurano, isoflurano) e intravenosos (benzodiazepinas, ketamina, propofol, barbitúricos) (145).

Midazolam

Actúa de manera selectiva en los receptores de ácido γ -aminobutírico (GABA), presentes desde la semana 7 de gestación, potenciadores de las vías neuronales inhibitorias (140) con un efecto sedante de acción corta. Su vida media es más corta que la de otras benzodiazepinas, aunque es mayor en los pretérmino (146).

Se metaboliza a través de oxidación microsomal hepática, seguida de glucuronidación y eliminación renal de los metabolitos, siendo su principal metabolito activo el 1-hidroimidazolam. Existe una gran variabilidad en cuanto al metabolismo y el aclaramiento del midazolam en todas las edades gestacionales y pesos al nacimiento, por lo que es realmente complicado recomendar una dosificación de manera general, debiendo individualizarse según el nivel de sedación de cada paciente. Aun así, se debe tener en cuenta que la ratio de aclaramiento es mucho menor en los neonatos, y más aún en los pretérmino, en comparación con niños mayores. Así mismo, se debe tener en cuenta que la co-infusión de drogas vasoactivas y de aminoglucósidos parece disminuir el aclaramiento del midazolam, probablemente en relación con la gravedad del paciente y no por la interacción de los distintos medicamentos entre sí (147).

Es la benzodiazepina más usada en la unidades neonatales, especialmente en los pacientes sometidos a VMI (49). En comparación con la morfina en perfusión continua, parece aumentar el riesgo de desarrollo neurológico adverso, entendido como muerte, HIV grave (grado III o IV) y LPV (148). Además, su uso se asocia a una mayor estancia en UCIN. (141).

Sin embargo, se asocia a menores puntuaciones de dolor medidas por la escala PIPP. Se ha demostrado que se alcanza un mayor nivel de sedación en comparación con placebo, aunque con escalas no validadas en prematuros, por lo que en esta subpoblación no puede demostrarse la efectividad del midazolam. Por ello la última revisión de Cochrane realizada en 2017 concluye que la evidencia para recomendar el uso del midazolam en perfusión continua para lograr sedación en neonatos es insuficiente (141).

El efecto de este fármaco sobre el neurodesarrollo está en continua discusión, debido a resultados controvertidos encontrados en la literatura. En los últimos años podemos encontrar distintos ejemplos de esta controversia. Estudios preclínicos en ratones sugieren cierta protección contra la degeneración neuronal y la neuroapoptosis inducida por estrés oxidativo (149). Así mismo, se ha estudiado el efecto del tratamiento con midazolam en combinación con cafeína en prematuros de entre 27 y 32 semanas de gestación, observando que al comparar el grupo de intervención (administración de midazolam intermitente en dosis de 0.05 mg/kg además de profilaxis de pausas de apnea con cafeína) con el grupo control (profilaxis de pausas de apnea con cafeína), hay una disminución de los marcadores séricos de apoptosis y aumentan los relacionados con la antioxidación (150). En cambio, el uso combinado de opioides y benzodiazepinas se ha asociado recientemente con un pobre desarrollo neurológico a los 2 años de edad corregida, en las valoraciones cognitivas, motoras y de lenguaje (151).

Cloracepato dipotásico

Es un fármaco derivado de las benzodiazepinas con una acción ansiolítica intermedia-prolongada. Además posee propiedades sedantes, hipnóticas, anticonvulsionantes, miorrelajantes y amnésicas (152).

1.9.5 Alfa 2 agonistas: dexmedetomidina, clonidina.

La estimulación de los receptores alfa 2 en el *locus coeruleus* del tronco encefálico, reduce la actividad del sistema nervioso simpático y con ello activa las neuronas inhibitorias, provocando efecto sedante y ansiolítico. La estimulación de estos mismos receptores en el asta dorsal de la médula espinal disminuye la liberación de sustancia P, provocando efecto analgésico (153).

En estudios en animales la administración de este grupo de fármacos mejora, a través de mecanismos no bien conocidos, la morfología histológica y los resultados neurológicos en un modelo de daño cerebral isquémico con reperfusión secundaria (154).

Dexmedetomidina

Agonista selectivo del receptor alfa-adrenérgico con una afinidad 800 veces superior por el mismo en comparación con la clonidina (153).

Su metabolismo hepático se basa en la glucuronidación por parte el citocromo P-450, con eliminación renal (95%) y a través de las heces (4%) (155).

Se le atribuye un papel neuroprotector, demostrado en estudios preclínicos en animales, donde parece prevenir la apoptosis cortical inducida por agentes anestésicos como el isofluorano (156).

En el año 2014 se realizó un estudio sobre su farmacocinética en recién nacidos sometidos a ventilación mecánica invasiva, en él se objetiva un aclaramiento menor y una mayor vida media en los prematuros. Se debe tener en cuenta que más del 90% de la dexmedetomidina está unida a albúmina, por lo que bajas concentraciones de esta proteína (común en prematuros) puede aumentar también su vida media, siendo de 7,6 horas en prematuros y 3,2 horas en término. En este estudio se utilizan tres regímenes de dosis de carga y de perfusión continua (0,005 mcg/kg/h, 0,01 mcg/kg/h, 0,02 mcg/kg/h) sin observarse efectos adversos hemodinámicos ni respiratorios relevantes (157).

Tras el inicio de la perfusión continua, se ha descrito la disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Con efecto contrario tras su suspensión, si esta ha sido prolongada, debido al aumento de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica. Se ha propuesto el uso de clonidina para combatir los efectos adversos asociados a la disminución de dexmedetomidina. Su papel como ahorrador de opiáceos y benzodiacepinas es controvertido, con estudios tanto a favor (158) como en contra (159).

Se propone una dosis de carga opcional de 0,5-1 mcg/kg administrada en 10 minutos (160,161) seguida de una infusión de mantenimiento de entre 0,2-0,7 mcg/kg/h según los distintos estudios (158,160,162,163)

Clonidina

Su vida media es larga, en neonatos aproximadamente de 17 horas (164), presentando además un aclaramiento disminuido, aproximadamente un tercio del descrito en adultos, debido a la inmadurez de las vías de eliminación renal y hepática (165)

Se propone una dosis de 1-5 mcg/kg/dosis cada 6-8 horas con un máximo de 200 mcgs por dosis y un rango de entre 2 y 20 mcgs/kg/día (166,167).

La evidencia sobre los beneficios de este fármaco es escasa, debido a la poca disponibilidad de estudios en neonatos, pero superior a otros muchos grupos de fármacos sedantes. La última revisión de la Cochrane, realizada en 2017 únicamente pudo incluir un ensayo clínico de neonatos sometidos a ventilación mecánica durante más de 4 días que recibieron una infusión continua a 1 mcg/kg/h. No se demostró repercusión sobre la mortalidad o la duración de la ventilación mecánica, aunque sí menores puntuaciones en las escalas de dolor y disminución de la dosis de opiáceos y benzodiacepinas. (168,169). Otros metaanálisis defienden su papel como ahorrador de opiáceos. La hipotensión significativa asociada es el principal efecto adverso (170).

Además de utilizarse como sedante y analgésico, se ha propuesto como tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos (171). En adultos se propone como una medicación sustitutiva que logra la discontinuidad de la dexmedetomidina tras 24 horas de su inicio sin efectos adversos significativos (172).

1.9.6 Neurolépticos: clorpromazina.

Fármaco neuroléptico perteneciente a los antipsicóticos clásicos, de la familia de las fenotiazinas. A nivel cerebral, bloquea los receptores dopaminérgicos mesolímbicos postsinápticos, con un potente efecto bloqueante alfa-adrenérgico, además de inhibir la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias. A través de la inhibición de la activación del sistema reticular, afecta al metabolismo basal, la temperatura corporal, la vigilia, el tono vasomotor y la émesis. (173)

La eliminación en el neonato es muy lenta, con una vida media descrita de hasta 3 días (174). Este hecho, junto con los efectos secundarios referidos como disfunción cerebral, disminución del umbral convulsivo y problemas hematológicos, hace que la Academia Americana de Pediatría desaconseje su uso (175).

A pesar de ello, sigue siendo un fármaco utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal, con una pauta de inicio propuesta de 2 mg/kg/día cada 8 horas por vía enteral (176).

En un reciente ensayo clínico se ha comparado su uso con el de morfina y fenobarbital. En este caso, con una posología enteral con una dosis de carga de 0,5 mg y posteriores aumentos progresivos de 0,1mg/kg, en caso de necesidad, hasta un máximo de 3

mg/kg/día. La clorpromacina en este estudio requiere con mayor frecuencia la adición de un segundo fármaco para controlar la sintomatología de la abstinencia, medida por la escala de Finnegan, además de requerir el mismo tiempo para el control de los síntomas que la morfina, por lo que se prefiere esta última para el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal (177).

1.9.7 AINES: paracetamol, metamizol

Paracetamol

Tiene un efecto analgésico central, mediado por la activación de las vías serotoninérgicas descendentes. El principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandina, aunque también se propone que parte pueda ser debido a un metabolito activo en los receptores cannabinoides (178).

Se propone una dosificación de 7,5-10 mg/kg intravenosos con un intervalo de 6 horas en menores de un año, siendo el intervalo de 8 horas en prematuros (179). Se debe tener en cuenta que la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta disminuye el aclaramiento del fármaco (180).

No es efectivo para reducir el dolor por procedimientos, tales como las punciones de talón o el examen de fondo de ojo en el contexto del cribado de la retinopatía de la prematuridad (181). En cambio se ha demostrado, en prematuros menores de 32 semanas sometidos a VMNI o VMI, que su administración intravenosa disminuye la dosis acumulada necesaria de morfina, con un buen control del dolor y sin aumentar el número de apneas o la duración de la ventilación (182). Así mismo, disminuye las dosis acumuladas de morfina tras una cirugía mayor no cardíaca (183).

Un estudio ecológico realizado en 2013 propone la relación del uso prenatal de paracetamol con el aumento de los casos de autismo. Se argumenta la plausibilidad biológica de los resultados al objetivarse en niños con trastornos del espectro autista (TEA) una menor capacidad de sulfuración del fármaco, metabolizándose el mismo en mayor proporción por vías menores que pueden resultar en metabolitos tóxicos, relacionados con el daño hepático y renal y el desarrollo de autismo en sujetos predispuestos (184).

Metamizol

Medicación con efecto analgésico, espasmolítico y antipirético, con indicación para el dolor cólico y postoperatorio entre otras (185). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa y con ello en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; además parece que ciertos metabolitos tienen actividad sobre los receptores cannabinoides (186).

La evidencia es escasa acerca de las dosis recomendadas en pacientes pediátricos, parece que se consigue un efecto analgésico similar al del paracetamol intravenoso con administración intravenosa de metamizol de 15 mg/kg o con una dosis de carga de 4,5mg/kg seguida de una perfusión continua de 0,5mg/kg/h (185). Los estudios sobre el uso del metamizol en el paciente neonatal son muy escasos y, aunque se describe su uso en pacientes críticos, no hay definida una posología clara (187,188).

La reacción adversa más temida es la agranulocitosis, definida como una neutropenia menor de 500/mcL, cuyo riesgo parece aumentar con la duración de su uso y desaparece a los 10 días de la última dosis. Por esta razón su uso en niños está total o parcialmente prohibido en algunos países y por parte de la FDA desde 1998 (185,187). En algunos estudios se ha demostrado un riesgo de agranulocitosis de 0.56 por millón de habitantes y año, lo que no justificaría un rechazo de su uso (186, 187). En más de 300 niños menores de un año a los que se administró una dosis de metamizol como tratamiento del dolor postoperatorio, se objetivó un riesgo menor de un 1% de presentar reacciones adversas graves (191).

1.9.8 Otros anestésicos: ketamina, propofol.

Ketamina

Es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) con un inicio de acción rápido (1-2 min) y duración corta de 15-30 minutos. Tiene efecto directo inotropeo negativo, aunque parece que la estimulación de la liberación de catecolaminas endógenas contrarresta este efecto. Se recomienda un uso cuidadoso en el paciente crítico porque se han descrito paradas cardíacas en adultos con las reservas de catecolaminas bajas (63).

Produce una sedación potente a altas dosis, analgesia (a bajas dosis) y amnesia, a la vez que aporta estabilidad hemodinámica y respiratoria. Los efectos terapéuticos primarios los produce a través del antagonismo no competitivo de los receptores NMDA, aunque también altera la función del receptor dopaminérgico, serotoninérgico, colinérgico y opioide (192).

Su acción sedante en Pediatría se observa con 0,5-2mg/kg iv o 4-5mg/kg im como dosis única. Así mismo, en las unidades de críticos se utiliza en perfusión continua, sobre todo en pacientes sometidos a VMI, especialmente en aquellos con broncoespasmos debido a su acción broncodilatadora (192). En dosis menores (1mg/kg) se utiliza como analgésico.

En modelos animales neonatales sometidos a daño cerebral tanto traumático como por hipoxia-isquemia, el bloqueo de los receptores NMDA provocado por la ketamina parece tener efecto neuroprotector (192).

El colegio americano de médicos de emergencias considera su uso en menores de 3 meses contraindicado de forma absoluta, debido al riesgo de complicaciones en la vía aérea como el laringoespasma, depresión respiratoria, broncorrea y émesis (193). Además, se ha reportado que puede inducir neuroapoptosis en cerebros inmaduros de animales, tanto in vivo como in vitro (194), aunque otros estudios defienden un papel neuroprotector a dosis bajas (195)(195), especialmente tras aplicar al modelo animal un estímulo doloroso, que de por sí tiene efecto neurotóxico. La interpretación de estos resultados en modelos animales como ratas o monos, es de muy difícil extrapolación al humano, ya que la variación de la dosis entre las distintas especies es muy amplia (196), pero globalmente muy superior a la dosis clínicamente aplicable en humanos.

Propofol

Actúa a través de los receptores GABA como agonista y de los receptores NMDA como antagonista, provocando analgesia, sedación y amnesia; sin depresión respiratoria asociada. Su distribución es prácticamente inmediata y tiene una vida media en el SNC de 13 minutos, a pesar de que su distribución y eliminación del tejido adiposo es más prolongada. Su uso en neonatos está extendido para procedimientos dolorosos como la intubación o la administración de surfactante intratraqueal mediante técnicas mínimamente invasivas (63,197).

Uno de los principales problemas es la variabilidad interindividual y según la edad gestacional, que impide conocer una dosis óptima que provoque una sedación suficiente sin hipotensión significativa, que es el efecto adverso más comúnmente descrito, siendo, aparentemente, dosis-dependiente (63,198,199).

El aclaramiento de este fármaco aumenta con la edad, alcanzando el 92% del reportado en adultos a los 6 meses de edad. Un estudio basado en parámetros farmacocinéticos propone, para los neonatos de 38-44 semanas de edad postmenstrual, el siguiente régimen de infusión para mantener una concentración plasmática estable del fármaco: dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de 9 mg/kg/h durante 15 minutos, 7 mg/kg/h desde los 15 hasta los 30 minutos, 6 mg/kg/h desde los 30 hasta los 60 minutos y finalmente 5 mg/kg/h desde los 60 hasta los 120 minutos (200).

1.9.9 Evidencias sobre la rotación de sedoanalgesia

Algunos de los pacientes sometidos a dolor persistente o crónico (35) precisan infusión continua de opioides, benzodiacepinas y/o alfa-2-agonistas durante periodos de tiempo prolongados (63). La tolerancia a estos fármacos o la taquifilaxia provoca con frecuencia un aumento de las dosis de los fármacos para mantener el mismo efecto (201). También aparecen otros problemas asociados al uso prolongado de estos fármacos, como diversos efectos secundarios o clínica de abstinencia.

La rotación de fármacos se propone como una estrategia para maximizar el beneficio de estos, intentando mitigar el riesgo asociado al aumento de la dosis. Esta práctica en neonatos ha sido extrapolada de los datos obtenidos en adultos (202).

La rotación consiste en el cambio planificado de un opioide a otro con el objetivo de mejorar los resultados o mantener los ya conseguidos minimizando los efectos secundarios. En primer lugar, debe pautarse una dosis inicial del nuevo opioide, que es estimada en función de la dosis recibida del fármaco anterior y teniendo en cuenta la diferencia de potencia con respecto al nuevo fármaco, con el objetivo de conseguir dosis equi-algésicas. Posteriormente, esta dosis debe ser titulada e individualizada en función de la respuesta del paciente a la misma (203).

Indicaciones para la rotación de opioides (203):

- Aparición de efectos secundarios intolerables durante la titulación de la dosis.
- Escaso efecto analgésico a pesar de aumento significativo de dosis.
- Interacciones medicamentosas.
- Necesidad de una vía de administración diferente.
- Cambio en el estado clínico del paciente que pueda determinar que se beneficie de un opioide con una farmacocinética diferente.

2. HIPÓTESIS.

En las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), debido a la dificultad para la valoración del dolor persistente y a la escasez de la farmacopea autorizada para estos pacientes, la analgesia se administra de una manera poco dirigida y con criterios subjetivos, lo que nos lleva a pensar que el rango de mejora en la sedoanalgesia neonatal es amplio.

Se plantean las siguientes hipótesis:

- El dolor persistente o prolongado en Neonatología es frecuente.
- Las causas de dolor persistente son múltiples.
- El tratamiento de las distintas causas de dolor está poco dirigido.
- La exposición a fármacos durante el ingreso en UCIN es variable, tanto en tipo de fármaco como en dosis acumulada de los mismos.
- El uso de escalas de dolor puede ayudar a dirigir mejor el uso de los fármacos.

3. OBJETIVOS.

Principal:

- Conocer la prevalencia del dolor prolongado y sus posibles causas en neonatos ingresados en UCIN.

Secundarios:

- Definición de causas de dolor prolongado, realizando inferencia de la literatura, en función de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes y de la intensidad de dolor que provoquen (leve vs. moderado).
- Describir la presencia de dolor diferenciando por causa de este y perfil del paciente.
- Describir el uso de los fármacos y su dosis acumulada en función perfil del paciente.
- Valorar si el uso de escalas puede cambiar la utilización del tipo de fármaco y/o sus dosis.
- Conocer el tiempo de exposición a alguna causa de dolor.
- Valorar la presencia de tratamiento sedoanalgésico en pacientes con causas de dolor moderado.
- Valorar la relación de las puntuaciones de las escalas de dolor en los pacientes con causas de dolor moderado.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio se realiza en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) del Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón. La unidad está dotada con 16 puestos y se cataloga como un nivel III-C (204), referencia para otros centros asistenciales, en ella se atiende a recién nacidos con edades gestacionales desde el límite de la viabilidad (23 semanas) hasta el término, con patología cardiovascular, respiratoria, gastrointestinal, metabólica o neurológica entre otras.

Se realiza la recogida de datos en tres periodos distintos, todos ellos con una duración de dos meses naturales. Se escoge este periodo de manera aleatoria, al tratarse de un estudio descriptivo de cohorte retrospectivo no se estima el tamaño muestral.

- 01.03.2019 – 30.04.2019. Periodo cero piloto. Previo a la implantación de las escalas de dolor.
- 01.01.2020 – 29.02.2020. Periodo 1.
- 01.05.2020 – 30.06.2020. Periodo 2.

Se recogen los datos de manera diaria en todos los pacientes que ingresan en la UCIN durante 24 horas o más en el período de estudio. Se considera como un día completo de registro aquel que se comprende entre las 8 am y las 7 am del próximo día natural.

4.1 Selección de los pacientes

- Criterios de inclusión
 - Paciente que requiere ingreso en UCIN durante más de 24 horas.
- Criterios de exclusión
 - Aislamiento como único motivo de ingreso en UCIN.
 - Ausencia de consentimiento informado de los progenitores en el periodo prospectivo del estudio.
 - Ingreso menor a 24 horas.

4.2 Definición de variables demográficas y clínicas

- Variables demográficas: sexo, edad gestacional (semanas cumplidas), edad postmenstrual en el momento de la recogida de datos (semanas cumplidas), edad cronológica (días), peso al nacimiento (gramos).

- Variables clínicas:
 - Motivo de ingreso:
 - Prematuridad: entendida como todo aquel recién nacido con una edad gestacional menor a las 37 semanas y 0 días. (205)
 - Prematuridad extrema (< 28 semanas)
 - Muy prematuro (28 semanas – 31 semanas y 6 días)
 - Prematuridad moderada (32 semanas – 36 semanas y 6 días)
 - Término.
 - Cardiopatía congénita: sospecha pre o postnatal mediante ecocardiografía. Se clasifican según la necesidad de cirugía durante el ingreso en el periodo neonatal. Aquellas patologías que precisan cirugía se clasifican a su vez según la clasificación RACHS-1 (206) (riesgo de mortalidad intrahospitalaria tras cirugía de cardiopatía congénita en menores de 18 años).
 - Cardiopatías que no precisan cirugía en periodo neonatal:
 - Arritmias.
 - Cardiopatía dilatada. Disfunción biventricular severa.
 - Persistencia de vena cava superior izquierda.
 - Bloqueo auriculoventricular congénito.
 - Cardiopatías que precisan cirugía (riesgo según clasificación de RAHCS-1):
 - Ductus arterioso persistente (riesgo 1).
 - Coartación de aorta (riesgo 2).
 - Tetralogía de Fallot (riesgo 2).
 - Estenosis aórtica o pulmonar severa (riesgo 2)
 - Transposición de grandes arterias (riesgo 3).

- Atresia pulmonar (realización de fístula sistémico-pulmonar, riesgo 3).
 - Atresia aórtica (realización de *banding* de arteria pulmonar, riesgo 3).
 - Drenaje venoso anómalo pulmonar total. (riesgo 4).
 - Túnel aorto – ventricular izquierdo (riesgo 3).
 - Cardiopatías complejas: definidas como la suma de varias de las entidades descritas previamente.
 - Ventrículo derecho de doble salida tipo Taussig Bing (riesgo 2).
 - Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (riesgo 6).
- Respiratoria:
 - Síndrome de distrés respiratorio inmediato.
 - Síndrome de aspiración meconial.
 - Bronquiolitis aguda.
 - Hipertensión pulmonar grave.
 - Neumopatía (post virus respiratorio sincitial)
 - Neurológica:
 - Asfixia perinatal con encefalopatía hipóxico – isquémica moderada-grave (78).
 - Crisis convulsivas.
 - Postoperatorio de colocación de dispositivo Ommaya (drenaje ventricular externo).
 - Digestiva:
 - Sospecha de obstrucción intestinal.
 - Atresia esofágica.
 - Atresia de coanas.
 - Postoperatorio de gastrostomía
 - Hemorragia digestiva alta.

- Onfalocele.
- Metabólica:
 - Hiperinsulinismo congénito.
 - Hiperplasia suprarrenal congénita.
- Otros: aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso no es una de las patologías mencionadas anteriormente.
 - Ingreso para procedimiento bajo sedación.
 - Anemia neonatal.
 - Leucemia congénita.
 - Masa hepática a estudio.
 - Infección de cefalohematoma.
 - Sepsis.
 - Shock hemorrágico secundario a aplasia cutis.
 - Hidrops fetal.
- Puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida (207).
- Días de ingreso en el momento de la recogida de datos.

4.3 Definición de causas de dolor subagudo

Se registran las patologías de base del paciente y los dispositivos médicos a los que está expuesto y que puedan generar dolor o molestias. Se toman como tal todos aquellos dispositivos que tenga el paciente al menos 12 horas del día registrado.

- Ventilación mecánica no invasiva
 - Oxigenoterapia de alto flujo.
 - Ventilación con presión positiva intermitente nasal: ventilación con dos niveles de presión, sincronizada o no, administrada mediante interfase nasal (mascarilla, púas nasales) mediante Babylog, VN500 -800 (Drager ®), Giulia (Ginevri ®), Infantflow ®
 - CPAP (*continuous positive airway pressure*): ventilación con un solo nivel de presión, administrado por los mismos respiradores mencionados anteriormente.

- Ventilación mecánica invasiva en modalidad convencional: Babylog VN500-800 (Drager ®). Las modalidades más utilizadas en nuestra unidad son la ventilación con presión soporte (PSV; *pressure support ventilation*) y ventilación intermitente obligatoria sincronizada (SIMV; *synchronized intermittent mandatory ventilation*), con volumen garantizado y presión soporte.
- Ventilación mecánica invasiva en modalidad de alta frecuencia oscilatoria: Babylog VN500-800 (Drager ®).
- Sonda nasogástrica u orogástrica de PVC (policloruro de vinilo).
- Sonda vesical de silicona.
- Enterocolitis necrotizante: grado IIB, IIIA o IIIB de la clasificación de Bell modificada (208).
- Hipotermia terapéutica corporal total administrada mediante colchón térmico con servocontrol (TecoTherm ®).
- Tipo de cirugía
 - Cardíaca: se especifica la vía de abordaje, esternotomía media, toracotomía lateral, canulación para oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) mediante cervicotomía.
 - Cateterismo venoso o arterial: diagnóstico o terapéutico.
 - Digestiva: se especifica la vía de abordaje, laparotomía o laparoscopia, gastrostomía, toracoscopia (atresia de esófago).
 - Neurológica: postoperatorio tras colocación de reservorio ventricular externo tipo Ommaya.
 - Traqueostomía.
 - Cirugía ORL: exéresis del vómer.
- Dolor postoperatorio inmediato: se considera el presente en los primeros 7 días de la intervención.

Debido al bajo número de pacientes prematuros con diagnóstico de NEC, necesidad de cirugía o de drenajes se excluye a los mismos del análisis estadístico.

4.4 Escalas de dolor

El uso de escalas de dolor se introduce en la unidad en diciembre de 2019, dentro de un programa de formación previa del personal médico y de enfermería.

Se realizan impresiones plastificadas de las escalas y se asigna una a cada puesto de ingreso de pacientes. Cada paciente dispone de un impreso con ambas escalas entre su documentación, que están accesibles para su uso por parte de la enfermería o personal médico. Se especifica, dentro de la fase de entrenamiento, que el número mínimo de valoraciones de dolor diarias tenía que ser como mínimo de 3, según los estándares de la Comisión de Dolor del centro.

Se describe el número de veces que se realiza la escala a lo largo de 24 horas, figurando la menor y mayor calificación, así como la media de todas las determinaciones.

4.4.1 Escala PIPP-R.

Aplicada a prematuros con edad postmenstrual menor a las 37 semanas. (97)

Se deben seguir los siguientes pasos para su aplicación (Figura 6):

- Observación del paciente durante 15 segundos y posteriormente de las constantes vitales (frecuencia cardíaca máxima, saturación de oxígeno mínima) y del estado basal.
- Observación del paciente durante 30 segundos después del procedimiento y objetivar los cambios en las constantes vitales (frecuencia cardíaca máxima, saturación de oxígeno mínima, duración de las acciones faciales).
- Puntuar según la edad postmenstrual y el estado basal si la puntuación subtotal es mayor a 0 puntos.
- Calcular la puntuación total sumando la puntuación sub-total y la puntuación comportamental.

Puntuación sub-total: indicadores fisiológicos (variaciones de la frecuencia cardíaca y disminución de la saturación de oxígeno) e indicadores faciales. En caso de que la puntuación total de la suma de ambos sea mayor de cero, se suman también las puntuaciones de la edad gestacional y el estado basal.

Puntuación total: puntuación subtotal sumada a la puntuación de la edad gestacional y la puntuación del estado basal.

Interpretación:


- Sin dolor o dolor leve: menos de 6 puntos.
- Dolor moderado: 7-12 puntos.
- Dolor intenso: más de 12 puntos.

PIPPR-PREMATURE INFANT PAIN PROFILE: revised					
INDICADOR	PUNTUACIÓN del INDICADOR				Puntuación del paciente
	0	+1	+2	+3	
Variaciones FC (latidos por minuto)	0-4	5-14	15-24	>24	
Disminución Saturación O2 (%)	0-2	3-5	6-8	>8 o aumento FIO2	
Ceño fruncido (segundos)	Ninguno (<3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (>20)	
Ojos apretados (segundos)	Ninguno (<3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (>20)	
Surco naso-labial fruncido (segundos)	Ninguno (<3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (>20)	
*Puntuación subtotal:					
Edad gestacional (Semanas + días)	>36 s	32-35 s + 6 días	28-31 s + 6 días	<28 s	
Estado basal	Despierto y activo	Despierto y tranquilo	Sueño activo (ojos cerrados con movimientos faciales)	Sueño tranquilo (ojos cerrados sin movimientos faciales)	
**Puntuación total:					
<i>*Puntuación subtotal: indicadores fisiológicos + faciales. Si puntuación subtotal > 0, añadir las puntuaciones de la EG y el estado basal.</i>					
<i>**Puntuación total: puntuación subtotal + puntuación EG + puntuación estado basal.</i>					
INTERPRETACIÓN	Sin dolor/Leve: < 6		Dolor moderado: 7-12		Dolor intenso: >12

Figura 6. Escala PIPPR implantada en la UCIN (adaptación al español de la escala original (97)).

4.4.2 Escala COMFORT-Neo.

Se aplica en los pacientes recién nacidos a término, aquellos prematuros con edad postmenstrual mayor a las 37 semanas o sometidos a medicación sedante o analgésica.

 **ESCALA COMFORTneo**

INDICADOR	PUNTUACIÓN del INDICADOR					Puntuación del paciente
	1	2	3	4	5	
Alerta	Sueño tranquilo (ojos cerrados sin movimientos faciales)	Sueño activo (ojos cerrados con movimientos faciales)	Alerta tranquila (ojos abiertos sin movimientos faciales)	Alerta activa (ojos abiertos con movimientos faciales)	Despierto e hiperalerta	
Calma/Agitación	Calma	Ligeramente ansioso	Ansioso pero controlado	Muy agitado	Pánico	
Respuesta respiratoria <i>(sólo si ventilación mecánica)</i>	No respiraciones espontáneas	Respiraciones espontáneas	Resistencia al respirador	Resistencia contra el respirador	Lucha con respirador	
Llanto <i>(sólo si respiración espontánea)</i>	No llanto	Llanto débil	Quejido	Llanto fuerte	Llanto intenso o grito	
Movimientos corporales	No movimientos	Movimiento leve (≤ 3 miembros)	Movimiento leve (> 3 miembros)	Movimiento intenso (≤ 3 miembros)	Movimiento de todo el cuerpo	
Tensión facial	Músculos faciales totalmente relajados (boca abierta)	Tensión facial normal	Ojos apretados y ceños fruncidos de forma intermitente	Ojos apretados y ceño fruncido de forma continua	Músculos faciales contraídos	
Tono muscular	Tono relajado (manos abiertas)	Tono muscular reducido	Tono muscular normal	Tono muscular incrementado	Rigidez con dedos contraídos	
					Puntuación total:	
INTERPRETACIÓN		Sin dolor: <14			Dolor: > 14	

Figura 7. Escala COMFORTneo implantada en la UCIN adaptada al español de la escala original (99).

4.5 Tratamiento sedo-analgesico recibido.

Las medicaciones consideradas como sedoanalgesicas en nuestra muestra son las siguientes:

- Medicaciones administradas en perfusión continua, con o sin administración intermitente añadida:
 - o Cloruro morfico.
 - o Fentanilo.
 - o Midazolam.
 - o Dexmedetomidina.
 - o Propofol.
- Medicaciones administradas exclusivamente de forma intermitente:
 - o Paracetamol.
 - o Metadona.
 - o Clonidina.
 - o Cloracepato dipotásico.
 - o Clorpromacina.
 - o Ketamina.

Cabe destacar que en la práctica clínica habitual de la unidad la perfusión continúa de fentanilo y midazolam habitualmente se administra de manera conjunta, con el objetivo de disminuir el volumen intravenoso administrado al paciente.

Cálculo de la dosis total en los fármacos administrados como perfusión continua.

Se obtiene el volumen total diario administrado como perfusión continua, y la equivalencia en miligramos totales teniendo en cuenta la concentración de la dilución; a esta cifra se suma la cantidad administrada del fármaco de forma intermitente (bolus). Tras obtener los miligramos totales administrados en un día se divide por el peso actual del paciente. Los resultados se expresan en miligramos por kilo y día (mg/kg/día).

Cálculo de la dosis total en los fármacos administrados de forma intermitente.

Se suman las dosis totales recibidas en el día y posteriormente se divide por el peso actual del paciente. Los resultados se expresan en miligramos por kilo y día (mg/kg/día). En estos fármacos la vía de administración no se ha tenido en cuenta.

Con el objetivo de poder comparar entre sí las dosis de fármacos opiáceos, se expresan las dosis de cloruro mórfico, fentanilo y metadona en miligramos equivalentes de morfina, tomando como referencia el factor de conversión 0,15 en el caso del fentanilo y 3 para la metadona (209).

Aquellos fármacos con poca representatividad, por tener una prevalencia de uso menor del 10%, no se tienen en cuenta para el análisis estadístico.

Tras analizar globalmente y por periodo el uso de los fármacos se describe la dosis acumulada en función de la patología del paciente. Para aumentar la utilidad clínica de estos análisis se escogen las patologías más prevalentes en la muestra: prematuridad, cardiopatía congénita, síndrome de distrés respiratorio (SDR), síndrome de aspiración meconial (SAM), encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y cirugía neonatal tipo atresia esofágica.

Se muestra la dosis media acumulada diaria de todos los fármacos expresados en mg/kg/día y se expresa entre paréntesis el intervalo de confianza al 95%.

La población de pacientes prematuros moderados no es objeto de estudio dado que en nuestra muestra no recibieron tratamiento sedoanalgésico por el perfil de su patología de ingreso (distrés respiratorio leve-moderado).

4.6 Análisis estadístico

Se realiza estadística descriptiva de los datos para analizar características de la muestra estudiada y la exposición a causas de dolor, uso de fármacos y escalas. Los resultados de las variables categóricas se recogen como frecuencias absolutas y, entre paréntesis, porcentajes. Los resultados de las variables cuantitativas se describen bien mediante la media y el intervalo de confianza al 95% en el caso de distribución normal, o bien mediante la mediana y el rango intercuartílico en el caso de distribución no normal. Se analiza la distribución de la muestra mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk en función del tamaño de la misma.

En la estadística analítica, para la comparación de medias se utiliza la T de student y la U de Mann Whitney según corresponda. Para la comparación de proporciones se utiliza la Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fischer.

Se plantean modelos multivariantes, incluyendo en ellos aquellas variables con significación $<p0,1$ en el análisis univariante y clínicamente significativas; en el caso de variables dependientes cuantitativas son modelos lineales generalizados, y en caso de variables dependientes dicotómicas son modelos de regresión logística para analizar el cambio de prevalencia de uso de fármacos entre períodos antes y después de la implantación de las escalas de dolor, considerando factores de confusión o interacción.

Se establece una $p<0.05$ como estadísticamente significativa.

El análisis estadístico se realiza con el paquete de software SPSS versión 18.

4.7 Consideraciones éticas y protección de los sujetos participantes

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica y de la Agencia Española del Medicamento.

Se han acatado las normas Dispuestas en la Declaración de Helsinki sobre investigación clínica.

Se han respetado íntegramente los derechos fundamentales de la persona, de acuerdo con las normas esenciales de la Bioética, normas sanitarias y de Buena Práctica aplicables al Estudio.

Para la recogida de datos clínicos, se ha solicitado el consentimiento informado firmado por parte de los padres o tutores de los pacientes en los periodos 1 y 2 (Anexo 1). No se solicitó el consentimiento informado en el periodo piloto por realizarse la recogida de datos de forma retrospectiva.

Evaluación beneficio-riesgo: este estudio es observacional y no se lleva a cabo ninguna intervención, por lo que no existe riesgo alguno para los pacientes por su participación en el estudio.

Confidencialidad de los datos: la información recogida para el estudio ha sido tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales y el reglamento General de Protección de Datos (Reglamento 2016/679) y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El investigador principal (IP) ha sido el responsable de mantener un registro actualizado de los sujetos relacionando sus datos personales (nombre y apellidos, fecha de nacimiento) al número que les ha sido asignado en este estudio para permitir el seguimiento de los sujetos y la coordinación del estudio.

Este registro ha conservado en la más estricta confidencialidad en el centro de estudio, de modo que tan solo el investigador y otros miembros del equipo investigador han tenido un conocimiento completo de la identidad del sujeto.

5. RESULTADOS.

5.1 Selección de pacientes.

Durante los 3 períodos del estudio se muestrean en total 219 pacientes, de los que se incluyen 148. La causa más frecuente de exclusión es el ingreso menor a 24 horas, seguido de la ausencia de consentimiento informado y el ingreso por aislamiento (ver figura 8).

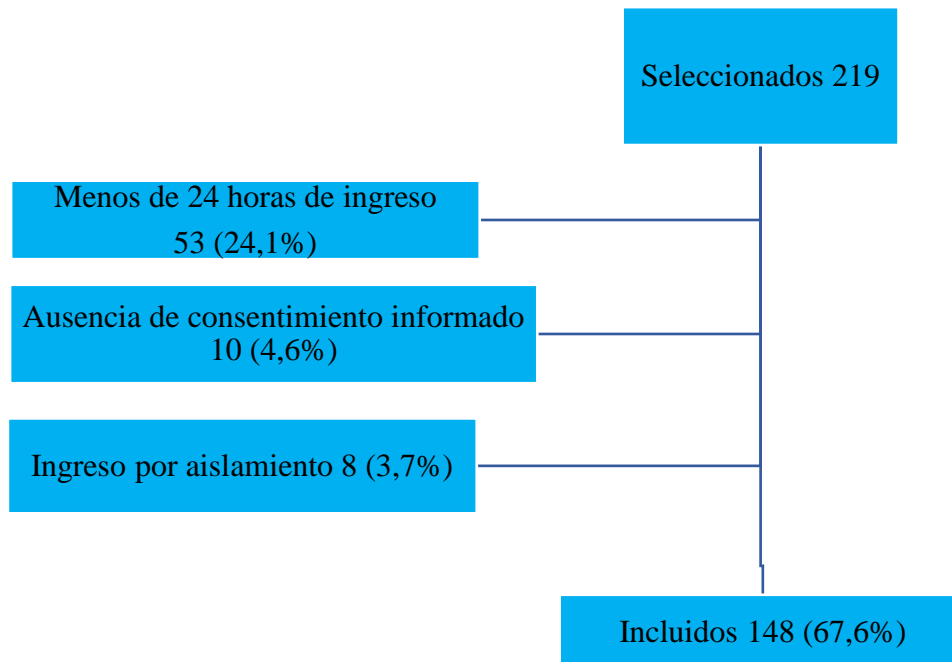


Figura 8. Selección de pacientes durante los tres periodos de estudio.

En la tabla 6 se refleja el número de pacientes excluidos y sus distintas causas. La recogida de datos del periodo piloto se realizó de manera retrospectiva, por lo que no se solicitó el consentimiento informado paterno. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las causas de exclusión de pacientes entre los diferentes periodos.

		Periodo piloto	Periodo 1	Periodo 2	Global
Excluidos	Ingreso menor a 24 horas	19 (27,5%)	15 (15,5%)	23 (29,1%)	53 (24,2%)
	Ausencia de consentimiento informado.	0	5 (7%)	5 (6,3%)	10 (4,6%)
	Ingreso por aislamiento	2 (2,9%)	3 (4,2%)	3 (3,8%)	8 (3,7%)
Incluidos		48 (69,6%)	52 (73,2%)	48 (60,8%)	148 (67,6%)

Tabla 6. Causas de exclusión en función del periodo de estudio. En la tabla se expresa el número total y, entre paréntesis, el porcentaje que supone la causa de exclusión con respecto al periodo de estudio.

5.1.1 Características basales de los pacientes excluidos.

No existen diferencias en cuanto al sexo, con un 54,9% de varones excluidos ($p=0,8$).

La media de peso al nacimiento en los incluidos es de 2151gr (IC95% 1959 – 2339) frente a los 2840gr (IC95% 2629 – 3079) de los excluidos ($p=0,01$).

Hay diferencias en la edad gestacional entre los pacientes incluidos, con una edad gestacional media de 33 semanas (IC95% 33 – 34), mientras que en los excluidos es de 37 semanas (IC95% 36 – 38) ($p = 0,01$).

No hay diferencias en la mediana de edad al ingreso, siendo de 0 días tanto en pacientes incluidos como en excluidos ($p=0,9$).

Entre los pacientes excluidos el 67,1% (47/70) son recién nacidos a término, mientras que en los incluidos este porcentaje disminuye hasta el 39,2% (58/148) ($p<0,01$) con distinta distribución de grados de prematuridad entre incluidos y excluidos.

Edad gestacional	Excluidos	Incluidos	Total
Prematuridad extrema (< 28 semanas)	1 (1,4%)	21 (14,2%)	22 (10,1%)
Muy prematuro (28 semanas – 31 semanas y 6 días)	5 (7,1%)	37 (25,0%)	42 (19,3%)
Prematuridad moderada (32 semanas – 36 semanas y 6 días)	17 (24,3%)	32 (21,6%)	49 (22,5%)
Término	47 (67,1%)	58 (39,2%)	105(48,2%)
Total	70	148	218

Tabla 7. Grados de prematuridad en pacientes excluidos e incluidos.

Las causas de exclusión en los pacientes pretérmino son la ausencia de consentimiento informado en el 23,8% de los casos y un ingreso menor a 24 horas en el 76,2%.

Al distinguir por grado de prematuridad, un único paciente con prematuridad extrema ingresa a los 86 días de vida durante menos de 24 horas en el contexto del postoperatorio de la colocación de un drenaje ventricular externo tipo Ommaya®; los pacientes muy prematuros que ingresan durante menos de 24 horas lo hacen por síndrome de distrés respiratorio; por último, los pacientes prematuros moderados excluidos por una estancia menor a 24 horas suponen el 70% (12/17), el motivo de ingreso de estos es en 7 pacientes (58,3%) síndrome de distrés respiratorio o pausas de apnea, en dos pacientes (16,7%) neurológico (asfixia perinatal sin encefalopatía, sospecha de crisis convulsivas clínicas), un paciente por sospecha de sepsis, otro por hipoglucemia sintomática en hijo de madre diabética pregestacional, y un último paciente por monitorización tras taquicardia fetal. En el restante 30% (5/17) su exclusión se debió a no tener consentimiento informado.

El motivo de ingreso en los pacientes incluidos es con mayor frecuencia la prematuridad y el diagnóstico de cardiopatía congénita. En cambio, en los pacientes excluidos el motivo de ingreso más frecuente es el respiratorio (síndrome de distrés respiratorio) y el neurológico (asfixia perinatal sin encefalopatía), de ellos el 90% permanece en UCIN durante menos de 24 horas.

	Excluidos	Incluidos	Total
Prematuridad *	5 (7%)	53 (35,8%)	58 (26,5%)
Cardiopatía congénita	10 (14,1%)	37 (25%)	47 (25%)
Respiratorio *	20 (28,2%)	18 (12,2%)	38 (17,4%)
Neurológico *	20 (28,2%)	13 (8,8%)	33 (15,1%)
Digestivo	3 (4,2%)	14 (9,5%)	17 (7,8%)
Metabólico	6 (8,5%)	4 (2,7%)	10 (4,6%)
Otros	7 (9,9%)	9 (6,1%)	16 (7,3%)
Total	71	148	219

Tabla 8. Motivo principal de ingreso en pacientes excluidos e incluidos. *Indica diferencia estadísticamente significativa.

En la categoría “otros” se agrupan diagnósticos que no están descritos en las categorías restantes.

- Pacientes excluidos (n=7):
 - Aislamiento por gripe A materna.
 - Aislamiento por gripe B materna.
 - Aislamiento por parotiditis materna.
 - Dilatación del tracto urinario grado 3 con hipertensión arterial.
 - Sospecha de sepsis vertical (n=2).
 - Vigilancia tras fibrobroncoscopia.
- Pacientes incluidos (n=9):
 - Anemia neonatal.
 - Ingreso para procedimiento bajo sedación.
 - *Hidrops fetal* (n=2).
 - Infección de cefalohematoma.
 - Masa hepática a estudio.
 - Sepsis por *Streptococo agalactiae*.
 - Shock hemorrágico secundario a aplasia cutis.
 - Atresia de coanas.

5.2 Características basales de los pacientes incluidos.

Se incluyen en total en los tres períodos de estudio 148 pacientes. De ellos, el 56,1% (83/148) son varones. El 60,8% (90/148) son recién nacidos prematuros, nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional.

La media de peso al nacimiento es de 2151 gr (IC95% 1959 – 2339).

La edad gestacional media es de 33 semanas (IC95% 32 – 34). La mediana de edad cronológica al ingreso es de 0 días (RIC 0-2).

La puntuación en el test de APGAR más frecuente en el primer minuto de vida es de 9 puntos (21,6% de los pacientes), al igual que a los 5 minutos de vida (31,8%). Obtienen una puntuación igual o menor a 5 puntos el 23,7% de los pacientes en el primer minuto de vida, disminuyendo hasta el 6,1% de los pacientes a los 5 minutos de vida.

Los diagnósticos principales al ingreso se describen en la figura 9.

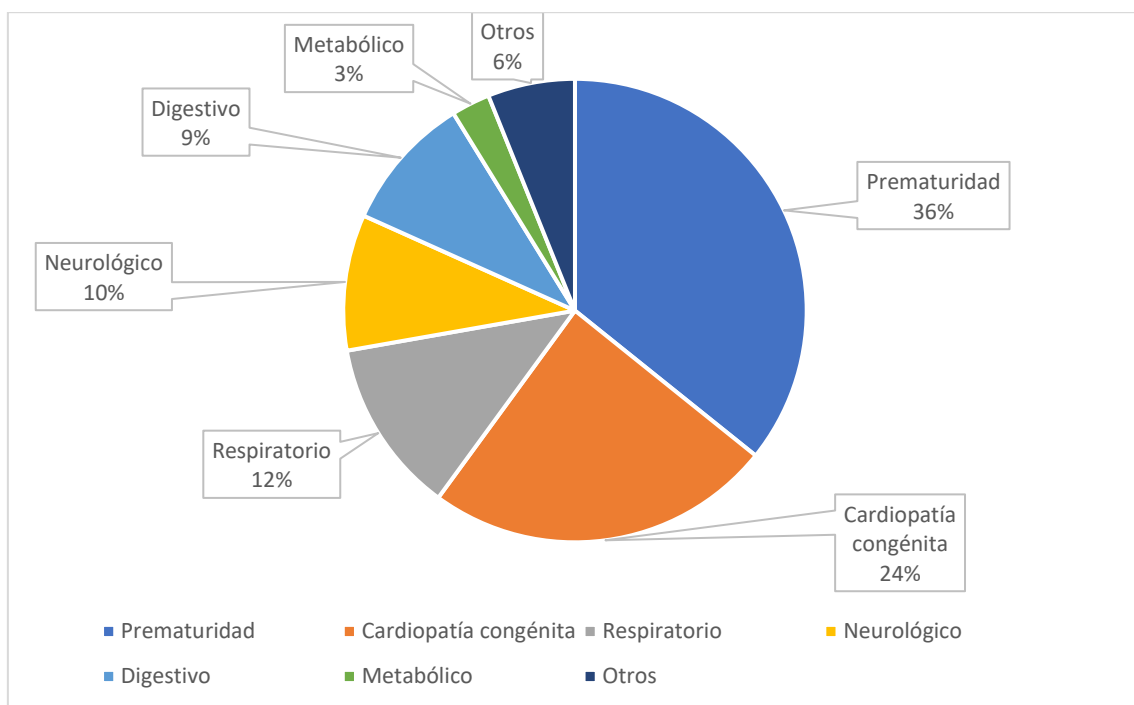


Figura 9. Motivo principal de ingreso en pacientes incluidos. Se expresa el porcentaje sobre el total de 148 pacientes.

5.2.1 Diferencias en función del periodo de estudio.

No se observan diferencias en la edad cronológica al ingreso ni en el peso al nacimiento entre los 3 periodos de estudio.

	Periodo piloto	Periodo 1	Periodo 2
Edad al ingreso	0 (0-12,5)	0 (0-13,5)	0 (0-1,5)
Peso de recién nacido	1935 (1190 – 3060)	2022 (1115 – 3220)	2145 (973 – 3170)

Tabla 9. Diferencias entre los periodos de estudio en mediana de edad al ingreso (días) y mediana de peso al nacimiento (gramos). Entre paréntesis se expresa el rango intercuartílico (RIC)

La distribución del sexo no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los distintos periodos (Figura 10).

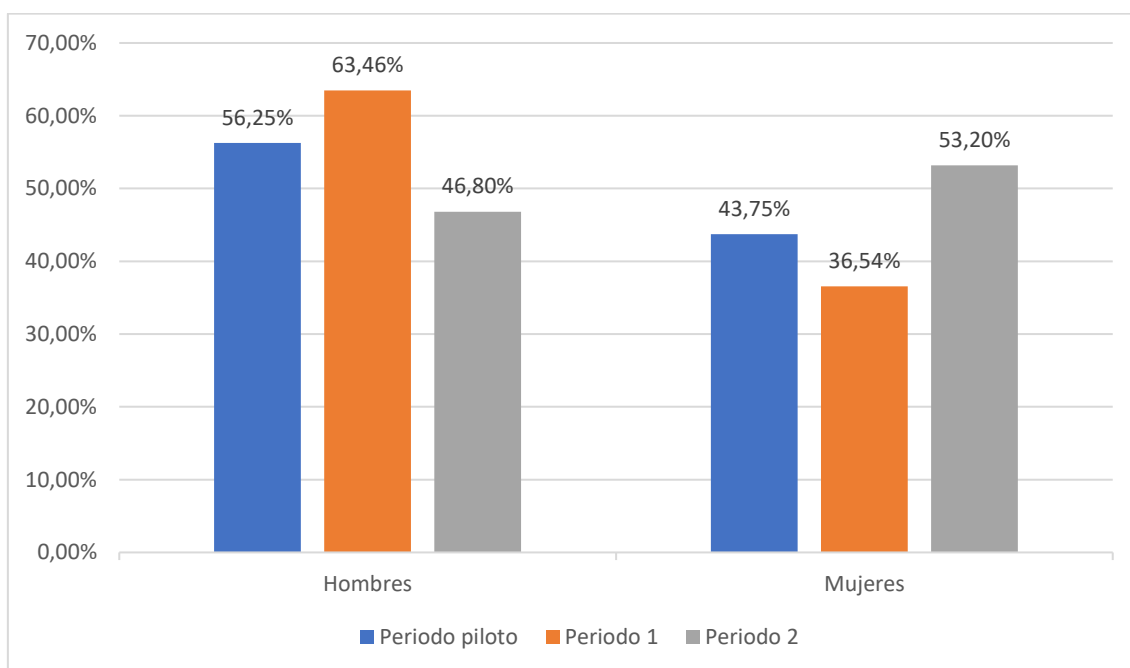


Figura 10. Distribución del sexo en los distintos periodos de estudio. Se expresa el porcentaje sobre el total de pacientes en cada periodo (piloto n=48, periodo 1 n=52, periodo 2 n=47).

La distribución de la prematuridad es uniforme en los tres periodos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,6$) (Figura 11).

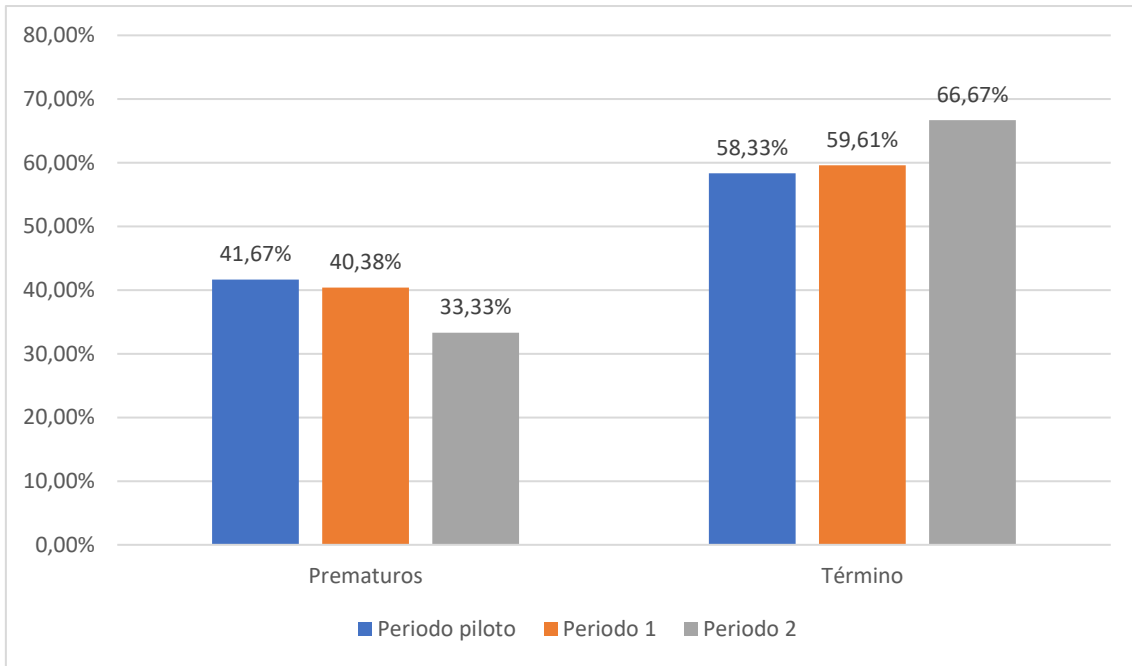


Figura 11. Distribución de la prematuridad al ingreso en los distintos periodos de estudio. Se expresa el porcentaje sobre el total de pacientes en cada periodo (piloto n=48, periodo 1 n=52, periodo 2 n=47).

No se observan diferencias en el motivo principal de ingreso según el periodo de estudio (Figura 12).

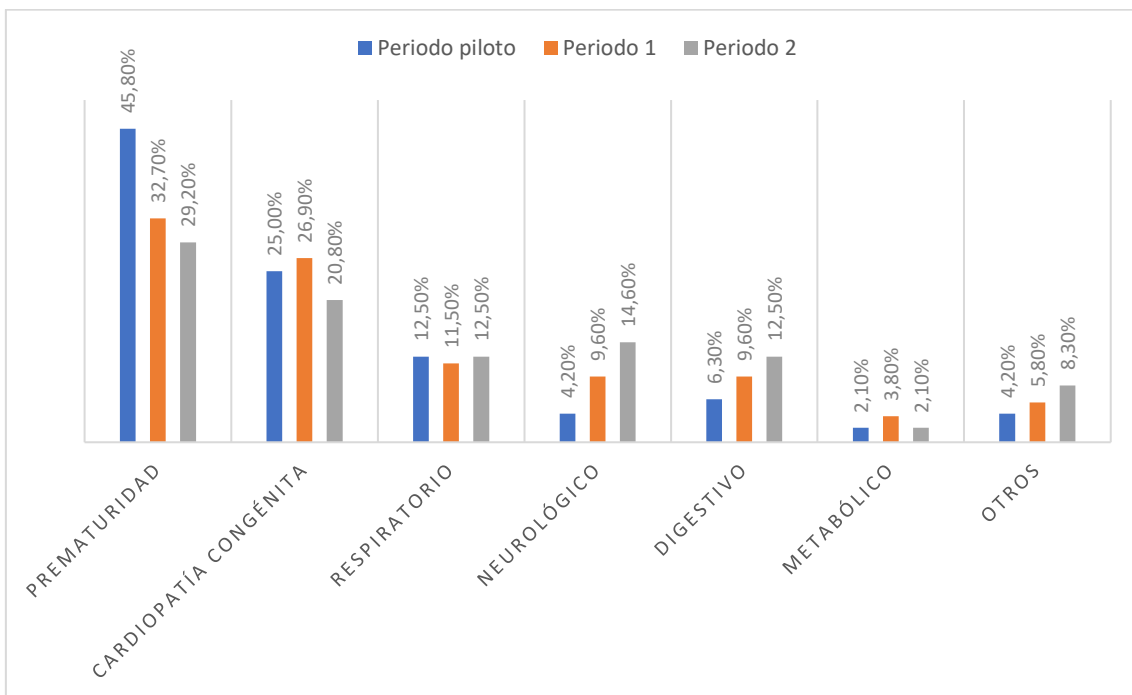


Figura 12. Motivo principal de ingreso en los distintos periodos de estudio.

5.3 Estudio de la prevalencia de dolor prolongado. Observaciones realizadas.

En los 148 pacientes incluidos, se realizan un total de 1939 observaciones, una por cada día de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Se realizan de media 13,1 observaciones por paciente.

En el periodo piloto se realizan 675 observaciones (34,8% del total), en el periodo 1, 563 (29% del total) y en el periodo 2, 701 (36,2% del total).

Los días de ingreso muestran una mediana de 8,5 días (RIC 5 – 18,5) y una moda de 5 días (Figura 13).

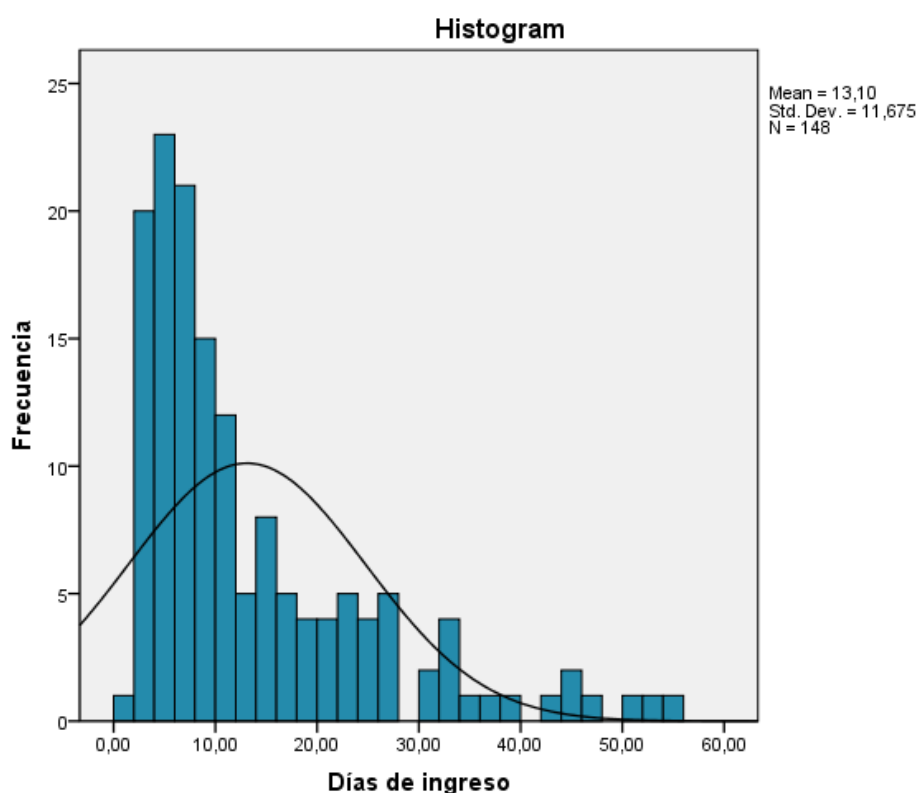


Figura 13. Distribución de los días de ingreso.

5.4 Prevalencia de dolor prolongado según la intensidad.

Se describe la prevalencia de dolor prolongado en el total de número de observaciones: global y en los distintos periodos de estudio.

La prevalencia global de dolor prolongado es mayor en el segundo periodo (98,1%) con respecto al periodo piloto (92%) ($p < 0,01$). Esto es debido a que la presencia de dolor leve

es mayor en el segundo periodo (98%) con respecto al periodo piloto (91,5%). No se observan diferencias en cuanto a la prevalencia de dolor moderado entre periodos.

	Global (n=1930)	Periodo piloto (n=672)	Periodo 1 (n=562)	Periodo 2 (n=696)
Dolor prolongado	1840/1930 (95,3%)	618/672 (92%)	539/562 (95,9%)	683/696 (98,1%) *
Dolor leve	1834/1930 (94,6%)	616/672 (91,5%)	531/562 (94,3%)	687/696 (98%) *
Dolor moderado	855/1930 (44,1%)	284/672 (42%)	262/562 (46,6%)	309/696 (44,4%)

Tabla 10. Prevalencia de dolor prologado en función de la intensidad de este y del periodo de estudio. * Significación estadística.

El dolor leve es muy frecuente, independientemente del motivo principal de ingreso, en cambio el dolor moderado es menos frecuente, estando ausente en determinadas categorías diagnósticas como la patología metabólica (Figura 14).

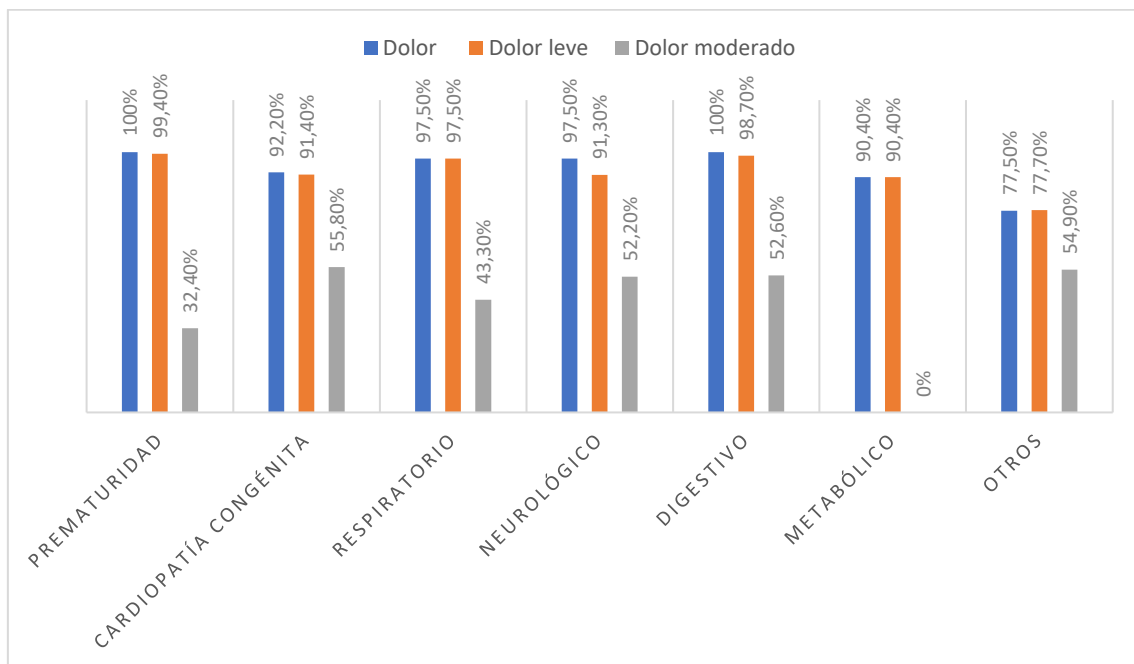


Figura 14. Prevalencia del dolor según la intensidad de este y el motivo principal de ingreso.

Los recién nacidos a término experimentan mayor dolor en comparación con los pretérmino, a expensas de causas de dolor de intensidad leve ($p < 0,01$). En cambio, los

recién nacidos prematuros experimentan más causas de dolor intenso o moderado ($p < 0,01$) (Figura 15).

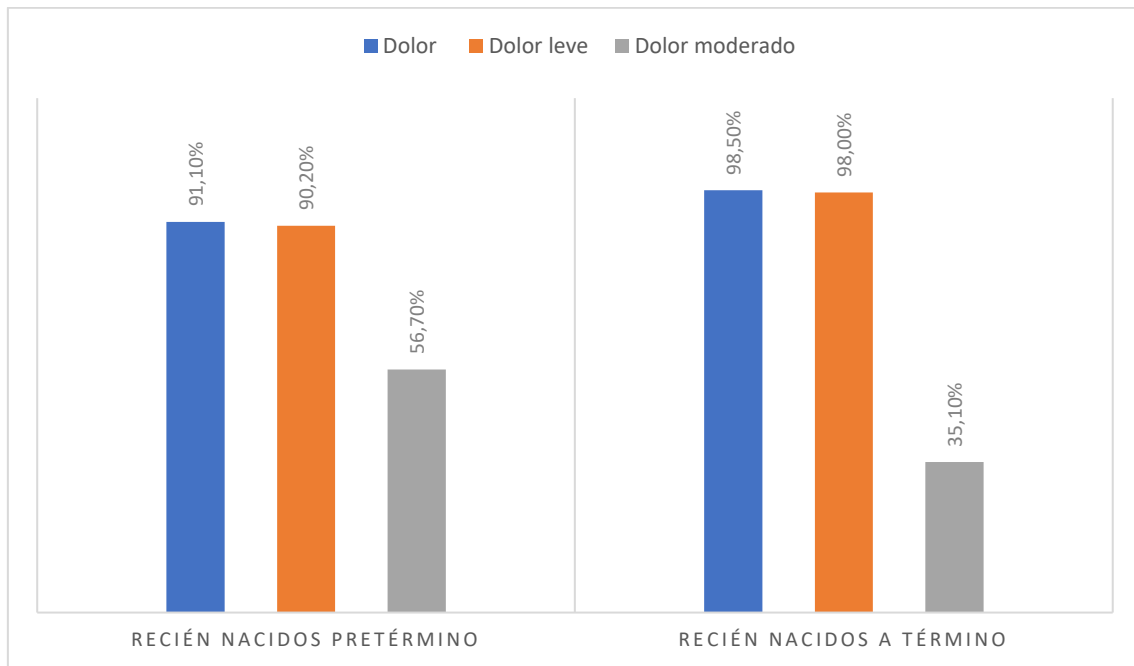


Figura 15. Prevalencia del dolor según la prematuridad.

5.4.1 Análisis de causas de dolor leve.

La causa más frecuente de dolor de intensidad leve es el ser portador de sonda nasogástrica (SNG) con una prevalencia del 90,5% de las observaciones. En el periodo piloto es menos prevalente en comparación con el periodo 2 ($p < 0,01$), sin encontrarse otras diferencias significativas en la comparación del resto de periodos.

La presencia de sonda vesical (SV) en global es del 32,3%. En el periodo piloto la frecuencia es estadísticamente menor en comparación con el resto de los periodos ($p < 0,01$). En el periodo 2 también encontramos una frecuencia menor en comparación con el periodo 1 ($p < 0,01$).

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) está presente en el 39% de las observaciones, siendo más frecuente en el periodo piloto que en el resto de los periodos ($p < 0,01$).

	Global (n=1939)	Periodo piloto (n=675)	Periodo 1 (n=563)	Periodo 2 (n=701)
SNG	90,5%	88%*	90,2%	93,2%
SV	32,3%	27%*	39,4%	31,8%*
VMNI u OAF	39%	43,8%*	36,1%	36,5%

Tabla 11. Causas de dolor prolongado de intensidad leve según los periodos de estudio. * Significación estadística.

5.4.2 Análisis de causas de dolor moderado.

La prevalencia de la ventilación mecánica convencional (VMC) es igual en todos los periodos de estudio, al contrario que la ventilación de alta frecuencia (VAFO), que es menos frecuente en el periodo piloto con respecto a los demás ($p < 0,01$).

La presencia de drenajes es decreciente en cada uno de los periodos, con diferencias significativas entre todos ellos ($p < 0,01$).

El diagnóstico de enterocolitis necrotizante (NEC) se realiza únicamente en el periodo 1.

La hipotermia terapéutica es más frecuente en el periodo 2 en comparación con el periodo piloto ($p = 0,02$) pero no hay diferencias entre el resto de los periodos de estudio.

El postoperatorio inmediato es menos frecuente en el periodo piloto en comparación con el 1 ($p = 0,01$), pero no hay diferencias en el resto de los periodos de estudio.

Las causas de dolor moderado se describen en la tabla 12.

	Global (n=1939)	Periodo piloto (n=675)	Periodo 1 (n=563)	Periodo 2 (n=701)
VMC	23,8%	22,9%	26,3%	22,7%
VAFO	10,6%	6,7%*	12,1%	13,1%
Drenajes	12,1%	17,3%*	11,6%*	7,4%*
NEC (7 días)	1,4%	0%	5%	0%
Hipotermia terapéutica	2,3%	1,2%*	2,7%	3%
Postoperatorio inmediato	20%	17,8%*	23,5%	19,1%

Tabla 12. Causas de dolor prolongado de intensidad moderada según los periodos de estudio. * Significación estadística.

Tiempo de exposición a alguna causa de dolor moderado

Se observa al menos una causa de dolor moderado en los pacientes en el 44,3% de los días estudiados (855/1930). Quedan descritos en la figura 16 los porcentajes de pacientes expuestos a una o más causas de dolor moderado al día.

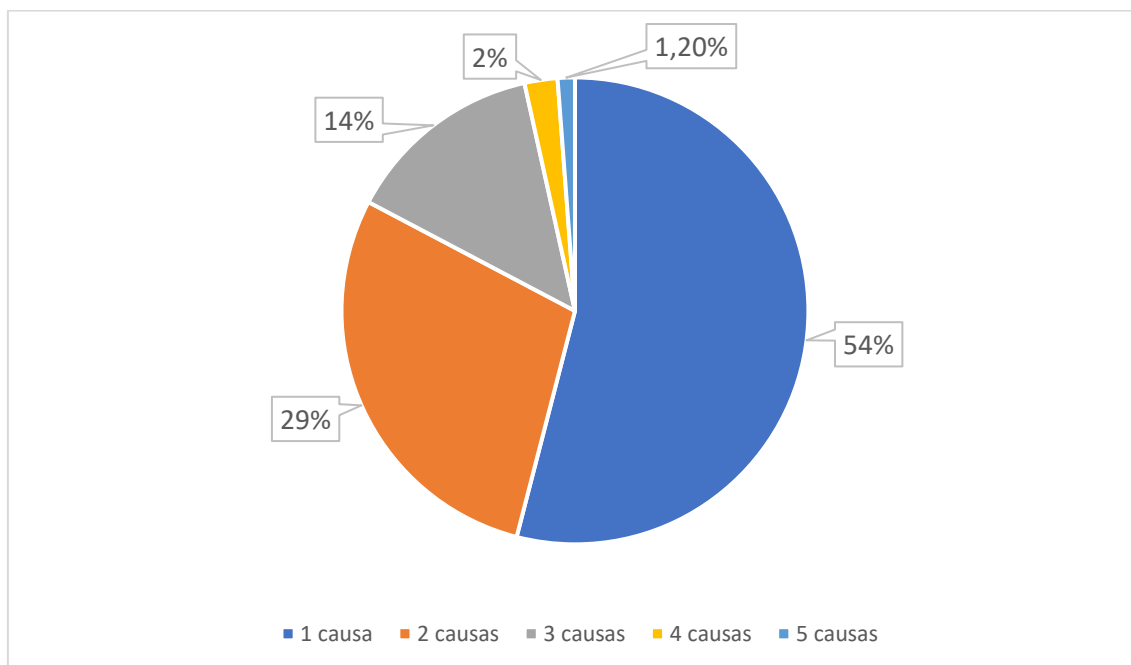


Figura 16. Número de causas de dolor moderado al día. Porcentajes sobre 855 observaciones en pacientes con dolor moderado.

Así, cada paciente se ve sometido al menos a una causa de dolor moderado 3,1 días por cada semana de ingreso; este número disminuye a 1,4 días por semana de ingreso al estudiar los pacientes sometidos a dos o más causas de dolor moderado.

5.5 Uso de fármacos.

El tipo de fármaco más utilizado en todos los períodos son los opiáceos, seguido por las benzodiacepinas. Se describe la frecuencia de uso global de los diferentes fármacos en la figura 17.

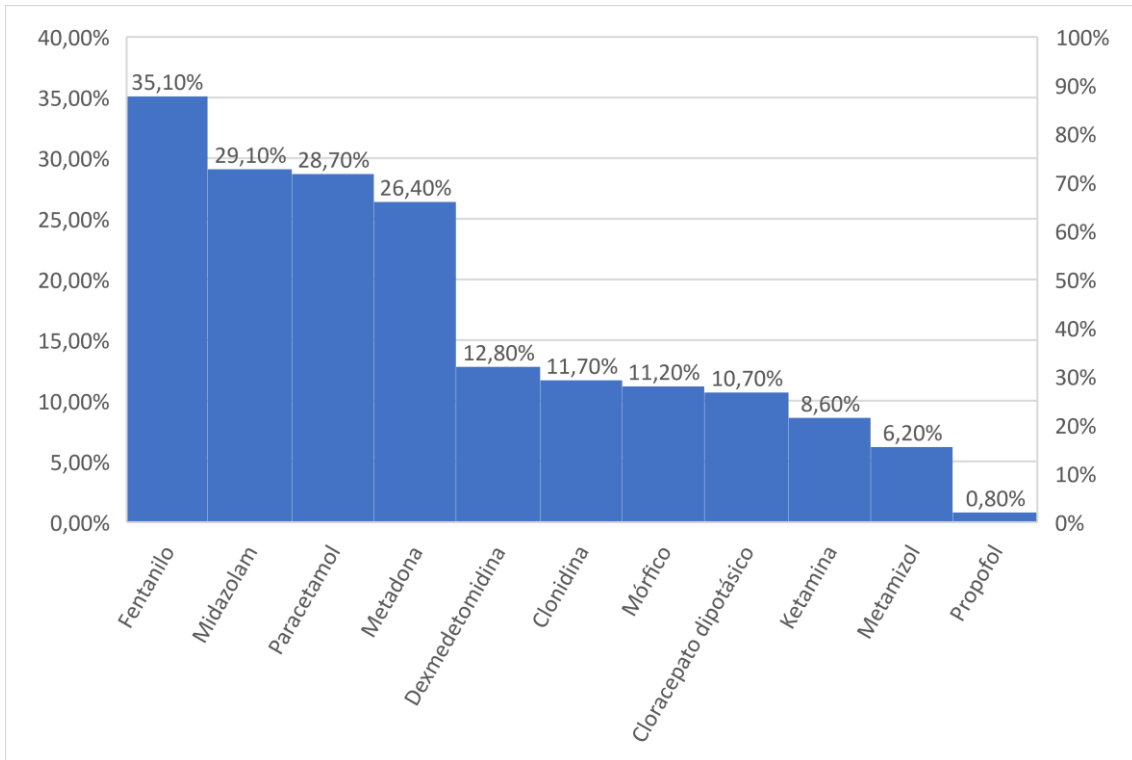


Figura 17. Frecuencia global de uso de los fármacos.

Se describe el uso de los fármacos según los periodos en la Figura 18.

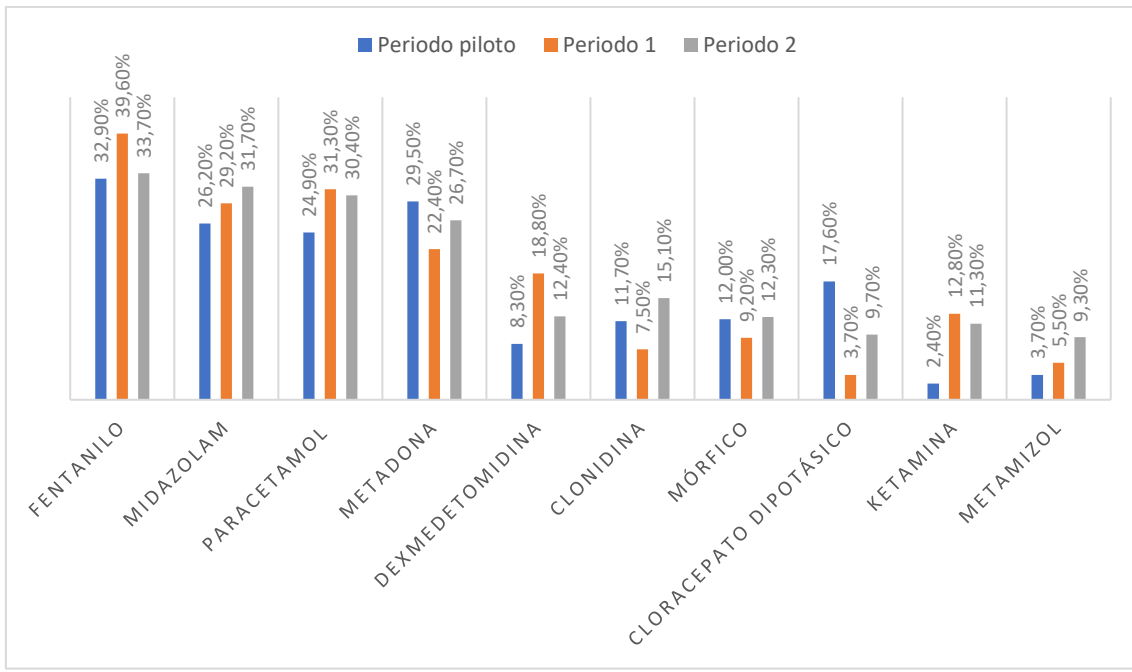


Figura 18. Frecuencia de uso de los fármacos en función del periodo.

En el 53,2% de las observaciones (1031/1939) se administra algún fármaco sedoanalgésico (se excluyen para este cálculo metadona, clonidina y cloracepato dipotásico por ser fármacos para el tratamiento del síndrome de abstinencia). Entre los pacientes que reciben tratamiento sedoanalgésico, el 77,8% (802/1031) tiene una o más causas de dolor prolongado.

5.5.1 Uso de fármacos según el motivo de ingreso.

Se analizan los fármacos con un uso global mayor al 10%. No se analiza la patología metabólica y “otras” debido a la heterogeneidad de las características de los pacientes.

En cada patología se describe la prevalencia de uso de los fármacos, la dosis acumulada de los mismos y las diferencias existentes tras la implantación de las escalas del dolor en la unidad.

5.5.1.1 Prematuridad.

En los pacientes ingresados por prematuridad se realizan un total de 675 observaciones, perteneciendo el 50,2% (339/675) de ellas a prematuros extremos, el 45,5% (307/675) a recién nacidos muy prematuros y el 4,3% (29/675) restante a prematuros moderados.

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son los opiáceos, seguidos de las benzodiacepinas y el paracetamol, como se observa en la figura 19.

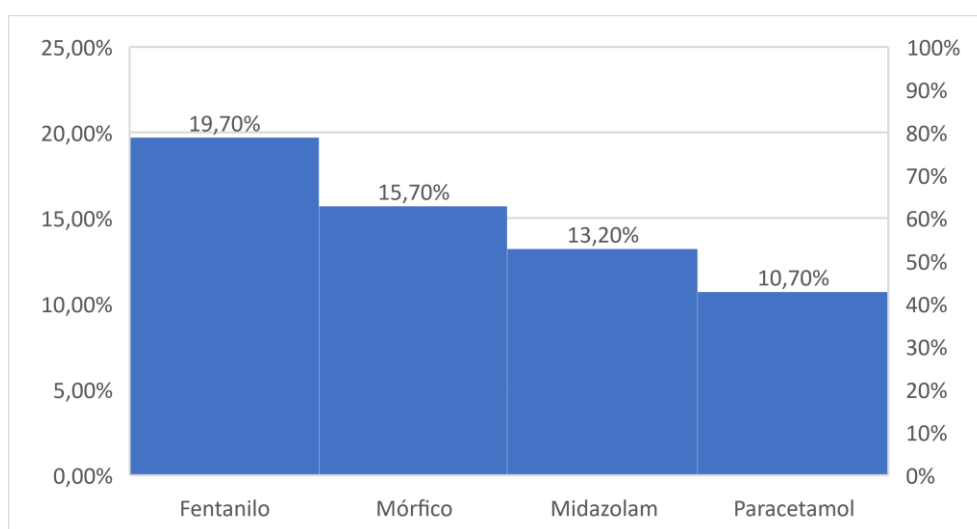


Figura 19. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por prematuridad. (n=675).

El uso de midazolam es más frecuente en los prematuros extremos ($p=0,02$) en comparación con los muy prematuros. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en función del grado de prematuridad en el uso de fentanilo, metadona, morfina ni paracetamol entre los grupos citados anteriormente (tabla 13). En la muestra de pacientes con prematuridad moderada ($n=29$) no se han administrado los fármacos descritos, por lo que esta población no es objeto de análisis.

	Prematuridad extrema (n=339)	Muy prematuros (n=307)	Significación estadística
Fentanilo	22,4%	18,6%	NS
Metadona	15,6%	18,6%	NS
Morfina	17,7%	15,3%	NS
Midazolam	16,8%	10,4%	$p=0,02$
Paracetamol	10%	12,4%	NS

Tabla 13. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por prematuridad en función de su grado de prematuridad. NS: no significativo.

La frecuencia de uso de midazolam en la población de prematuros extremos puede estar relacionada con el período o con la gravedad de estos pacientes. Para explorar este hallazgo se realiza una regresión logística ajustando el efecto (administración de midazolam) en la población de prematuros extremos (respecto a los muy prematuros) por período (cambio de práctica clínica y/o uso de escalas), uso de ventilación mecánica o de VAFO.

Debido al bajo número de pacientes prematuros con diagnóstico de NEC (2/53; 3,8%) necesidad de cirugía (2/53; 3,8%) o de drenajes (3/53; 5,7%) se excluyen estas causas de dolor moderado del análisis estadístico.

En la regresión logística, se observa que el uso de midazolam en prematuros extremos se relaciona con la VAFO y la VMC, como estimadores de la gravedad clínica del paciente.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
VAFO	117,3 (41,5-331,6)	$p<0,01$
VMC	29,5 (8,2-105,3)	$p<0,01$
Implantación de escalas	0,7 (0,4 – 1,3)	NS

Tabla 14. Factores de riesgo para el uso de midazolam en prematuros. NS: no significativo.

En comparación con los pacientes muy prematuros, los prematuros extremos reciben mayor dosis media acumulada diaria de fentanilo y midazolam. No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dosis media acumulada diaria de metadona, morfina ni paracetamol.

	Prematuridad extrema	Muy prematuros	Significación estadística
Fentanilo	344,5 (247,4 – 428,2)	222,6 (188,6 – 256,4)	p=0,01
Metadona	1,25 (1,1 – 1,5)	1,33 (1,2 – 1,5)	NS
Morfina	322,1 (233,3 – 450,1)	224,6 (182,4 – 270,8)	NS
Midazolam	1046,2 (802,6 – 1288,2)	314,4 (239,4 – 394,1)	p<0,01
Paracetamol	18,6 (14,9 – 22,4)	15,4 (12,2 – 18,9)	NS

Tabla 15. Comparación de dosis media acumulada en pacientes ingresados por prematuridad. NS: no significativo. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

En el análisis de regresión lineal se objetiva que el aumento de dosis acumulada de fentanilo recibida en prematuros se relaciona con el uso de VAFO y VMC (p<0,01, coeficiente beta 0,478 y 0,18 respectivamente), disminuyendo ante la implantación de las escalas (p=0,01, coeficiente beta -0,1). Incluyendo estas variables en el modelo se obtiene una R cuadrado-ajustada de 0,25. No se detectan problemas de colinealidad.

La dosis acumulada de midazolam aumenta con el uso de VAFO y VMC (p<0,01; coeficiente beta 0,35 y 0,16 respectivamente) y disminuye tras la implantación de las escalas de dolor (p<0,01; coeficiente beta -0,2). Incluyendo estas variables en el modelo se obtiene una R cuadrado-ajustada de 0,19.

Prematuridad extrema (<28 semanas de gestación). Estudio del efecto de la implantación de las escalas.

Al centrarnos en la población más prematura y vulnerable, estudiamos de forma independiente el efecto que ha tenido la implantación de las escalas de valoración del dolor en la prescripción de fármacos, observando que tras la misma es menor el uso de fentanilo, metadona, morfina y midazolam, pero mayor el uso de paracetamol (significación estadística en todos ellos p<0,01).

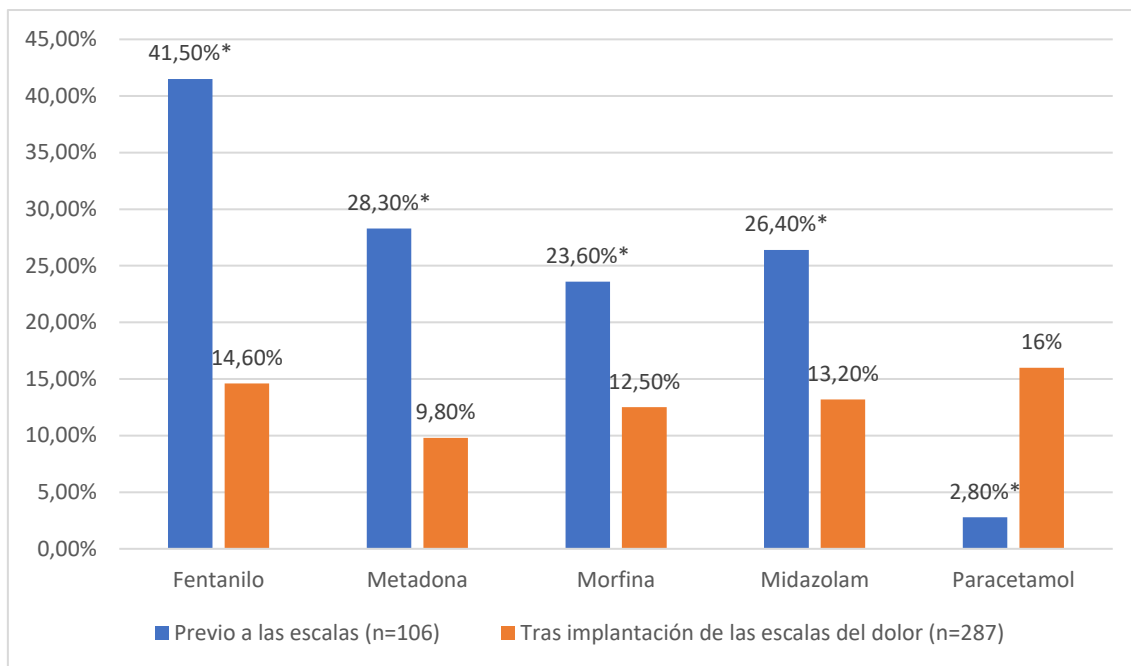


Figura 20. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en prematuros extremos. * Significación estadística.

En la regresión logística binaria, el uso de fentanilo se asocia al uso de VMC y VAFO, disminuyendo tras la implantación de las escalas.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	0,19 (0,01 – 0,39)	<0,01
VAFO	36,9 (14,7-92,7)	<0,01
VMC	45,1 (12,6 – 161,4)	<0,01

Tabla 16. Factores de riesgo para el uso de fentanilo en prematuros extremos.

El uso de metadona se asocia al uso de VMC, disminuyendo tras la implantación de las escalas. La relación con la presencia de VAFO no es estadísticamente significativa.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	0,16 (0,08-0,34)	<0,01
VMC	7,25 (2,65-19,8)	<0,01

Tabla 17. Factores de riesgo para el uso de metadona en prematuros extremos.

El uso de morfíco se asocia a uso de VAFO y VMC. Sin verse cambios significativos tras la implantación de las escalas.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
VAFO	131,3 (30,8-558,9)	<0,01
VMC	32,06 (5,78-177,69)	<0,01

Tabla 18. Factores de riesgo para el uso de morfíco en prematuros extremos.

El uso de midazolam se asocia al uso de VAFO y VMC. Sin verse cambios significativos tras la implantación de las escalas.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
VAFO	73,84 (22,09-246,86)	p<0,01
VMC	21,28 (4,68-96,69)	p<0,01

Tabla 19. Factores de riesgo para el uso de midazolam en prematuros extremos.

El uso de paracetamol se asocia al uso de la VMC. No se relaciona con el uso de VAFO ni la implantación de las escalas.

	OR (IC 95%)	p
VMC	28,39 (5,86-137,64)	<0,01

Tabla 20. Factores de riesgo para el uso de paracetamol en prematuros extremos.

La dosis media acumulada diaria es menor en todos los fármacos tras la implantación de las escalas, pero sólo con significación estadística en el caso del midazolam (p<0,01).

	Periodo piloto	Periodos 1 y 2	Significación estadística
Fentanilo	402,3 (303,4 – 546,5)	265,0 (199,5 – 332,6)	NS
Metadona	0,5 (0,4 – 0,5)	0,3 (0,2 – 0,5)	p=0,08
Morfina	393,7 (184,2 – 655,7)	270,9 (215,4 – 339,3)	NS
Midazolam	1607,3 (1194,3 – 2040,2)	504,3 (407,8 – 619,4)	p<0,01
Paracetamol	22,5 (6,7 – 50,8)	18,2 (14,7 – 21,8)	NS

Tabla 21. Diferencias en dosis media acumulada en función del periodo de estudio en prematuros extremos. NS: no significativo. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

La dosis media acumulada de midazolam disminuye con la implantación de las escalas (p<0,01 coeficiente beta -0,22) a pesar de que aumenta con la presencia de VAFO (p<0,01 coeficiente beta 0,33) y de VMC (p<0,01 coeficiente beta 0,20). Este modelo obtiene una R² ajustada de 0,2. No se detectan problemas de colinealidad.

Muy prematuros (28-32 semanas de gestación).

Analizamos de igual manera la repercusión de la implantación de las escalas en este subgrupo de pacientes. En los pacientes muy prematuros, aumenta significativamente la prevalencia del uso de todos los fármacos tras la implantación de las escalas ($p < 0,01$).

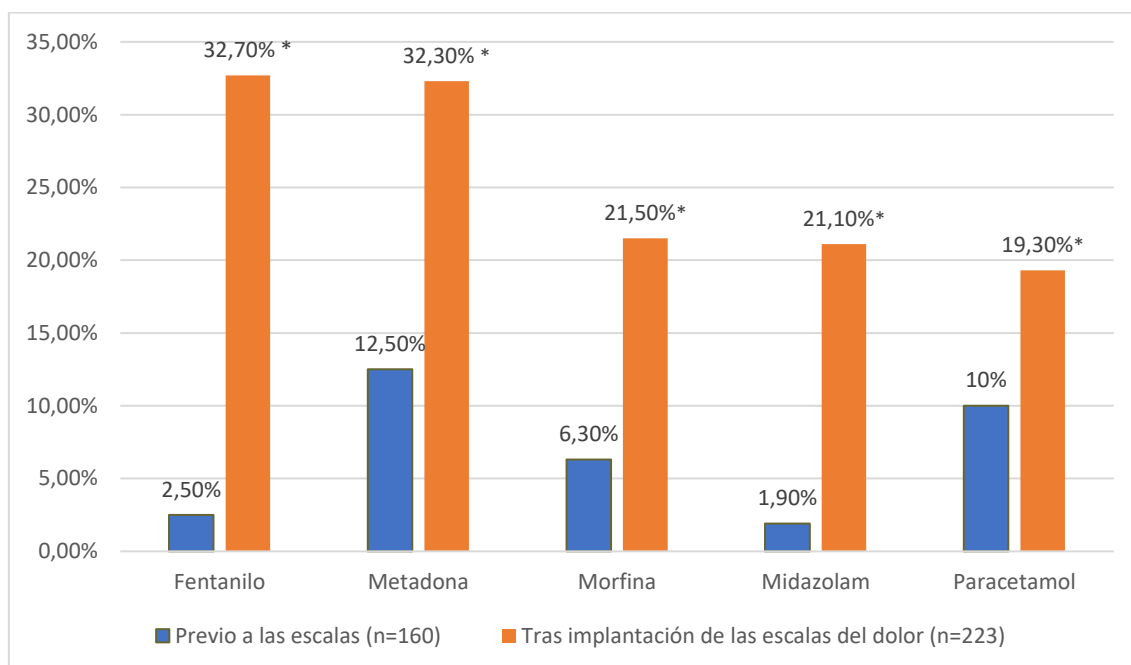


Figura 21. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes muy prematuros. * Significación estadística.

El aumento de la prevalencia de uso de fentanilo se ve condicionado por el uso de VMC y de VAFO, pero no por la implantación de las escalas.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
VAFO	1211,22 (151,94-9655,31)	<0,01
VMC	51,95 (4,35-620,8)	<0,01

Tabla 22. Factores de riesgo para el uso de fentanilo en pacientes muy prematuros.

De igual manera sucede con el aumento de uso de morfíco, relacionado únicamente con el uso de ventilación invasiva, ya sea VMC o VAFO.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
VAFO	212,08 (48,1-935,12)	<0,01
VMC	44,16 (6,57-296,65)	<0,01

Tabla 23. Factores de riesgo para el uso de morfíco en pacientes muy prematuros.

Y con el uso de midazolam, aumentado por el uso de VMC y de VAFO.

	OR (IC 95%)	p
VAFO	187,32 (24,76-1417,19)	<0,01
VMC	55,31 (4,86-629,42)	<0,01

Tabla 24. Factores de riesgo para el uso de midazolam en pacientes muy prematuros.

El aumento de uso de metadona está relacionado con un mayor uso de la VAFO (p<0,01 OR 12,12 IC95% 6,27-23,43), sin tener relación estadísticamente significativa con otras causas de dolor moderado. Sucede de igual manera con el uso del paracetamol, sólo relacionado con una mayor presencia de VAFO (p<0,01 OR 8,5 IC95% 4,1-17,7)

La dosis media acumulada de morfina aumenta tras la implantación de las escalas (p<0,01), asociándose al uso de VAFO (OR 137,9 IC95% 114,3 – 161,5). De forma global se observa un aumento en la dosis media acumulada del resto de fármacos (excepto el paracetamol), pero sin alcanzar la significación estadística.

	Periodo piloto	Periodos 1 y 2	Significación estadística
Fentanilo	121,9 (32,2 – 287,2)	232,9 (202,9 – 271,8)	NS
Metadona	0,4 (0,3 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,6)	NS
Morfina	80,6 (37,6 – 122,1)	245,6 (201,3 – 292,2)	p<0,01
Midazolam	254,4 (147,1 – 363,6)	425,9 (337,9 – 538,0)	NS
Paracetamol	20,8 (15,6 – 25,3)	17 (14 – 20,3)	NS

Tabla 25. Diferencias en dosis media acumulada en función del periodo de estudio en pacientes muy prematuros. NS: no significativo. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

5.5.1.2 Cardiopatía congénita.

En los pacientes con cardiopatía congénita se realizan un total de 640 observaciones, en el 10,1% de ellas el paciente no precisa cirugía. Se expresa la distribución de los pacientes en función de la clasificación RACHS en la figura 22.

Se realizan mayor número de observaciones en pacientes postquirúrgicos afectados de: transposición de grandes arterias (18,6%), cardiopatías complejas (11,8%), estenosis valvular aórtica o pulmonar (11,6%) y coartación de aorta (9,3%).

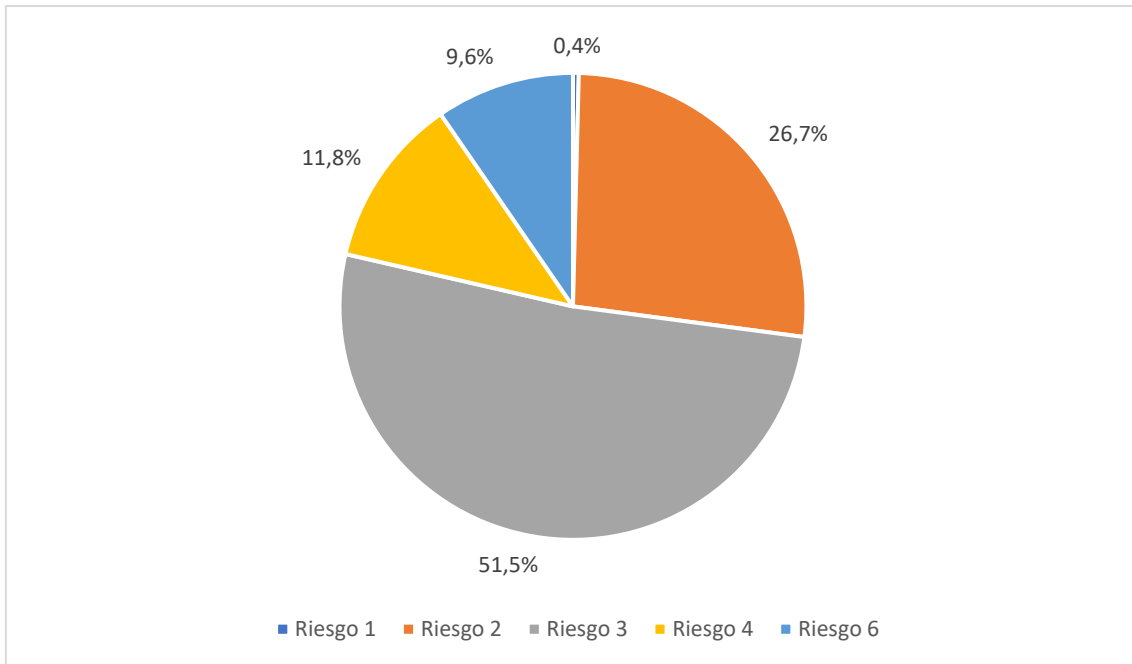


Figura 22. Distribución de la clasificación RACHS-2 en las observaciones de los pacientes cardiopatas que requirieron cirugía durante el ingreso.

Los opiáceos y las benzodiacepinas son los fármacos con mayor prevalencia de uso. Se detallan los datos en la figura 23.

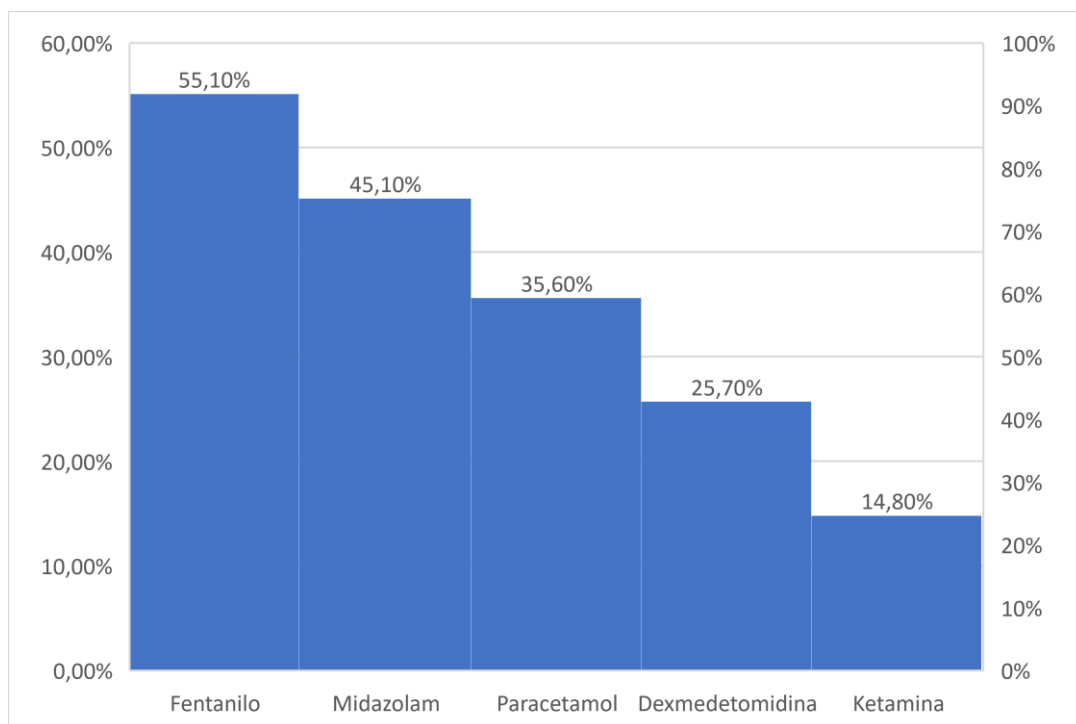


Figura 23. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por cardiopatía congénita. (n=630).

Se analizan las observaciones realizadas a partir del día de la cirugía, clasificándolo en función de RACHS definiendo dos grupos: riesgo 1 y 2 (27,1% de las observaciones, 156/576) o riesgo 3-6 (72,9% de las observaciones).

La frecuencia de uso de los fármacos es mayor en los pacientes con riesgo 3-6 frente a los pacientes con riesgo 1-2 en todos los fármacos analizados ($p < 0,01$).

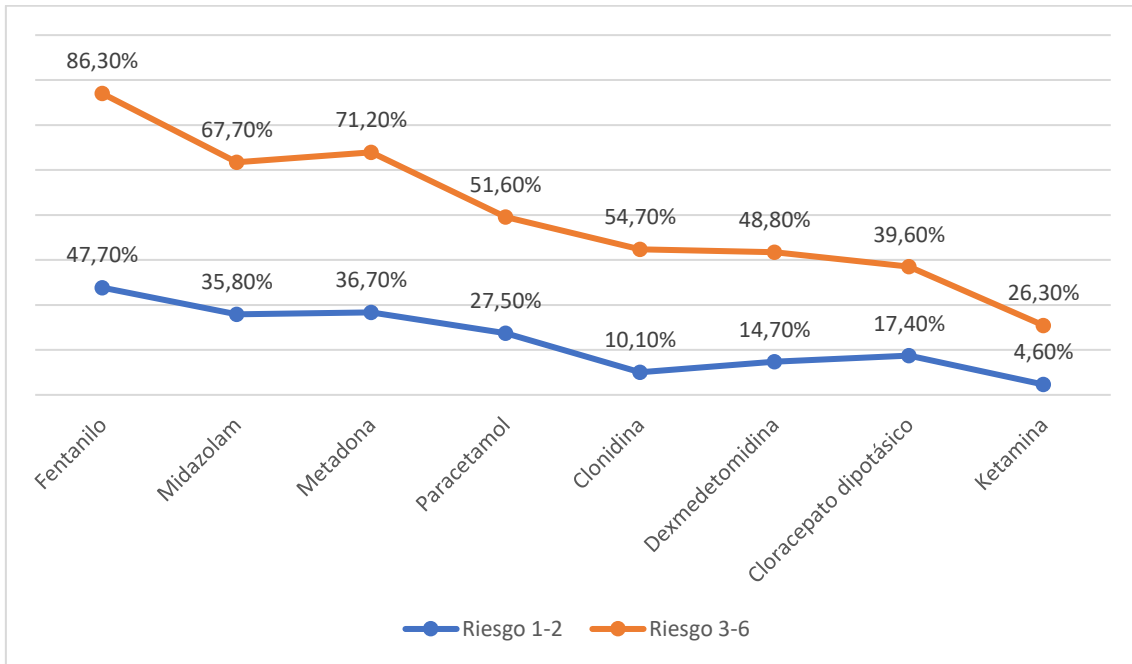


Figura 24. Uso de fármacos tras la cirugía y en función de la clasificación RACHS expresados de manera porcentual.

Tras la introducción de las escalas de valoración del dolor no hay cambios en la prescripción de fentanilo y midazolam, pero sí aumenta la prescripción de paracetamol, clonidina, dexmedetomidina y ketamina, con disminución de metadona y cloracepato dipotásico, tal y como se describe en la tabla 26.

	Periodo piloto (n=168)	Periodos 1 y 2 (n=393)	Significación estadística
Fentanilo	59,5%	57,3%	NS
Midazolam	44%	47,1%	NS
Metadona	50%	40,7%	p=0,04
Paracetamol	23,2%	42,2%	p <0,01
Clonidina	23,8%	32,2%	p=0,04
Dexmedetomidina	10,7%	36,9%	p <0,01
Cloracepato dipotásico	39,9%	16,5%	p <0,01
Ketamina	6%	19,8%	p <0,01

Tabla 26. Cambios en la prescripción de sedoanalgesia en cardiopatías congénitas tras la introducción de las escalas. NS: no significativo.

Se realiza un análisis de regresión logística binaria donde se estudian las posibles causas de estos cambios además de la implantación de las escalas.

- El uso de metadona disminuye con la implantación de las escalas, a pesar de que aumenta a mayor riesgo quirúrgico y en el postoperatorio inmediato. No influye la presencia de VMC o de drenajes.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	0,24 (0,14 – 0,39)	p<0,01
Postoperatorio inmediato	1,8 (1,3 – 2,6)	p<0,01
Riesgo 3-6 RACHS	6,8 (3,9 – 11,9)	p<0,01

Tabla 27. Factores de riesgo para el uso de metadona en pacientes con cardiopatía congénita.

- El uso de paracetamol aumenta tras la implantación de las escalas, así como en el postoperatorio inmediato y con el riesgo quirúrgico. No influye la presencia de VMC o de drenajes.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	1,7 (1 – 2,7)	p=0,04
Postoperatorio inmediato	4,6 (3,1 – 6,7)	p<0,01
Riesgo 3-6 RACHS	2,1 (1,3 – 3,5)	p<0,01

Tabla 28. Factores de riesgo para el uso de paracetamol en pacientes con cardiopatía congénita.

- En el uso de dexmedetomidina no influye el riesgo quirúrgico, pero sí el resto de los factores estudiados, aumentando con la implantación de las escalas, el uso de VMC, drenajes y el postoperatorio inmediato.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	8,3 (4,5 – 15,5)	p<0,01
Postoperatorio inmediato	2,6 (1,6 – 4,1)	p<0,01
VMC	5,2 (3,1 – 8,7)	p<0,01
Drenajes	2,2 (1,2 – 3,9)	p<0,01

Tabla 29. Factores de riesgo para el uso de dexmedetomidina en pacientes con cardiopatía congénita.

- El uso del cloracepato disminuye tras la implantación de las escalas a pesar de que aumenta con el riesgo quirúrgico.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	0,09 (0,05 – 0,15)	p<0,01
Riesgo 3-6 RACHS	13,2 (6,5 – 26,7)	p<0,01

Tabla 30. Factores de riesgo para el uso de cloracepato dipotásico en pacientes con cardiopatía congénita.

- Ketamina aumenta su uso tras la implantación de las escalas, además de hacerlo ante la presencia de VMC y drenajes. No se relaciona el aumento con el riesgo quirúrgico ni con el postoperatorio inmediato.

	OR (IC 95%)	Significación estadística
Implantación de escalas	6,1 (2,9 – 12,8)	p<0,01
VMC	8,4 (4,4 – 16,1)	p<0,01
Drenajes	2,0 (1,1 – 3,6)	p=0,02

Tabla 31. Factores de riesgo para el uso de ketamina en pacientes con cardiopatía congénita.

Tras la implantación de las escalas la dosis media acumulada diaria cambia en todos los fármacos. La dosis acumulada de fentanilo y midazolam es mayor, así como de paracetamol, clonidina y ketamina. En cambio, la dosis de metadona, dexmedetomidina y cloracepato dipotásico es menor.

	Periodo piloto	Periodos 1 y 2	Significación estadística
Fentanilo	282,6 (247,3 – 319,8)	441,4 (401,4 – 486,5)	p <0,01
Midazolam	297,0 (242,9 – 353,1)	498,7 (437,9 – 562,5)	p <0,01
Metadona	0,5 (0,4 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,4)	p=0,03
Paracetamol	16,2 (14,2 – 18,6)	21,8 (20,3 – 23,3)	p <0,01
Clonidina	3,1 (2,8 – 3,5)	5,8 (5,2 – 6,6)	p <0,01
Dexmedetomidina¹	22,3 (16,6 – 27,7)	13,4 (11,9 – 15,1)	p <0,01
Cloracepato dipotásico	0,8 (0,7 – 0,8)	0,6 (0,5 – 0,7)	p <0,01
Ketamina²	1,8 (1,2 – 2,5)	4,8 (3,6 – 6)	p <0,01

Tabla 32. Cambios en la dosis acumulada diaria en pacientes con cardiopatía tras la implantación de las escalas. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día, en el caso de la clonidina en mcg/kg/día. ¹En periodo piloto se analizan 16 pacientes, frente a 145 en periodos 1 y 2. ² En periodo piloto se analizan 10 pacientes, frente a 78 en periodos 1 y 2.

La dosis acumulada de fentanilo aumenta con la VMC (p<0,01; coeficiente beta 0,5), el postoperatorio inmediato (p<0,01; coeficiente beta 0,225), la implantación de las escalas (p<0,01; coeficiente beta 0,164) y la presencia de drenajes (p<0,01; coeficiente beta 0,125) presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,491.

La dosis acumulada de midazolam aumenta con la VMC (p<0,01, coeficiente beta 0,403), postoperatorio inmediato (p<0,01; coeficiente beta 0,301), la implantación de las escalas

($p < 0,01$; coeficiente beta 0,239) y los drenajes ($p = 0,049$; coeficiente beta 0,073), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,446.

La dosis acumulada de metadona disminuye con la implantación de las escalas ($p < 0,01$; coeficiente beta -0,322) pero aumenta en las patologías con mayor riesgo quirúrgico ($p < 0,01$; coeficiente beta 0,441), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,155. No se ve modificada por la VMC, la presencia de drenajes ni el periodo postoperatorio inmediato.

La dosis acumulada de paracetamol aumenta en el postoperatorio inmediato (coeficiente beta 0,263; $p < 0,01$), la implantación de las escalas (coeficiente beta 0,214; $p < 0,01$), la VMC (coeficiente beta 0,120; $p = 0,01$) y la presencia de drenajes (coeficiente beta 0,09; $p = 0,046$), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,180.

La dosis acumulada de clonidina aumenta con riesgo quirúrgico (coeficiente beta 0,256; $p < 0,01$) y disminuye con la VMC (coeficiente beta -0,115; $p < 0,01$), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,065. No se ve modificada por la implantación de las escalas, el periodo postoperatorio ni la presencia de drenajes.

La dosis acumulada de dexmedetomidina aumenta con la VMC (coeficiente beta 0,352; $p < 0,01$), la implantación de las escalas (coeficiente beta 0,146, $p < 0,01$) y en el postoperatorio inmediato (coeficiente beta 0,143; $p < 0,01$), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,2. No se ve modificada por la presencia de drenajes.

La dosis acumulada de cloracepato dipotásico disminuye con la implantación de las escalas ($p < 0,01$; coeficiente beta -0,516) pero aumenta con el riesgo quirúrgico ($p < 0,01$; coeficiente beta 0,420), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,226. No se ve modificada por la VMC, el periodo postoperatorio inmediato ni la presencia de drenajes.

La dosis acumulada de ketamina aumenta con la VMC (coeficiente beta 0,249; $p < 0,01$) y la implantación de las escalas (coeficiente beta 0,165), presentando este modelo una R cuadrado-ajustada de 0,08. No se ve modificada por la presencia de drenajes ni el postoperatorio inmediato.

5.5.1.3 Patología respiratoria.

En los pacientes ingresados por patología respiratoria, de nuevo los opiáceos y las benzodiacepinas son los fármacos con mayor prevalencia de uso, seguidos por la dexmedetomidina. Se detallan los datos en la figura 25.

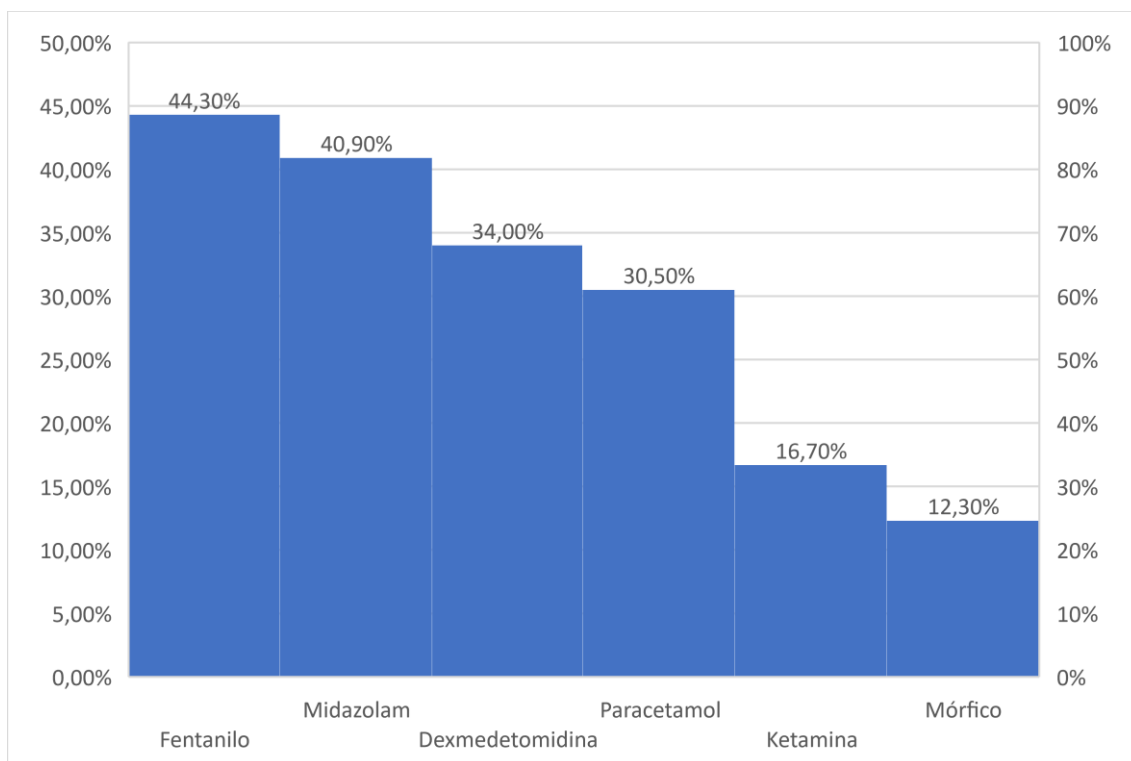


Figura 25. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por patología respiratoria. (n=203).

Se realizan 203 observaciones, de las cuales el 43,4% (86/203) corresponden a pacientes ingresados por síndrome de distrés respiratorio y el 9,9% (20/203) a pacientes con síndrome de aspiración meconial. Analizando ambos grupos en global, los fármacos más utilizados son el fentanilo (18,7%), el midazolam (15%) y el paracetamol (15%). Se describe la prevalencia de uso y la dosis acumulada de ambas patologías en las tablas 25 y 26. Se descartan de este análisis los pacientes con patologías menos frecuentes: hipertensión pulmonar grave en enfermedad de Steinert congénita, bronquiolitis, distrés respiratorio en paciente con síndrome de incisivo central único, neumopatía post-infecciosa causada por virus respiratorio sincitial, pausas de apnea, atresia de coanas.

	Prevalencia de uso	Dosis media acumulada
Fentanilo	2,3%	0,4 (0 – 1,05)

Midazolam	1,2%	1,3 (0 – 4,2)
Paracetamol	5,8%	10,4 (7,4 – 14,9)

Tabla 33. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados por síndrome de distrés respiratorio (n=86). Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

	Prevalencia de uso	Dosis media acumulada
Fentanilo	90%	440,5 (324,8 – 549 ,2)
Midazolam	75%	2924 (2026,6 – 4248,1)
Paracetamol	55%	3,7 (3,6 – 3,8)

Tabla 34. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados por síndrome de aspiración meconial (n=9). Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

Teniendo en cuenta la patología que motiva el ingreso, los pacientes con síndrome de aspiración meconial reciben mayor dosis media acumulada de todos los fármacos analizados (fentanilo ($p<0,01$), midazolam ($p<0,01$) y paracetamol ($p<0,01$)).

Se realiza una regresión logística binaria en la que únicamente el diagnóstico al ingreso se asocia al tratamiento con paracetamol con una OR de 19,8 ($p<0,01$). El resto de las variables no alcanzan la significación estadística a pesar de las diferencias observadas en porcentaje y dosis acumuladas, probablemente en relación con el bajo número de observaciones realizadas en pacientes ingresados por SAM.

Síndrome de distrés respiratorio.

No hay pacientes con SDR en el periodo piloto. Tras la implantación de las escalas se realizan 86 observaciones en pacientes con SDR y los fármacos más frecuentemente usados han sido el morfina (8,1%) y el paracetamol (5,8%), seguidos por la dexmedetomidina (4,7%), fentanilo (2,3%) y midazolam (1,2%). El resto de los fármacos estudiados (metamizol, ketamina, clorpromacina, cloracepato dipotásico y clonidina) no se han utilizado en estos pacientes.

Síndrome de aspiración meconial.

No hay pacientes con SAM en el periodo piloto. Tras la implantación de las escalas se realizan 20 observaciones en pacientes con SAM. Los fármacos más utilizados son fentanilo (90%), midazolam (75%), paracetamol (55%) y ketamina (15%), el resto de los fármacos tienen un uso igual o inferior al 5%.

5.5.1.4 Patología neurológica.

En los pacientes ingresados por patología neurológica, el paracetamol es el fármaco con mayor prevalencia de uso, seguido por los opiáceos y las benzodiacepinas. Se detallan los datos en la figura 26.

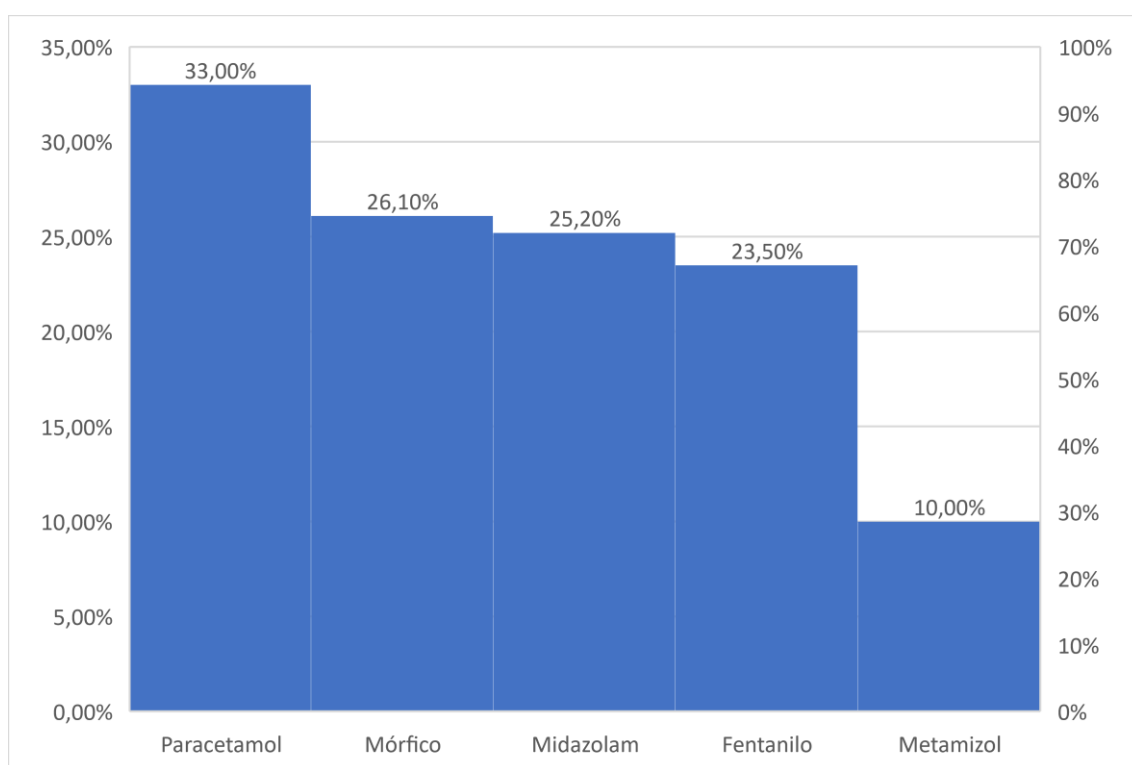


Figura 26. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por patología neurológica. (n=115).

Se realizan 159 observaciones en pacientes ingresados por patología neurológica, de las cuales el 47,2% (75/159) corresponden a encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y el 20,1% (32/159) a convulsiones neonatales. No se analizan estos últimos por recibir fármacos sedantes con una finalidad diferente al tratamiento del dolor.

Se describe el porcentaje de uso y la dosis media acumulada de los fármacos más frecuentes en los pacientes con EHI en la tabla 35.

	Prevalencia de uso	Dosis media acumulada
Mórfico	44,1%	168,8 (124,3 – 214,4)
Fenobarbital	33,8%	6,8 (4,4 – 9,5)
Paracetamol	30,9%	17,7 (14,9 – 20,3)
Metadona	29,4%	0,4 (0,3 – 0,4)
Fentanilo	22,1%	243,6 (165,2 – 317, 2)
Metamizol	17,6%	27,6 (18,7 – 36,8)
Midazolam	16,2%	208,6 (132,1 – 298,0)

Tabla 35. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados por encefalopatía hipóxico-isquémica. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

De las 75 observaciones sobre pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica, 7 (9,3%) se realizan en el periodo piloto y 68 (90,7%) tras la implantación de las escalas.

No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de prescripción ni a la dosis media acumulada de los fármacos entre las dos fases del estudio. Aunque las diferencias de las dosis acumuladas de mórfico y midazolam son llamativamente distintas en ambos periodos, la baja casuística del periodo previo a la implantación de las escalas hace que no sea posible realizar un análisis estadístico adecuado.

	Periodo piloto (n=7)	Periodos 1 y 2 (n=68)
Mórfico	57,1%	42,6%
Paracetamol	-	34,4%
Midazolam	14,3%	16,4%
Fentanilo	-	24,6%
Metamizol	-	19,7%

Tabla 36. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica.

	Periodo piloto (n=7)	Periodos 1 y 2 (n=68)
Mórfico	70,4 (19,8 – 39)	183,9 (25,4 – 133,5)
Paracetamol	-	17,7 (14,8 – 20,3)
Midazolam	34,5 (34,5 – 34,5)	226,0 (150,4 – 327,1)
Fentanilo	-	243,6 (167,3 – 324,1)
Metamizol	-	27,6 (19,3 – 37,1)

Tabla 37. Diferencias en dosis media acumulada de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

5.5.1.5 Patología digestiva.

En los pacientes ingresados por patología digestiva, el uso de paracetamol es mayor con relación al de opiáceos y benzodiacepinas. Se detallan los datos en la figura 27.

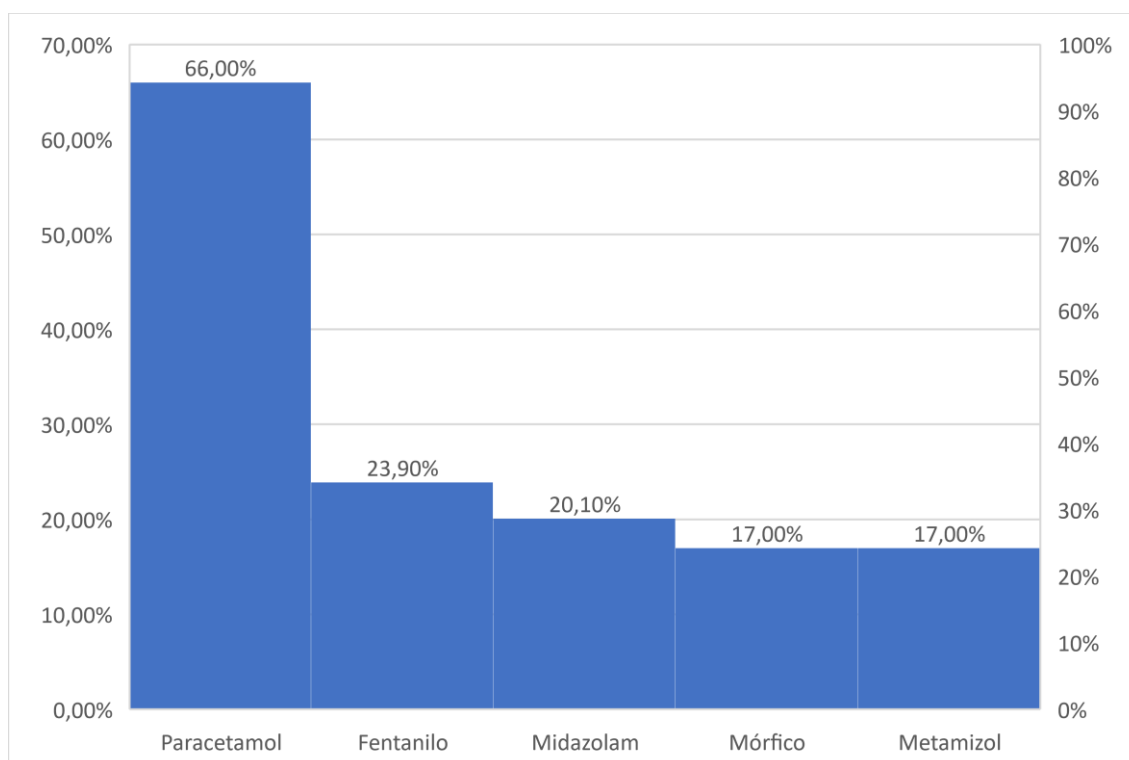


Figura 27. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por patología digestiva (n=159).

De las 159 observaciones realizadas en pacientes con patología digestiva, el 57,9% (92/159) corresponden a pacientes ingresados por atresia esofágica, por lo que se estudia el uso de los fármacos en esta subpoblación (Tabla 38).

	Prevalencia de uso	Dosis media acumulada
Paracetamol	75%	20,0 (17,9 – 22,1)
Mórfico	23,9%	151,8 (111,1 – 201,8)
Fentanilo	22,8%	231,0 (169,1 – 292,0)
Midazolam	19,6%	921,3 (526,1 – 1302,7)
Metadona	19,6%	0,24 (0,22 – 0,28)
Cloracepato dipotásico	18,5%	0,6 (0,5 – 0,7)
Metamizol	10,9%	21,7 (19,7 – 26,0)

Tabla 38. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados atresia esofágica. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

El 92,4% (85/92) de las observaciones realizadas son previas a la implantación de las escalas.

Se objetiva un aumento del uso de mórfico con descenso del resto de fármacos analizados, aunque ninguna de estas diferencias alcanza la significación estadística (Tabla 39).

La ketamina, sin uso en el periodo piloto, tiene una prevalencia de uso del 42,9% en los periodos post-implantación de escalas (n=3) con una dosis media acumulada de 1,4mg/kg/día.

	Periodo piloto (n=85)	Periodos 1 y 2 (n=7)	Significación estadística
Paracetamol	76,5%	42,9%	NS
Mórfico	20%	71,4%	NS
Fentanilo	23,5%	14,3%	NS
Midazolam	20,0	14,3%	NS
Metamizol	11,8%	0%	NS

Tabla 39. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con atresia esofágica. NS: no significativo.

La dosis media acumulada diaria aumenta tanto de paracetamol (p=0,04) como de mórfico (p=0,047), sin diferencias estadísticamente significativas en el descenso de fentanilo y midazolam (Tabla 40).

	Periodo piloto	Periodos 1 y 2	Significación estadística
Paracetamol	19,9 (17,8 – 22,0)	22,2 (21,6 – 23,4)	p=0,04
Mórfico	111,8 (85,8 – 144,5)	287,7 (153,3 – 426,2)	p=0,047
Fentanilo	241,8 (179,0 – 301,5)	16,5 (16,5 – 16,5)	NS
Midazolam	968,3 (577,1 – 1367,4)	123,5 (123,5 – 123,5)	NS
Metamizol	21,7 (19,7 – 25,5)	-	

Tabla 40. Diferencias en dosis media acumulada de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con atresia esofágica. NS: no significativo. Dosis expresadas en mg/kg/día, en el caso de los opiáceos mg equivalentes de morfina/kg/día.

La mayor dosis de paracetamol se relaciona con el postoperatorio inmediato ($p < 0,01$ coeficiente beta 0,408) y la presencia de drenajes ($p = 0,02$ coeficiente beta 0,226). Este modelo tiene una R^2 ajustada 0,270 y sin problemas de colinealidad.

La dosis de mórfico aumenta tras la implantación de las escalas ($p < 0,01$ coeficiente beta 0,579). Este modelo tiene una R^2 ajustada 0,328.

5.6 Relación del dolor conceptual con el dolor percibido.

5.6.1 Cumplimentación de las escalas de dolor.

La evaluación del cumplimiento de las escalas se realiza en períodos, teniendo en cuenta que en el periodo piloto el uso de las escalas no estaba implementado en la unidad.

Se cumplimentan las escalas en un total de 1021/1264 (80,7%) observaciones tras su implantación. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los periodos 1 y 2 ($p = 0,17$) (Tabla 41) con una media de 2,88 (IC 95% 2,79 – 2,98) determinaciones por día.

	Periodo 1 (n=563)	Periodo 2 (n=701)
No cumplimentación	20,1%	17,8%
PIPRR	33,5%	38,2%
COMFORTneo	46,4%	44,9%

Tabla 41. Cumplimentación de escalas de dolor por periodos.

En el periodo 1 se realiza una media de 3,01 (IC95%:2,87-3,16%) determinaciones por día mientras que el en periodo 2 esta media es de 2,78 (IC95%:2,66-2,89%); siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,02).

5.6.2 Prevalencia de dolor percibido.

Se utiliza la media de las puntuaciones obtenidas en el día y para facilitar el análisis estadístico, se dividen las puntuaciones de la escala PIPPR según dos intensidades en ausencia de dolor o dolor leve (PIPPR < o igual 6 puntos) y moderado (PIPPR > o igual 7); en la escala COMFORTneo se considera dolor moderado una puntuación igual o mayor a 14.

En las tablas 42 y 43 se describe la intensidad del dolor en las observaciones realizadas, en función de las puntuaciones obtenidas en las distintas escalas. Existen diferencias estadísticamente significativas entre periodos 1 y 2 tanto en las puntuaciones de PIPPR (p<0,01), con una disminución del dolor moderado percibido, como de COMFORTneo (p=0,04), con un aumento del dolor moderado percibido.

	Global (n=421)	Periodo 1 (n=173)	Periodo 2 (n=248)
Dolor ausente o leve	72,4%	63,6%	78,6%
Dolor moderado	27,6%	36,4%	21,4%

Tabla 42. Prevalencia del dolor según intensidad en función de la puntuación de la escala PIPPR y el periodo de estudio.

	Global (n=545)	Periodo 1 (n=253)	Periodo 2 (n=292)
Dolor moderado	10,8%	7,9%	13,4%

Tabla 43. Prevalencia de dolor moderado en función de la puntuación de la escala COMFORTneo y el periodo de estudio.

5.6.3 Valorar la relación de las puntuaciones de las escalas de dolor en los pacientes con causas de dolor moderado.

En los pacientes clasificados a través de la escala COMFORT-Neo (n=545) diferenciamos aquellos sin dolor o con dolor leve (486/545) y aquellos con dolor moderado o intenso (59/545). Los pacientes sin dolor o con dolor leve tenían causas de dolor en un 54,5% (265/486) de las observaciones y los pacientes con dolor moderado o

intenso sí tenían causas de dolor moderado en el 55,9% (33/59) de las observaciones, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas ($p=0,8$).

En los pacientes clasificados a través de la escala PIPPR ($n=418$) diferenciamos aquellos sin dolor o con dolor leve (303/418) y aquellos con dolor moderado o intenso (115/418). Los pacientes sin dolor o con dolor leve no tenían causas de dolor en un 29,7% (90/303) de las observaciones y los pacientes con dolor moderado o intenso sí tenían causas de dolor moderado en el 51,3% (59/115) de las observaciones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$).

Prescripción de tratamiento sedoanalgésico en pacientes con alguna causa de dolor moderado.

La prescripción de tratamiento sedoanalgésico es coherente en el 78,7% (846/1075) de los pacientes, que no presentan causas de dolor moderado y no reciben tratamiento sedoanalgésico. Además, el 93,8% (802/855) de los pacientes con al menos una causa de dolor moderado reciben tratamiento sedoanalgésico. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p<0,01$).

6. DISCUSIÓN

Tras el análisis de los resultados, se confirma la hipótesis de trabajo de la alta prevalencia de dolor prolongado en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal, atribuible a múltiples causas y con cambio en el tratamiento de este tras la implantación de escalas de valoración de dolor. La prevalencia de dolor prolongado en nuestros pacientes durante su ingreso es muy alta.

Se trata de un problema de abordaje complejo, debido a que la percepción y reconocimiento del dolor de los pacientes neonatales, y los niños en edad preverbal en general, se realiza mediante escalas realizadas por un observador a falta de herramientas para un diagnóstico objetivo.

En la literatura encontramos múltiples referencias y un gran desarrollo de escalas validadas para la medición del dolor por procedimientos (28,29). Este tipo de dolor se ha relacionado con un desarrollo ulterior de hiperalgesia o alteraciones en el neurodesarrollo, por lo que su tratamiento se reconoce como una necesidad obligada (16,210).

Sin embargo, nos encontramos ante un escenario completamente distinto al abordar el dolor prolongado neonatal. La dificultad que implica la temporalidad como criterio indispensable para su definición, hace que el estudio de esta entidad se inicie sin un consenso amplio. Anand y sus colaboradores definen, desde los conceptos de dolor acuñados para la población pediátrica y adulta, los distintos tipos de dolor y modifican el criterio temporal para ajustarlo a la población neonatal (35). Así, se define dolor prolongado como el presente entre 1-24 horas, persistente entre 1-7 días y crónico el que dura 8 días o más. Esta es, bajo nuestro conocimiento, la única definición publicada hasta la fecha.

Por definición, el dolor prolongado es auto-declarado por el paciente (211), pero, en pacientes en edad neonatal/pre-verbal, en los que se asume que lo padecen, tenemos imposibilidad de detectarlo por este método, Teniendo en cuenta que el dolor prolongado o persistente está presente en nuestros pacientes, pero sin una definición única, en este estudio hemos extrapolado las causas de dolor prolongado en UCI en población adulta y/o pediátrica a las que pueden estar sometidos los recién nacidos ingresados en una UCIN. A pesar de que la limitación en este aspecto es clara, actualmente la escasez de

herramientas para medir este tipo de dolor ha hecho que el dolor teórico pueda ser un buen punto de partida.

En el estudio se observa una alta prevalencia de dolor en los pacientes ingresados en UCIN. Según la intensidad, es más frecuente la presencia de causas de dolor leve en comparación con aquellas de dolor moderado, aunque estas están también presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Según la patología que motiva el ingreso, los pacientes prematuros presentan como causa principal de dolor la ventilación mecánica invasiva, en cualquiera de sus modalidades; los pacientes con cardiopatía congénita, además de la ventilación mecánica invasiva, se ven sometidos a cirugía cardíaca y la presencia de drenajes; en los pacientes con síndrome de distrés respiratorio y síndrome de aspiración meconial la principal causa de dolor es la ventilación mecánica convencional; en los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica es frecuente la hipotermia terapéutica y la ventilación mecánica invasiva; finalmente, en los pacientes con atresia esofágica el dolor postoperatorio es la principal causa de dolor moderado.

6.1 Características basales de la muestra.

Se incluye un amplio número de pacientes, que suponen una muestra representativa de los ingresados en una unidad del máximo nivel de complejidad de cuidados neonatales (204). Entre los pacientes excluidos, el motivo principal de ingreso es el síndrome de distrés respiratorio que, ante la buena evolución en pacientes de mayor edad gestacional, son dados de alta (60), seguido de la patología neurológica, en concreto la presencia de acidosis perinatal sin datos de encefalopatía. Ambas patologías cuando tienen buena evolución no requieren de un ingreso en UCI mayor de 24 horas (212). Así mismo, los pacientes excluidos tienen una edad gestacional media mayor con respecto a los incluidos, confirmando la presencia de mayor comorbilidad en los recién nacidos prematuros (213).

Entre los pacientes incluidos, los diagnósticos más frecuentes son la prematuridad y la cardiopatía congénita, ambas patologías requieren de largas estancias en UCIN tanto por la inmadurez del paciente como por la necesidad de cirugía respectivamente (212,213).

Está bien descrita la complejidad en cuanto a la comparación diagnósticos que motivan el ingreso en UCIN (212–214), debido a los distintos criterios utilizados por los distintos

centros, que dependen tanto del volumen de pacientes como de la complejidad de los mismos y de la necesidad de traslado interhospitalario en muchos casos.

6.2 Prevalencia y tipos de dolor prolongado.

6.2.1 Dolor prolongado de intensidad leve.

Las causas de dolor leve están presentes en prácticamente todas las observaciones, independientemente del diagnóstico al ingreso. En cambio, cuando comparamos las intensidades de este dolor en función de la edad gestacional, el dolor leve es más frecuente en prematuros. Esto se explica porque la presencia de VMNI o SNG (53) es prácticamente constante durante el ingreso en UCIN de un prematuro, en cambio, los recién nacidos a término tienen motivos de ingreso como la cardiopatía congénita o la encefalopatía hipóxico isquémica moderada, que asocian, además de causas específicas de dolor moderado (como el postoperatorio inmediato y los drenajes torácicos o la hipotermia terapéutica respectivamente), otras causas secundarias a la patologías como la VMC.

La presencia de SNG se considera un motivo de dolor de intensidad leve, extrapolando esta causa desde estudios realizados en adultos (52). Está presente en casi la totalidad de las observaciones. A pesar de que las referencias bibliográficas son escasas, la presencia de SNG en nuestra muestra es claramente mayor a la reportada, en estudio multicéntrico en Estados Unidos se hace referencia a una prevalencia del 61% (215), aunque se trata de un estudio que realiza un corte transversal en un solo día y en el que no se define claramente el tipo de paciente. La mayor prevalencia de SNG en nuestra muestra puede estar relacionada con la distinta manera de recoger los datos y, sobre todo, con la complejidad de los pacientes ya que la mayor parte de ellos son dados de alta a Cuidados Intermedios cuando todavía precisan SNG para la alimentación.

La presencia de sonda vesical produce el síndrome de disconfort vesical relacionado con catéter en población pediátrica y adulta. El mecanismo subyacente parece estar relacionado con una estimulación de los receptores muscarínicos vesicales que provocan contracción involuntaria del músculo detrusor y con ello hiperreactividad vesical (55). Es difícil conocer la prevalencia de la sonda vesical en las unidades neonatales, ya que en la literatura su presencia se describe únicamente a la asociada a las infecciones

nosocomiales asociadas a dispositivos (216). Por ello nuestra prevalencia no puede compararse con otros estudios.

Los pacientes neonatales asistidos con VMNI sufren incomodidad y estrés, objetivado con aumento de puntuaciones en escalas de dolor (45,46). Este tipo de soporte respiratorio en nuestro estudio está presente en el 39% de las observaciones. Su uso es cada vez más frecuente en comparación con la VMI debido a su papel en la prevención de la aparición de displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros (42,217). Es importante destacar que en nuestra unidad el soporte respiratorio con CPAP no condiciona el ingreso o la permanencia en UCIN del paciente, por lo que puede parecer un porcentaje pequeño en comparación con otras unidades que no disponen de este soporte en las unidades de Cuidados Intermedios.

6.2.2 Dolor prolongado de intensidad moderada.

La prevalencia de uso de la VMI, y de la VAFO concretamente, es difícil de comparar con otros estudios, ya que no nos referimos únicamente al distrés respiratorio de la prematuridad, donde claramente la primera elección es la VMNI seguida de la VMC y VAFO (218,219). A pesar de que los pacientes prematuros suponen más de la mitad de las observaciones, al incluir pacientes con cardiopatía congénita o postquirúrgicos se eleva el porcentaje de soporte con VMC, ya que estos pacientes precisan este soporte respiratorio con mayor frecuencia.

El porcentaje de NEC en nuestra muestra, durante el período de estudio, es muy bajo. Esta cifra puede quizá explicarse por la implantación en la unidad (previa a la realización de este estudio) de una unidad de nutrición personalizada con leche materna donada, gracias a la que se garantiza en los pacientes con mayor riesgo (menores de 1000 gr al nacimiento y menores de 28 semanas de gestación) la administración de una leche humana adecuada a sus necesidades (220).

El postoperatorio inmediato, considerando como tal los primeros 7 días tras la cirugía, está presente en el 20% de las observaciones, lo que recalca una vez más las características de la unidad, con un elevado porcentaje de pacientes complejos, en su mayoría afectados de cardiopatía congénita. Ante ausencia de complicaciones postoperatorias, la continuidad de los cuidados se realiza en muchas ocasiones en la

unidad de Cuidados Intermedios por lo que el porcentaje de las observaciones realizadas en los primeros 7 días es elevado.

6.3 Uso de fármacos.

Al igual que lo descrito en estudios previos (29), en nuestra muestra los opiáceos son los fármacos más utilizados, seguidos de las benzodiazepinas y los AINEs.

El fentanilo y midazolam tienen un porcentaje similar de uso tanto en global como en los diferentes periodos. Esto puede deberse a que en la práctica clínica habitual de la unidad son fármacos que se prescriben en la misma perfusión, aunque el midazolam se retira habitualmente antes que el fentanilo, del que se realiza un descenso más progresivo para evitar la aparición del síndrome de abstinencia neonatal iatrogénico. Por otra parte, esta patología intenta prevenirse con la administración de metadona que se sitúa como cuarto fármaco más utilizado.

El uso de dexmedetomidina, en quinta posición, se relaciona con pacientes con dificultades para obtener un nivel adecuado de sedoanalgesia con los dos fármacos de elección (fentanilo y midazolam) por lo que, en estos casos minoritarios, la administración de dexmedetomidina se utiliza bien como coadyuvante, o bien como sustituto del midazolam. Hay otro perfil diferenciado de paciente que recibe dexmedetomidina, que es el paciente con cardiopatía congénita, en el que se busca, además de la sedoanalgesia, la disminución de la frecuencia cardíaca y efecto estabilizador del ritmo cardíaco en determinadas ocasiones (160,162).

El morfíco se administra habitualmente en perfusión continua para analgesia y sedación en pacientes prematuros con ventilación invasiva sin inestabilidad hemodinámica (9) y como analgésico en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a hipotermia terapéutica para favorecer la sinergia de neuroprotección de ambos tratamientos (221).

El resto de los fármacos: clonidina, cloracepato dipotásico, ketamina y propofol, se administran de forma puntual y habitualmente en el contexto de síndrome de abstinencia neonatal iatrogénico, al igual que en otros centros europeos (49).

6.3.1 Prematuridad.

En los pacientes ingresados por prematuridad el orden de frecuencia de los fármacos utilizados no difiere con respecto al global de pacientes.

Prematuridad extrema Vs. Muy prematuros

Debido a las características de la unidad, la mayor parte de observaciones se realizan en prematuros menores de 28 semanas. Estos pacientes reciben más midazolam con respecto a pacientes que, siendo prematuros, tienen una edad gestacional mayor. Este dato puede crear controversia, debido a la asociación de este fármaco con desarrollo neurológico adverso (150) en pacientes tan vulnerables. Tras el análisis multivariante, se comprueba que no es la edad gestacional, en sí misma, la que se asocia con un mayor uso de este fármaco, si no que estos pacientes tienen una situación clínica más grave que requiere del uso de VAFO y VMC con mayor frecuencia. El mayor uso de midazolam refleja la necesidad de obtener un adecuado nivel de sedación que permita la adaptación de los pacientes a la VMI y de esta manera tratar el distrés respiratorio de la prematuridad de una forma óptima.

En los prematuros extremos la dosis media acumulada tanto de fentanilo como de midazolam es mayor con respecto a pacientes muy prematuros. En este caso, el uso de VMC y VAFO se relaciona con una mayor dosis, pero, además, la prematuridad extrema por sí misma aumenta la dosis de manera independiente (aunque en menor medida que la VMI). En cambio, la implantación de las escalas disminuye la dosis media de ambos fármacos. El uso de las escalas, por sí mismo, parece que cambia la práctica clínica, podría ser porque la valoración continua del paciente hace que se titule mejor la dosis del fármaco en perfusión continua. En otros estudios también se objetiva este cambio en la farmacoterapia tras la implementación de protocolos de tratamiento del dolor, que incluyen su valoración mediante escalas (222,223).

Prematuridad extrema (<28 semanas de gestación). Consecuencias de la implantación de las escalas de valoración del dolor.

Tras la implantación de las escalas cambia el uso de todos los fármacos descritos (fentanilo, midazolam, morfina, metadona y paracetamol) en los prematuros extremos, con una disminución de todos excepto del paracetamol, que aumenta.

Al analizar las posibles variables confundidoras de esta situación, vemos que la implantación de las escalas puede relacionarse con la disminución del uso de fentanilo, metadona y la dosis media acumulada de midazolam. En cambio, no tiene influencia en el porcentaje de uso de midazolam. Debido a que tanto fentanilo como midazolam se administran en la unidad en la misma perfusión, llama la atención que se vea influenciado el porcentaje de uso de fentanilo y no el de midazolam, aunque sí su dosis acumulada. Una posible explicación es el intento por disminuir al máximo la dosis recibida de midazolam para evitar efectos adversos en el neurodesarrollo, de forma que, aunque sí se reciba el fármaco sea a dosis mínima eficaz. En cambio, el fentanilo puede que atraiga menos nuestra atención hacia el intento por disminuir la dosis debido a que, a pesar de que también se ha asociado con posibles efectos deletéreos en el desarrollo de determinadas estructuras cerebrales (128), también hay estudios que defienden su seguridad para el neurodesarrollo (224). Por otro lado, el menor uso de metadona tras la implantación de las escalas de dolor es difícil de justificar sin tener en cuenta que estas escalas también favorecieron en la unidad el uso de otras escalas que, aunque ya estaban implantadas previamente, no se usaban con tanta frecuencia, como es la escala de Finnegan (225) para la valoración de la abstinencia. Este dato no se analizó en el presente estudio y no se muestra. Es posible que, como efecto colateral a la implantación de las escalas de valoración del dolor, también la valoración del síndrome de abstinencia haya mejorado, aunque esta es una impresión subjetiva y los datos no están recogidos en nuestro estudio.

En cambio, el mayor uso de paracetamol se relaciona con una mayor presencia de VMC, pero no con la implantación de las escalas u otras causas de dolor. La administración de paracetamol ante necesidad de VMC, es una práctica extendida en la unidad desde antes de la implantación de las escalas, por lo que este hecho no ha cambiado de forma significativa su uso (182).

La administración de todos los fármacos es mayor ante la presencia de VMC y VAFO de forma independiente, traduciendo mayor uso a mayor gravedad del paciente.

Muy prematuros (28 a 32 semanas de gestación). Consecuencias de la implantación de las escalas de valoración del dolor.

En esta población, aunque parece que la implantación de las escalas aumenta el uso de todos los tratamientos, en realidad se trata de un factor confundidor, ya que es el soporte con VAFO el que aumenta el porcentaje de todos ellos, y también la dosis acumulada de morfina.

En nuestra muestra, la necesidad de VAFO es el mayor factor de riesgo en estos pacientes para el tratamiento con opiáceos, midazolam y paracetamol. En cambio, la VMC aumenta la necesidad de tratamiento con fentanilo, mórfico y midazolam, pero no de metadona o paracetamol.

En los pacientes con una edad gestacional de 28 a 32 semanas la comorbilidad asociada es distinta a aquellos extremadamente prematuros (226), siendo el distrés respiratorio de la prematuridad muy frecuente pero no tanto como la NEC con necesidad de cirugía, la presencia de fugas aéreas que requieran drenajes u otras causas de dolor. Por ello, en ellos la necesidad de VAFO y VMC implican la presencia de un SDR grave que precisa de un tratamiento adecuado de sedoanalgesia.

A pesar de tener significación estadística únicamente en el caso de la morfina, la dosis media de todos los fármacos que se administran en perfusión continua aumentan tras la implantación de las escalas. Además, los intervalos de confianza son muy amplios, por lo que, al igual que sucede en otros estudios (222), la significación de estas diferencias aumentaría con una muestra mayor de pacientes. Esta diferencia es tangible únicamente en los fármacos administrados en perfusión continua, por ser los más susceptibles de beneficiarse del uso de las escalas de dolor, ya que su cumplimentación al menos una vez por turno ayuda a una adaptación continua de la medicación en función del control del dolor el paciente.

Esta población se ve especialmente beneficiada por la implantación de herramientas de valoración del dolor, ya que su prematuridad está asociada intrínsecamente a una menor expresividad comportamental y es necesario tener también en cuenta cambios fisiológicos como respuesta al dolor (227). Las escalas mejoran por ello la valoración y ofrecen una información objetiva. En concreto, la escala PIPP-R utilizada en estos pacientes se ha validado en distintos centros como una herramienta adecuada para esta población (97).

6.3.2 Cardiopatía congénita.

Debido al descenso de los nacimientos por el aumento de interrupciones voluntarias del embarazo asociado al diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas, es difícil comparar las patologías de nuestra muestra de pacientes, durante el período de estudio, con otras descritas en la literatura (228).

El uso de los fármacos es similar al descrito en la literatura. En el postoperatorio, el fentanilo es el fármaco analgésico de primera elección debido a su escasa repercusión en la estabilidad hemodinámica del paciente, incluso en presencia de disfunción miocárdica (229). Para la sedación, el midazolam es el fármaco más utilizado, seguido de la dexmedetomidina, con un uso creciente en los últimos años debido a la neurotoxicidad asociada al uso de benzodiacepinas en el cerebro en desarrollo y por producir menor depresión respiratoria en comparación con las mismas (230).

Tras la implantación de las escalas, no se encuentran diferencias en el porcentaje de uso de fentanilo ni de midazolam, pero sí aumenta la dosis media diaria recibida.

Al introducir la valoración del dolor no se realizaron cambios en la práctica clínica en cuanto a la variedad de los fármacos, por lo que era esperable que los fármacos de primera elección tuvieran un porcentaje similar de prescripción. El uso de escalas ha podido ayudar a la adecuación del tratamiento según las puntuaciones y a un mejor tratamiento del dolor, en otros estudios también se ha demostrado un aumento de las dosis sin aumentar los porcentajes de prescripción tras la introducción de escalas y protocolos para la valoración y el tratamiento del dolor (222).

El cambio de dosis en ambos fármacos, fentanilo y midazolam, aumenta en presencia de VMC, el postoperatorio inmediato y la presencia de drenajes y de forma independiente también por la implantación de las escalas. Las tres causas de dolor suelen estar presentes en el mismo periodo de tiempo, por lo que no podemos afirmar la ausencia de sesgo o de colinealidad de variables, pero sí la utilidad del uso de las escalas para este cambio de dosis recibida en los pacientes. Esta relación nos hace pensar en que, a pesar de que en los primeros días del postoperatorio los pacientes reciben mayor dosis, como era de esperar, la introducción de las escalas la aumenta gracias a su papel en la valoración

continua del paciente. Este hecho puede indicar que el dolor estuviera insuficientemente tratado anteriormente.

En el resto de los fármacos analizados se objetiva tanto un cambio significativo en el porcentaje de uso como en la dosis acumulada que recibe el paciente antes y después del uso de escalas:

- La metadona disminuye tanto su porcentaje de uso como su dosis media tras la implantación de las escalas. Esto es así a pesar de que aumenta en los pacientes de mayor riesgo quirúrgico y también se pauta más en los primeros días postquirúrgicos, probablemente intentando disminuir la dosis de fentanilo. Parece lógico pensar que la metadona tenga mayor uso en los pacientes con más riesgo quirúrgico y a mayor dosis porque estos presenten síndrome de abstinencia con mayor frecuencia, debido a que pueden presentar mayor número de complicaciones en el postoperatorio inmediato que hace que reciban opiáceos durante más tiempo. Otra explicación puede ser que, aunque la metadona es el fármaco de elección para el síndrome de abstinencia a opiáceos (63), en la unidad no se trata de manera rutinaria la abstinencia a benzodiacepinas con medicación intermitente como el lorazepam, por lo que puede que la metadona se utilice de una manera algo menos específica a lo esperado y por ello no se comporte en ese caso de manera paralela al fentanilo.
- El paracetamol aumenta tanto en porcentaje de uso como en dosis acumulada diaria tras la implantación de las escalas, siendo este un factor independiente y significativo, al igual que el periodo postoperatorio inmediato. El riesgo quirúrgico aumenta el porcentaje de uso, pero no la dosis diaria, que sí aumenta ante la presencia de VMC y drenajes. El aumento de la dosis diaria acumulada de paracetamol puede estar condicionado no con el cambio de mg por kilo y por dosis, si no con la frecuencia de administración del fármaco, ya que las dosis medias antes y después del uso de las escalas se relacionan con una pauta de dos y tres administraciones diarias respectivamente. También este aumento puede haberse dado por una mayor concienciación por parte del personal de la necesidad de tratar el dolor neonatal, con un consecuente aumento de prescripción de paracetamol con objetivo de disminuir la dosis necesaria de opiáceos en el

postoperatorio inmediato, como ya se ha demostrado en anteriores estudios (95,231,232). Por el contrario, no podemos descartar sesgos en relación con la colinealidad de las causas del dolor, ya que el postoperatorio inmediato, la VMC y la presencia de drenajes están indudablemente relacionadas y presentes en los primeros días tras la cirugía. Aun así, tanto la VMC como los drenajes también están presentes en los pacientes más allá del séptimo día tras la cirugía (considerado periodo postoperatorio inmediato) cuando presentan complicaciones como el quilotórax, en estas situaciones el uso de las escalas puede haber contribuido al aumento del uso de paracetamol en esta situación de pacientes más graves.

- La clonidina aumenta su uso y dosis media con la implantación de las escalas, pero tras el análisis de regresión se objetiva que ese aumento está en realidad relacionado con los pacientes de mayor riesgo quirúrgico y no con el uso de escalas *per se*. Así mismo, la VMC disminuye su dosis media, ya que es un fármaco que no suele utilizarse en la fase más aguda de la enfermedad por sus características y por disponer únicamente de presentación enteral en la unidad, por lo que no se administra mientras el paciente permanezca a dieta absoluta.
- La dexmedetomidina aumenta su uso y su dosis media en relación con la implantación de las escalas, así como en el postoperatorio inmediato y ante el uso de VMC. Además, su uso, pero no su dosis media, es mayor en caso de presentar drenajes. El análisis de estos datos es tremendamente controvertido, ya que este fármaco se utiliza como coadyuvante de la terapia sedoanalgésica en el caso de dificultades con los fármacos de primera línea, también como estabilizador del ritmo cardíaco en caso de arritmias en el postoperatorio y además a medio plazo sirve como fármaco alternativo al midazolam. Todo ello, junto con diferencia de las muestras entre los periodos pre y post-implantación de las escalas (10 pacientes en periodo piloto y 145 posteriormente) hace difícil la interpretación clínica de los resultados, a pesar de que sean estadísticamente significativos.
- El cloracepato dipotásico disminuye en uso y dosis tras la implantación de las escalas. Aunque en este caso no podemos atribuirlo únicamente a este hecho, si no que coincidió temporalmente con una revisión de la literatura en el servicio,

tras la que se realizó un cambio en la práctica clínica, disminuyendo su administración en neonatos por los pocos estudios realizados en esta población.

- El uso de ketamina aumenta en frecuencia y dosis tras implantación de las escalas y también con la VMC. Los drenajes suponen un aumento en el porcentaje de uso, pero no en la dosis diaria. El uso de este fármaco en la unidad es esporádico, y de nuevo la diferencia en la muestra en los distintos periodos (10 y 78 pacientes respectivamente) hace difícil la interpretación de los datos obtenidos. Es un fármaco que habitualmente se utiliza como medicación intermitente para reforzar la sedación basal o en caso de procedimientos doloroso en pacientes extubados (192) pero en pocas ocasiones se utiliza como perfusión continua. La ketamina se describe en la literatura como una alternativa para el tratamiento del dolor crónico neonatal, aunque su uso no es frecuente, está descrito como fármaco adyuvante o sustitutivo de opioides y benzodiacepinas (197). En nuestra muestra se objetiva un uso compatible con lo descrito, ya que el aumento de uso tras la implantación de las escalas, puede mostrar un reflejo de la concienciación sobre la necesidad de optimizar la sedoanalgesia de los pacientes (222).

6.3.3 Patología respiratoria.

La patología más frecuente en estos pacientes es el síndrome de distrés respiratorio, seguido del síndrome de aspiración meconial. En ellos los fármacos más utilizados son de nuevo opiáceos y benzodiacepinas, seguidos de paracetamol, aunque con frecuencias claramente distintas.

En este caso no podemos estudiar la influencia de las escalas en la prescripción de fármacos ya que no hubo pacientes con este motivo de ingreso recogidos en el periodo piloto.

El diagnóstico de SAM por sí mismo supone un factor de riesgo ante la administración de paracetamol, pero no de fentanilo y midazolam, probablemente en relación con el escaso número de pacientes de la muestra, ya que tanto la ventilación mecánica como la presencia de drenajes es más frecuente en el SAM en comparación con el SDR.

6.3.4 Patología neurológica.

En los pacientes ingresados por EHI el morfíco es el fármaco con mayor uso, debido a la recomendación en la literatura (221) del mismo para favorecer la neuroprotección en sinergia con la hipotermia terapéutica. La dosis media diaria aumenta tras la implantación de las escalas, y aunque no es estadísticamente significativo, puede que la p fuera más pequeña con una muestra mayor de pacientes ($p=0,08$ en nuestra muestra). Sin embargo, en estos pacientes la prescripción de morfina se realiza por protocolo desde antes de que las escalas de evaluación del dolor estuvieran implantadas en la unidad. Este hecho, junto con la difícil evaluación del dolor en pacientes con encefalopatía, puede haber contribuido a un cambio menor que en el resto de las patologías estudiadas.

En este grupo de pacientes se observa por primera vez el fenobarbital como fármaco con una frecuencia de prescripción alta. No es un fármaco que, a pesar de sus propiedades sedantes, se utilice como tal, ya que se trata de la primera elección para el tratamiento de crisis convulsivas, comorbilidad asociada con frecuencia en la EHI moderada-grave (233).

Así mismo, el uso de fármacos intermitentes como el paracetamol o el metamizol como coadyuvantes es muy frecuente.

El fentanilo se prescribe en la mitad de las observaciones en comparación con el morfíco. Se trata de un opiáceo de segunda elección en nuestra unidad para la EHI, que tiende a utilizarse en caso de inestabilidad hemodinámica del paciente (84).

6.3.5 Patología digestiva.

En la patología digestiva el paracetamol es el fármaco más utilizado. En estos pacientes, precisen o no cirugía, el dolor somático es el más frecuente (88) y por ello el paracetamol se prescribe en más de la mitad de las observaciones, muy por detrás del fentanilo, que es segundo fármaco en frecuencia. En el análisis multivariante este hecho cobra especial importancia, pues la prescripción de paracetamol aumenta en el postoperatorio inmediato y ante la presencia de drenajes, probablemente también como un intento de disminuir la dosis de opiáceos como se ha descrito en otros estudios(234) .

La distribución de los pacientes es muy desigual en los periodos, por lo que no se pueden realizar inferencias relacionadas con la implantación de las escalas ya que la muestra es muy pequeña tras el uso de éstas. Sin embargo, la dosis de morfina aumentada tras la implantación parece estar relacionada únicamente con ello y no con una diferencia de las causas de dolor, según los datos extraídos del análisis multivariante.

6.4 Implantación de las escalas y modificación de la práctica clínica.

Podemos considerar que la implantación de las escalas es un éxito en la unidad, ya que la media de cumplimentación por día no difiere de la esperada, de al menos una vez por turno (3 totales al día), objetivo también descrito en la literatura tras la implantación de nuevos protocolos (222). Sin embargo, sí hay menor cumplimentación en el segundo periodo, lo que puede reflejar la necesidad de realizar formación periódica al personal de enfermería, ya que las nuevas incorporaciones al equipo o la mayor carga asistencial en determinados periodos puede influir en ello.

En la mayoría de las valoraciones de dolor mediante las escalas éste está ausente o es leve. Según el análisis estadístico, en los pacientes valorados mediante COMFORT-neo las puntuaciones no varían en función de la presencia de causas de dolor moderado, algo que sí sucede en los pacientes valorados por PIPPR, con puntuaciones más altas en aquellos que tienen causas de dolor moderado. Esta diferencia puede estar relacionada con el tratamiento sedoanalgésico recibido o con la facilidad para el control del dolor en función del tipo de paciente.

Los pacientes con más causas de dolor tienen mayor prescripción de sedoanalgesia que aquellos que no la tienen, pero es difícil saber si esa prescripción es o no adecuada para cada paciente al analizarlo de forma global. Las puntuaciones bajas en las escalas de dolor pueden deberse a ausencia de este o a un buen tratamiento mediante sedoanalgesia que permiten su control. Las referencias en la literatura y nuestra propia experiencia hacen que el mejor control del dolor con la implantación de las escalas sea la opción más factible. Debido al diseño de este estudio, en el que la sensación subjetiva de dolor se infiere como dolor teórico debido a las causas, sabemos que la mayor parte de los pacientes tiene alguna causa de dolor prolongado durante su ingreso, especialmente en perfiles tan específicos como los prematuros y los neonatos con cardiopatía congénita.

Por ello, debido a la alta prevalencia de causas de dolor, las bajas puntuaciones en las escalas están relacionadas con un correcto tratamiento de este. Así mismo, al haber aplicado estas escalas en nuestra práctica clínica y no como un ejercicio puramente observacional, la puntuación alta tanto en COMFORTneo como en PIPP-R eran indicación, tras valoración clínica por los facultativos, de aumento de la sedoanalgesia u otras medidas que mejoraran el confort del paciente.

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.

En este trabajo se describe una amplia muestra de pacientes con múltiples patologías de alta complejidad. Esto hace que la muestra sea muy heterogénea pero que a la vez refleje fielmente la práctica clínica diaria en nuestra unidad.

La primera dificultad viene dada con la definición del dolor prolongado, presente en nuestros pacientes, pero en ocasiones con difícil reconocimiento. En este caso, basándonos en la literatura, hemos realizado una inferencia de las causas de dolor descritas en pacientes pediátricos y adultos y las hemos adaptado a nuestra población. Al realizar esta inferencia asumimos que las causas de dolor en recién nacidos son las mismas o parecidas a aquellas descritas en pacientes pediátricos y adultos. Las características únicas de los neonatos y la imposibilidad de comunicación verbal que nos ayude a definir las experiencias dolorosas en ellos hacen que lo acertado o no de esta decisión sea y vaya a ser desconocido. Sin embargo, el primer paso para el diagnóstico es reconocer el problema y desde ese punto empezar el tratamiento. Por lo que consideramos que, aunque la intensidad de dolor pueda no ser la misma, la inferencia desde las causas de dolor en otras poblaciones pueda ser tan válida como aquella que se realizan desde población animal en periodo neonatal.

La implantación de las escalas en la unidad ha supuesto sin duda un cambio en la práctica clínica, con modificación de las pautas de prescripción variable según el perfil de paciente y el fármaco estudiado. La multitud de escalas existentes y, a su vez, la ausencia de una válida para toda la población neonatal para el dolor prolongado hace que desconozcamos la idoneidad de las escalas implantadas para el objetivo de este trabajo. Es difícil conocer si ha mejorado el dolor de nuestros pacientes, pero, desde luego, sí que ha reforzado su tratamiento, lo que nos permite optimizar la estrategia, ya implantada en la unidad, de evitar todas las pruebas o tratamientos innecesarios y que puedan provocar estrés o dolor. Al igual que en este estudio, en la literatura encontramos ejemplos tanto del aumento como del descenso de la sedoanalgesia tras la implantación de protocolos para el tratamiento del dolor (222,223).

No ha sido objetivo del estudio la modificación de la prescripción de las dosis o del tipo de fármacos ya utilizados en la unidad. De esta forma, la heterogeneidad del tratamiento

sedo-analgésico dependía de las características del propio paciente y de la experiencia y preferencias de los médicos responsables durante el ingreso en UCIN. Esto hace que el análisis estadístico y la formulación de conclusiones firmes sea difícil, pero también conseguimos de esta forma que la implantación de las escalas haya sido la única intervención a lo largo del del estudio, y de esta forma podemos analizar las consecuencias de esta única intervención.

En la práctica clínica diaria nos encontramos con el reto de diferenciar el estrés del dolor. El uso sistematizado de las escalas de valoración por parte de todo el personal facilita este diagnóstico y trata de homogeneizar la práctica clínica con la ayuda de las puntuaciones y de sus impresiones subjetivas, recogidas en la historia clínica.

De todas formas, la farmacopea para el tratamiento del dolor neonatal es siempre objeto de debate, y la ausencia de claras evidencias científicas hace que en ocasiones el tratamiento no sea el óptimo. Son muchos los fármacos utilizados para el tratamiento del dolor, y la literatura describe multitud de dosis, formas de administración y combinaciones entre fármacos lo que hace difícil la comparación de los estudios y la búsqueda del tratamiento óptimo. Los efectos adversos asociados a estos fármacos, cuyo uso es aún más controvertido al hablar de un cerebro en desarrollo, hace que en ocasiones el clínico disminuya su uso, tratando de forma insuficiente el dolor del paciente. Al ser un estudio unicéntrico, esta variabilidad entre profesionales disminuye, aunque hay fármacos que se utilizan en un porcentaje muy bajo de casos y hace que no se puedan extraer conclusiones, como es el caso de la ketamina o el propofol.

En el estudio encontramos la limitación de la falta de una escala de gravedad, por ello hemos tratado de homogeneizar a los pacientes alrededor de su patología. Debido a la alta heterogeneidad entre ellos, las conclusiones más válidas son las extraídas de las muestras de prematuros y neonatos con cardiopatías congénitas, gracias a la mayor muestra de pacientes con estos perfiles atendidos en nuestra unidad.

8. CONCLUSIONES.

Tras el análisis de los resultados obtenidos, podemos concluir:

1. El dolor prolongado es frecuente en el neonato crítico, siendo de intensidad leve en la práctica totalidad de pacientes ingresados y disminuyendo aproximadamente a la mitad al considerar la intensidad moderada. Las causas de este dolor son variadas, pero suelen estar ligadas al soporte vital o a tratamientos necesarios para la mejoría o curación del paciente. En nuestro estudio hemos considerado la presencia de aquellas que por su naturaleza estuvieran presentes durante más de 48-72 horas y sin tener en cuenta el dolor por procedimientos, más estudiado en la literatura. El estudio de los pacientes en función de los perfiles permite conocer las causas más frecuentes de dolor moderado y el tratamiento utilizado.
2. En los pacientes prematuros aquellos con edades gestacionales más extremas (menores a 28 semanas) tienen más probabilidad de recibir midazolam y más cantidad de éste y de fentanilo en relación con la mayor necesidad de VAFO y VMC, con respecto a los aquellos con edades gestacionales comprendidas entre las 28 y las 32 semanas.
3. En los pacientes prematuros extremos, la implantación de las escalas disminuye el uso de fentanilo, metadona y la dosis media diaria de midazolam. En ellos el paracetamol se utiliza con mayor frecuencia ante el diagnóstico de NEC y el uso de VMC. En caso de cirugía, el fentanilo se utiliza frecuentemente en el postoperatorio inmediato. En caso de precisar VMC o VAFO aumenta el tratamiento sedo-analgésico.
4. En los recién nacidos muy prematuros, se utiliza más morfina y en mayor dosis con el soporte respiratorio con VAFO.
5. En los pacientes con cardiopatía congénita que precisan cirugía los fármacos de primera elección son fentanilo y midazolam. Los pacientes con riesgo más elevado en la clasificación RACHS reciben más fármacos y a mayor dosis en relación con las causas de dolor moderado. La implantación de las escalas cambia la prescripción tanto en frecuencia como en dosis de todos los fármacos con un uso mayor del 10%, salvo del fentanilo y el midazolam. Esta modificación puede ser al alza o a la baja de los distintos fármacos, según su perfil de uso. Tras la

implantación de las escalas de dolor aumenta el uso de paracetamol, dexmedetomidina y ketamina, con una disminución de la metadona y el cloracepato dipotásico. El riesgo quirúrgico según la clasificación de RACHS aumenta el uso de sedoanalgesia, pero de nuevo su efecto está más presente sobre los fármacos minoritarios y no sobre fentanilo ni midazolam.

6. Los pacientes ingresados por patología respiratoria reciben con mayor frecuencia fentanilo y midazolam, además de paracetamol, especialmente si la patología es SAM en comparación con SDR. Es necesaria una muestra mayor de pacientes para extraer conclusiones más firmes.
7. En los pacientes ingresados por EHI el morfíico es el fármaco más utilizado. El fenobarbital es un fármaco con amplio uso en relación con la presencia de convulsiones y no como tratamiento sedoanalgésico. El paracetamol y el metamizol se utilizan con frecuencia como fármacos adyuvantes.
8. Los pacientes ingresados por patología digestiva reciben paracetamol como fármaco analgésico principal, especialmente en el postoperatorio inmediato y ante la presencia de drenajes.
9. La implantación de las escalas en la unidad cumple con el objetivo de una determinación por turno, con una media cercana a los 3 valores diarios esperados.

Son necesarios más estudios que ayuden a definir el dolor prolongado en el neonato crítico, así como herramientas útiles para su diagnóstico y que nos permitan mejorar en el tratamiento de este. Mientras tanto, el uso de escalas de valoración del dolor es imprescindible en las unidades de cuidados intensivos neonatales, para mejorar el cuidado de los recién nacidos y cumplir con nuestra obligación ética y moral de que no reciban tratamientos médicos inútiles y que no soporten sufrimientos físicos y morales que puedan evitarse, tal y como indica la Carta Europea de los Derechos del Niño Hospitalizado de 1986.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Eckstein Grunau R. Neonatal Pain in Very Preterm Infants: Long-Term Effects on Brain, Neurodevelopment and Pain Reactivity. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):1–13.
2. Anand KJS, Hickey PR. Pain and Its Effects in the Human Neonate and Fetus. In: *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1987. p. 1321–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198711193172105>
3. Butler NC. The ethical issues involved in the practice of surgery on unanesthetized infants. *AORN J* [Internet]. 1987 Dec;46(6):1136–44. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1016/S0001-2092\(07\)69724-5](http://doi.wiley.com/10.1016/S0001-2092(07)69724-5)
4. MERSKEY H. ON THE DEVELOPMENT OF PAIN. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 1970 Oct;10(3):116–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.1970.h1003006.x>
5. Poland RL. American Academy of Pediatrics: Neonatal anesthesia. *Pediatrics* [Internet]. 1987 Sep;80(3):446. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3627897>
6. Shearer MH. Surgery on the Paralyzed, Unanesthetized Newborn. *Birth*. 1986;13(2):79–79.
7. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Fentanyl in Preterm Infants. A Review. Vol. 56, *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2015. p. 143–8.
8. Gleason, Christine A.; E Juul S. Dolor y estrés del neonato: evaluación y tratamiento. In: *Enfermedades del recién nacido*. 10th ed. Elsevier; 2019. p. 432–45.
9. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: Primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1673–82.
10. McGrath PJ, Craig KD. Developmental and Psychological Factors in Children's

- Pain. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1989 Aug;36(4):823–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395516367232>
11. Schechter NL. The Undertreatment of Pain in Children: An Overview. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1989 Aug;36(4):781–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395516367219>
 12. Slater R. Cortical Pain Responses in Human Infants. *J Neurosci* [Internet]. 2006 Apr 5;26(14):3662–6. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0348-06.2006>
 13. Anand KJS, Eriksson M, Boyle EM, Avila-Alvarez A, Andersen RD, Sarafidis K, et al. Assessment of continuous pain in newborns admitted to NICUs in 18 European countries. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2017 Aug 1;106(8):1248–59.
 14. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural Pain in Newborn Infants: The Influence of Intensity and Development. *Pediatrics* [Internet]. 1999 Jul 1;104(1):e13–e13. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.104.1.e13>
 15. *Pediatría. SV en P y. Consideraciones generales*. In: Panamericana, editor. *Dolor en Pediatría*. 2007. p. 3–17.
 16. Fitzgerald M, Millard C, Macintosh N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* [Internet]. 1988 Feb;331(8580):292. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673688903650>
 17. Humphrey T. Some Correlations between the Appearance of Human Fetal Reflexes and the Development of the Nervous System. In 1964. p. 93–135. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007961230861273X>
 18. Valman HB, Pearson JF. What the fetus feels. *BMJ* [Internet]. 1980 Jan 26;280(6209):233–4. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.280.6209.233>
 19. Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. Pain Sensitivity

- in Prematurely Born Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2003 Nov 1;157(11):1079. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.157.11.1079>
20. Taddio A. Conditioning and Hyperalgesia in Newborns Exposed to Repeated Heel Lances. *JAMA* [Internet]. 2002 Aug 21;288(7):857. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.288.7.857>
 21. Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* [Internet]. 2005 Apr;114(3):444–54. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200504000-00016>
 22. *Pediatría. SV en P y. Dolor en Pediatría.* In *Editorial Médica Panamericana*; 2007. p. 97–9.
 23. Faull JL. The Value of Brain Lipoids as an Index of Brain Development. (*Bull. Neur. Inst. N.Y.*, vol. i, p. 28, Jan. , 1931.) Tilney, F., and Rosett, J. *J Ment Sci* [Internet]. 1933 Oct 19;79(327):794–794. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0368315X00193740/type/journal_article
 24. Anand KJS. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;
 25. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Prior pain induces heightened motor responses during clustered care in preterm infants in the NICU. *Early Hum Dev* [Internet]. 2005 Mar;81(3):293–302. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378204001367>
 26. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* [Internet]. 1996 Nov;98(5):925–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909487>
 27. Fitzgerald M, Beggs S. Book Review: *The Neurobiology of Pain: Developmental Aspects.* *Neurosci* [Internet]. 2001 Jun 29;7(3):246–57. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/107385840100700309>

28. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units [Internet]. Vol. 300, JAMA. 2008. Available from: www.jama.com
29. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016 Feb 1;137(2):e20154271.
30. Fitzgerald M, Millard C, McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain* [Internet]. 1989 Oct;39(1):31–6. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-198910000-00006>
31. Buser JR, Maire J, Riddle A, Gong X, Nguyen T, Nelson K, et al. Arrested preoligodendrocyte maturation contributes to myelination failure in premature infants. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 Jan;71(1):93–109. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22627>
32. Duerden EG, Grunau RE, Guo T, Foong J, Pearson A, Au-Young S, et al. Early Procedural Pain Is Associated with Regionally-Specific Alterations in Thalamic Development in Preterm Neonates. *J Neurosci* [Internet]. 2018 Jan 24;38(4):878–86. Available from: <http://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.0867-17.2017>
33. van Ganzewinkel C, Anand KJS, Kramer BW, Andriessen P. Chronic Pain in the Newborn. *Clin J Pain* [Internet]. 2014 Nov;30(11):970–7. Available from: <http://journals.lww.com/00002508-201411000-00006>
34. Boyle EM, Bradshaw J, Blake KI. Persistent pain in neonates: challenges in assessment without the aid of a clinical tool. *Acta Paediatr* [Internet]. 2018 Jan;107(1):63–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.14081>
35. Anand KJS. Defining pain in newborns: need for a uniform taxonomy? *Acta Paediatr* [Internet]. 2017 Sep;106(9):1438–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.13936>
36. Newnham CA, Inder TE, Milgrom J. Measuring preterm cumulative stressors within the NICU: The neonatal infant stressor scale. *Early Hum Dev* [Internet].

- 2009 Sep;85(9):549–55. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378209000826>
37. Salud. OM de la. Conjunto de documentos sobre el dolor persistente en niños: directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. [Internet]. 2012. Available from:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77943>
38. Fabrizi L, Slater R, Worley A, Meek J, Boyd S, Olhede S, et al. A Shift in Sensory Processing that Enables the Developing Human Brain to Discriminate Touch from Pain. *Curr Biol* [Internet]. 2011 Sep;21(18):1552–8. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982211008852>
39. Anand KJS, Soriano SG. Anesthetic Agents and the Immature Brain: Are These Toxic or Therapeutic? *Anesthesiology* [Internet]. 2004 Aug 1;101(2):527–30. Available from:
<https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/101/2/527/9213/Anesthetic-Agents-and-the-Immature-Brain-Are-These>
40. Friedrichsdorf SJ, Kang TI. The Management of Pain in Children with Life-limiting Illnesses. Vol. 54, *Pediatric Clinics of North America*. 2007. p. 645–72.
41. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 Oct 17;347(oct17 3):f5980–f5980. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.f5980>
42. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Aug 1;169(8):723. Available from:
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.0504>
43. Imbulana DI, Manley BJ, Dawson JA, Davis PG, Owen LS. Nasal injury in preterm infants receiving non-invasive respiratory support: a systematic review. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2018 Jan;103(1):F29–35. Available from:

<https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2017-313418>

44. Tauzin M, Durrmeyer X. Managing neonatal pain in the era of non-invasive respiratory support. Vol. 24, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2019.
45. Klingenberg C, Pettersen M, Hansen EA, Gustavsen LJ, Dahl IA, Leknessund A, et al. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: A randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):134–7.
46. Osman M, Elsharkawy A, Abdel-Hady H. Assessment of pain during application of nasal-continuous positive airway pressure and heated, humidified high-flow nasal cannulae in preterm infants. *J Perinatol* [Internet]. 2015 Apr 27;35(4):263–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/jp2014206>
47. Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child*. 2001;85(1):36–41.
48. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: Development and Initial Validation. *Clin J Pain* [Internet]. 1996 Mar;12(1):13–22. Available from: <http://journals.lww.com/00002508-199603000-00004>
49. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): Results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):796–812.
50. Longrois D, Conti G, Mantz J, Faltlhauser A, Aantaa R, Tonner P. Sedation in non-invasive ventilation: do we know what to do (and why)? *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2014 Dec 4;9(1):56. Available from: <https://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-6958-9-56>
51. Venkatraman R, Hungerford JL, Hall MW, Moore-Clingenpeel M, Tobias JD. Dexmedetomidine for Sedation During Noninvasive Ventilation in Pediatric Patients*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017 Sep;18(9):831–7. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-201709000-00002>

52. Lor Y-C, Shih P-C, Chen H-H, Liu S-J, Chao H-C, Hwang L-C, et al. The application of lidocaine to alleviate the discomfort of nasogastric tube insertion. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Feb;97(5):e9746. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201802020-00020>
53. Chen S, Zhang Q, Xie RH, Wen SW, Harrison D. What is the Best Pain Management During Gastric Tube Insertion for Infants Aged 0–12 months: A Systematic Review. *J Pediatr Nurs* [Internet]. 2017;34:78–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2016.12.015>
54. Davis AM, Bruce AS, Mangiaracina C, Schulz T, Hyman P. Moving From Tube to Oral Feeding in Medically Fragile Nonverbal Toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2009 Aug;49(2):233–6. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-200908000-00013>
55. Tauzin-Fin P, Stecken L, Sztark F. Inconfort lié à la sonde vésicale en période postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(7–8):605–8.
56. Agarwal A, Raza M, Singhal V, Dhiraaj S, Kapoor R, Srivastava A, et al. The Efficacy of Tolterodine for Prevention of Catheter-Related Bladder Discomfort: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Anesth Analg* [Internet]. 2005 Oct;101(4):1065–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-200510000-00026>
57. Agarwal A, Gupta D, Kumar M, Dhiraaj S, Tandon M, Singh PK. Ketamine for treatment of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo controlled and double blind study. *Br J Anaesth* [Internet]. 2006 May;96(5):587–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217350614>
58. Agarwal A, Dhiraaj S, Pawar S, Kapoor R, Gupta D, Singh PK. An Evaluation of the Efficacy of Gabapentin for Prevention of Catheter-Related Bladder Discomfort: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Anesth Analg* [Internet]. 2007 Nov;105(5):1454–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-200711000-00046>

59. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology* [Internet]. 2019;115(4):432–50. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/499361>
60. Wheeler CR, Smallwood CD. 2019 Year in Review: Neonatal Respiratory Support. *Respir Care* [Internet]. 2020 May;65(5):693–704. Available from: <http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.07720>
61. Hall RW, Boyle E, Young T. Do Ventilated Neonates Require Pain Management? *Semin Perinatol* [Internet]. 2007;31(5):289–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.002>
62. Fink RM, Makic MBF, Poteet AW, Oman KS. The Ventilated Patient’s Experience. *Dimens Crit Care Nurs* [Internet]. 2015;34(5):301–8. Available from: <http://journals.lww.com/00003465-201509000-00011>
63. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol* [Internet]. 2021;41(3):383–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-00878-7>
64. Zimmerman KO, Smith PB, Benjamin DK, Laughon M, Clark R, Traube C, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis during Mechanical Ventilation of Premature Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2017;180:99-104.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.001>
65. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. Vol. 108, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2019. 208–217 p.
66. Anand KJS, Clark AE, Willson DF, Berger J, Meert KL, Zimmerman JJ, et al. Opioid analgesia in mechanically ventilated children: Results from the multicenter measuring opioid tolerance induced by fentanyl study*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jan;14(1):27–36.
67. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of

- fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr* [Internet]. 1999 Feb;134(2):144–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347699704075>
68. Soll RF. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Neonatology*. 2012;103(1):7–9.
 69. Sessler CN. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade for high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Mar;33(Supplement):S209–16. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-200503001-00016>
 70. Akuma AO, Jordan S. Pain management in neonates: a survey of nurses and doctors. *J Adv Nurs* [Internet]. 2012 Jun;68(6):1288–301. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2648.2011.05837.x>
 71. Allibone L. Nursing management of chest drains. *Nurs Stand* [Internet]. 2003 Feb 12;17(22):45–54. Available from: <http://rcnpublishing.com/doi/abs/10.7748/ns2003.02.17.22.45.c3346>
 72. Rosen DA, Morris JL, Rosen KR, Valenzuela RC, Vidulich MG, Steelman RJ, et al. Analgesia for Pediatric Thoracostomy Tube Removal. *Anesth Analg* [Internet]. 2000 May;90(5):1025–8. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-200005000-00005>
 73. Bruce EA, Howard RF, Franck LS. Chest drain removal pain and its management: A literature review. *J Clin Nurs*. 2006;15(2):145–54.
 74. Henry MC., Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* [Internet]. 2004 Jun;28(3):221–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000504000278>
 75. Noerr B. Current Controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2003 Jun;3(3):107–20. Available from: <https://journals.lww.com/00149525-200306010-00003>
 76. Mauck WD, Warner DO. *Pain in Infants, Children, and Adolescents*, 2nd Edition.

- Anesthesiology [Internet]. 2004 Mar 1;100(3):758–758. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/100/3/758/7180/Pain-in-Infants-Children-and-Adolescents-2nd>
77. Meesters NJ, Van Dijk M, Knibbe CAJ, Keyzer-Dekker CMG, Tibboel D, Simons SHP. Infants Operated on for Necrotizing Enterocolitis: Towards Evidence-Based Pain Guidelines. *Neonatology*. 2016;110(3):190–7.
 78. García-Álix A. Coma. In: *Evaluación neurológica del recién nacido*. First. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2010. p. 975–1027.
 79. Wassink G, Lear CA, Gunn KC, Dean JM, Bennet L, Gunn AJ. Analgesics, sedatives, anticonvulsant drugs, and the cooled brain. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015;20(2):109–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2014.10.003>
 80. Gunn AJ, Battin M. Hypothermic Centralization: New Use for Old Knowledge? *Pediatrics* [Internet]. 2000 Jul 1;106(1):133–4. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.106.1.133>
 81. Thoresen M, Satas S, LØberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*. 2001;50(3):405–11.
 82. Davidson JO, Fraser M, Naylor AS, Roelfsema V, Gunn AJ, Bennet L. Effect of Cerebral Hypothermia on Cortisol and Adrenocorticotrophic Hormone Responses after Umbilical Cord Occlusion in Preterm Fetal Sheep. *Pediatr Res* [Internet]. 2008 Jan;63(1):51–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e31815b8eb4>
 83. Warlow T, Hain R. ‘Total Pain’ in Children with Severe Neurological Impairment. *Children* [Internet]. 2018 Jan 18;5(1):13. Available from: <http://www.mdpi.com/2227-9067/5/1/13>
 84. Lago P, Spada C, Lugli L, Garetti E, Pirelli A, Savant Levet P, et al. Pain management during therapeutic hypothermia in newborn infants with hypoxic-

- ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(3):628–9.
85. Montaldo P, Vakharia A, Ivain P, Mendoza J, Oliveira V, Markati T, et al. Pre-emptive opioid sedation during therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(1):F108–9.
 86. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):64–76.
 87. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. Leggas M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 14;14(2):e0211910. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211910>
 88. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative Pain Control. *Surg Clin North Am*. 2015;95(2):301–18.
 89. Lerman J. Pediatric anesthesia. *Clin Anesth Seventh Ed*. 2013;22(July).
 90. McNair C, Ballantyne M, Dionne K, Stephens D, Stevens B. Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(6):537–41.
 91. Reinoso-Barbero F, Sanabria F, Jiménez E, RE. Epidemiología, evaluación y características propias del dolor infantil. In: *Medicina del dolor Perspectiva internacional*. 1st ed. Elsevier; 2015.
 92. Giordano V, Edobor J, Deindl P, Wildner B, Goeral K, Steinbauer P, et al. Pain and Sedation Scales for Neonatal and Pediatric Patients in a Preverbal Stage of Development. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2019 Dec 1;173(12):1186. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2753037>
 93. Kanwaljeet A, Anand JS. Assessment of neonatal pain. 2019;
 94. Maxwell LG, Fraga M V., Malavolta CP. Assessment of Pain in the Newborn. *Clin Perinatol* [Internet]. 2019 Dec;46(4):693–707. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510819300934>

95. Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. Vol. 41, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2014. p. 895–924.
96. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). Clin J Pain [Internet]. 2014 Mar;30(3):238–43. Available from: <https://journals.lww.com/00002508-201403000-00008>
97. Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, et al. Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). Early Hum Dev. 2014 Apr;90(4):189–93.
98. Kahraman A, Başbakkal Z, Yalaz M, Sözmen EY. The effect of nesting positions on pain, stress and comfort during heel lance in premature infants. Pediatr Neonatol. 2018 Aug 1;59(4):352–9.
99. Van Dijk M, Roofthoof DWE, Anand KJS, Guldmond F, De Graaf J, Simons S, et al. Taking Up the Challenge of Measuring Prolonged Pain in (Premature) Neonates The COMFORTneo Scale Seems Promising [Internet]. 2009. Available from: www.clinicalpain.com
100. Abou Elella R, Adalaty H, Koay YN, Mokrusova P, Theresa M, Male B, et al. The efficacy of the COMFORT score and pain management protocol in ventilated pediatric patients following cardiac surgery. Int J Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2015 Sep;2(3–4):123–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235264671500109X>
101. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. J Perinatol [Internet]. 2008 Jan 25;28(1):55–60. Available from: <http://www.nature.com/articles/7211861>
102. Ancora G, Mastrocola M, Bagnara C, Zola D, Pierantoni L, Rossi G, et al. Influence of gestational age on the EDIN score: an observational study. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2008 Oct 6;94(1):F35–8. Available from:

<https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2007.133777>

103. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Pediatr Anesth* [Internet]. 1995 Jan;5(1):53–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1460-9592.1995.tb00242.x>
104. Popowicz H, Kwiecień-Jaguś K, Olszewska J, Mędrzycka-Dąbrowska WA. Pain scales in neonates receiving mechanical ventilation in neonatal intensive care units – systematic review. *J Pain Res*. 2020;13:1883–97.
105. Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Dec 2;2017(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006275.pub3>
106. Cong X, Cusson RM, Walsh S, Hussain N, Ludington-Hoe SM, Zhang D. Effects of Skin-to-Skin Contact on Autonomic Pain Responses in Preterm Infants. *J Pain* [Internet]. 2012 Jul;13(7):636–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590012005251>
107. Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. In: Johnston C, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008435.pub2>
108. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Dec 12; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004950.pub3>
109. Fallah R, Naserzadeh N, Ferdosian F, Binesh F. Comparison of effect of kangaroo mother care, breastfeeding and swaddling on Bacillus Calmette-Guerin vaccination pain score in healthy term neonates by a clinical trial. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017 May 19;30(10):1147–50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1205030>

110. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2015 Sep 22;187(13):975–82. Available from: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.150391>
111. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
112. Taddio A, Yiu A, Smith RW, Katz J, McNair C, Shah V. Variability in Clinical Practice Guidelines for Sweetening Agents in Newborn Infants Undergoing Painful Procedures. *Clin J Pain* [Internet]. 2009 Feb;25(2):153–5. Available from: <https://journals.lww.com/00002508-200902000-00012>
113. Bucsea O, Pillai Riddell R. Non-pharmacological pain management in the neonatal intensive care unit: Managing neonatal pain without drugs. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019 Aug;24(4):101017. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X19300472>
114. Valdivielso Serna A. [Acute pain, analgesia and sedation in children (IIIa): pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic opioids]. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1998 Apr;48(4):429–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629808>
115. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2019;44(5):591–609. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00552-0>
116. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Sep 18;349(12):1157–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra035092>
117. Taddio A. Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin*

- Perinatol [Internet]. 2002 Sep;29(3):493–509. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510802000179>
118. Darnall RA. The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2010 Oct;173(3):201–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569904810001291>
119. Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Mar 17; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013732.pub2>
120. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJS. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1494–500.
121. Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, Green G, Monk V, Bell JL, et al. Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Dec;392(10164):2595–605. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618318130>
122. Bouwmeester NJ, Hop WCJ, van Dijk M, Anand KJS, van den Anker JN, Tibboel D. Postoperative pain in the neonate: age-related differences in morphine requirements and metabolism. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003 Nov 25;29(11):2009–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-003-1899-4>
123. Valkenburg AJ, van den Bosch GE, de Graaf J, van Lingen RA, Weisglas-Kuperus N, van Rosmalen J, et al. Long-Term Effects of Neonatal Morphine Infusion on Pain Sensitivity: Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *J Pain* [Internet]. 2015 Sep;16(9):926–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015007221>
124. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SHP, Anand KJS, Duivenvoorden HJ,

- Weisglas-Kuperus N, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: Five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain* [Internet]. 2011 Jun;152(6):1391–7. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201106000-00027>
125. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J Pediatr* [Internet]. 2000 Jun;136(6):767–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347600988371>
 126. Völler S, Flint RB, Andriessen P, Allegaert K, Zimmermann LJI, Liem KD, et al. Rapidly maturing fentanyl clearance in preterm neonates. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2019 Nov;104(6):F598–603. Available from: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2018-315920>
 127. Abiramalatha T, Mathew SK, Mathew BS, Shabeer MP, Arulappan G, Kumar M, et al. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of fentanyl for analgesia and sedation in neonates: An open-label randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul 1;104(4):F433–9.
 128. McPherson C, Haslam M, Pineda R, Rogers C, Neil JJ, Inder TE. Brain Injury and Development in Preterm Infants Exposed to Fentanyl. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2015 Dec 14;49(12):1291–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028015606732>
 129. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. *Pain* [Internet]. 2017 May 4;158(5):840–5. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-201705000-00011>
 130. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. 2013;163(3).
 131. Qiu J, Zhao L, Yang Y, Zhang J han, Feng Y, Cheng R. Effects of fentanyl for pain

- control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(22):3734–40.
132. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2005;19(4):13–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431829>
 133. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc L-J, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2012 Jun;134(3):366–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725812000599>
 134. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual Variability of the Clinical Pharmacokinetics of Methadone. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2002;41(14):1153–93. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200241140-00003>
 135. Brown MS, Hayes MJ, Thornton LM. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: A prospective randomized clinical trial. *J Perinatol* [Internet]. 2015 Apr 30;35(4):278–83. Available from: <http://www.nature.com/articles/jp2014194>
 136. ANAND KJS, ARNOLD JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med* [Internet]. 1994 Feb;22(2):334–42. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-199402000-00027>
 137. Shir Y, Shenkman Z, Shavelson V, Davidson EM, Rosen G. Oral Methadone for the Treatment of Severe Pain in Hospitalized Children: A Report of Five Cases. *Clin J Pain* [Internet]. 1998 Dec;14(4):350–3. Available from: <http://journals.lww.com/00002508-199812000-00013>
 138. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the Treatment of Pain in Children. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Oct 3;347(14):1094–103. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra012626>
 139. Galinkin J, Koh JL. Recognition and Management of Iatrogenically Induced Opioid Dependence and Withdrawal in Children. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Jan

- 30;133(1):152–5. Available from:
<http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2013-3398>
140. Hebebrand J, Hofmann D, Reichelt R, Schnarr S, Knapp M, Propping P, et al. Early ontogeny of the central benzodiazepine receptor in human embryos and fetuses. *Life Sci* [Internet]. 1988 Jan;43(25):2127–36. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0024320588903633>
141. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jan 31; Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002052.pub3>
142. Michel J, Hofbeck M, Peper A-K, Kumpf M, Neunhoeffler F. Evaluation of an updated sedation protocol to reduce benzodiazepines in a pediatric intensive care unit. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 Jan 2;36(1):1–6. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2019.1663689>
143. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of Analgesic and Sedative Drugs in the NICU: Integrating Clinical Trials and Laboratory Data. *Pediatr Res* [Internet]. 2010 Feb;67(2):117–27. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e3181c8eef3>
144. van Alfen-van der Velden AAEM, Hopman JCW, Klaessens JHGM, Feuth T, Sengers RCA, Liem KD. Effects of Midazolam and Morphine on Cerebral Oxygenation and Hemodynamics in Ventilated Premature Infants. *Neonatology* [Internet]. 2006;90(3):197–202. Available from:
<https://www.karger.com/Article/FullText/93489>
145. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 9;376(10):905–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1700196>
146. Pellier I, Monrigal JP, Le Moine P, Rod B, Riolland X, Granry JC. Use of intravenous ketamine-midazolam association for pain procedures in children with cancer. A prospective study. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 1999;9(1):61–8.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10712717>

147. Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P, Lenclen R, Magny J-F, Betremieux P, et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1994 Dec;56(6):615–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.1994.186>
148. Anand KJS, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, Vasa R. Analgesia and Sedation in Preterm Neonates Who Require Ventilatory Support. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 1999 Apr 1;153(4). Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.153.4.331>
149. Liu J-Y, Guo F, Wu H-L, Wang Y, Liu J-S. Midazolam anesthesia protects neuronal cells from oxidative stress-induced death via activation of the JNK-ERK pathway. *Mol Med Rep* [Internet]. 2017 Jan;15(1):169–79. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2016.6031>
150. Okan MA, Büyükkayhan D, Karatekin G. The Effect of Midazolam on Oxidative Stress and Apoptosis in Preterm Infants. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 2020 Jan 31;1–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15513815.2020.1721627>
151. Puia-Dumitrescu M, Comstock BA, Li S, Heagerty PJ, Perez KM, Law JB, et al. Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Jul 7;4(7):e2115998. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2781683>
152. *Pediatría*. C de M de la AE de. Cloracepato dipotásico. *Pediamecum* [Internet]. 2015; Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/clorazepato-dipotasio>.
153. Buck ML. Dexmedetomidine Use in Pediatric Intensive Care and Procedural Sedation. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Jan 1;15(1):17–29. Available from: <https://meridian.allenpress.com/jppt/article/15/1/17/197630/Dexmedetomidine->

154. Zhang Y, Kimelberg H. Neuroprotection by Alpha 2-Adrenergic Agonists in Cerebral Ischemia. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2005 Oct 1;3(4):317–23. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-159X&volume=3&issue=4&spage=317>
155. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. *Baylor Univ Med Cent Proc* [Internet]. 2001 Jan 11;14(1):13–21. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08998280.2001.11927725>
156. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, MA D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2009 Dec 14;54(6):710–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-6576.2009.02177.x>
157. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A Phase II/III, Multicenter, Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Dexmedetomidine in Preterm and Term Neonates. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Feb;164(2):276-282.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347613012304>
158. Czaja AS, Zimmerman JJ. The use of dexmedetomidine in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2009 May;10(3):381–6. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-200905000-00018>
159. Whalen LD, Di Gennaro JL, Irby GA, Yanay O, Zimmerman JJ. Long-Term Dexmedetomidine Use and Safety Profile Among Critically Ill Children and Neonates*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2014 Oct;15(8):706–14. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-201410000-00003>
160. Chrysostomou C, De Toledo JS, Avolio T, Motta M V., Berry D, Morell VO, et al. Dexmedetomidine use in a pediatric cardiac intensive care unit: Can we use it

- in infants after cardiac surgery? *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2009 Nov;10(6):654–60. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-200911000-00006>
161. Walker J, MacCallum M, Fischer C, Kopcha R, Saylor R, McCall J. Sedation Using Dexmedetomidine in Pediatric Burn Patients. *J Burn Care Res* [Internet]. 2006 Mar;27(2):206–10. Available from: <https://academic.oup.com/jbcr/article/27/2/206-210/4605371>
 162. Hosokawa K, Shime N, Kato Y, Taniguchi A, Maeda Y, Miyazaki T, et al. Dexmedetomidine sedation in children after cardiac surgery*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2010 Jan;11(1):39–43. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-201001000-00008>
 163. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of Dexmedetomidine Dosing and Safety in Neonates and Infants. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Apr 1;20(2):112–8. Available from: <https://meridian.allenpress.com/jppt/article/20/2/112/81862/Characterization-of-Dexmedetomidine-Dosing-and>
 164. Sheng Y, Standing JF. Pharmacokinetic Reason for Negative Results of Clonidine Sedation in Long-Term-Ventilated Neonates and Infants. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jan;16(1):92–3. Available from: <http://journals.lww.com/00130478-201501000-00019>
 165. POTTS AL, LARSSON P, EKSBORG S, WARMAN G, LÖNNQVIST P-A, ANDERSON BJ. Clonidine disposition in children; a population analysis. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2007 Oct;17(10):924–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9592.2007.02251.x>
 166. Arenas-López S, Riphagen S, Tibby SM, Durward A, Tomlin S, Davies G, et al. Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 Aug 10;30(8):1625–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-004-2319-0>
 167. Capino AC, Miller JL, Johnson PN. Clonidine for Sedation and Analgesia and

- Withdrawal in Critically Ill Infants and Children. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. 2016 Dec;36(12):1290–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.1850>
168. Romantsik O, Calevo MG, Norman E, Bruschetti M. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
 169. Hünseler C, Balling G, Röhlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, et al. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):511–22.
 170. Wang JG, Belley-Coté E, Burry L, Duffett M, Karachi T, Perri D, et al. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 2017 Dec 25;21(1):75. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1610-8>
 171. Pohl-Schickinger A, Lemmer J, Hübler M, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Berger F, et al. Intravenous clonidine infusion in infants after cardiovascular surgery. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2008 Jan 22;18(3):217–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9592.2008.02413.x>
 172. Glaess SS, Attridge RL, Christina Gutierrez G. Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2020 Mar 24;77(7):515–22. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/77/7/515/5747955>
 173. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Chlorpromazine: Drug information. UpToDate. 2021.
 174. Nielsen HC, Wiriyathian S, Rosenfeld R, Leveno K, Garriott JC. Chlorpromazine excretion by the neonate following chronic in utero exposure. *Pediatr Pharmacol (New York)* [Internet]. 1983;3(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6646875>
 175. Neonatal drug withdrawal. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics* [Internet]. 1998 Jun;101(6):1079–88. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9614425>

176. Mazurier E, Cambonie G, Barbotte E, Grare A, Pinzani V, Picaud J. Comparison of chlorpromazine versus morphine hydrochloride for treatment of neonatal abstinence syndrome. *Acta Pdiatrica* [Internet]. 2008 Jul;???-??? Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2008.00918.x>
177. Zimmermann U, Rudin C, Duò A, Held L, Bucher HU. Treatment of opioid withdrawal in neonates with morphine, phenobarbital, or chlorpromazine: a randomized double-blind trial. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020 Jan 6;179(1):141–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-019-03486-6>
178. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2008 Oct;18(10):915–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x>
179. Wilson-Smith EM, Morton NS. Survey of i.v. paracetamol (acetaminophen) use in neonates and infants under 1 year of age by UK anesthetists. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2009 Apr;19(4):329–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9592.2009.02947.x>
180. Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM, et al. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008 Oct;101(4):523–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217341673>
181. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jan 27; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011219.pub4>
182. Härmä A, Aikio O, Hallman M, Saarela T. Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants. *J Pediatr* [Internet]. 2016 Jan;168:36–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347615008598>
183. Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MMJ, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, et al. Effect of Intravenous Paracetamol on Postoperative

- Morphine Requirements in Neonates and Infants Undergoing Major Noncardiac Surgery. *JAMA* [Internet]. 2013 Jan 9;309(2):149. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.148050>
184. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Heal* [Internet]. 2013 Dec 9;12(1):41. Available from: <http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-12-41>
 185. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJPM, de Wildt SN. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. Thomas M, editor. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2017 Dec;27(12):1193–201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.13257>
 186. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2012 Jan;20(1):101–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968089611009643>
 187. Bueno M, Kimura AF, Pimenta CA de M. Pharmacological analgesia in neonates undergoing cardiac surgery. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2008 Aug;16(4):727–32. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692008000400012&lng=en&tlng=en
 188. Witschi L, Reist L, Stammschulte T, Erlenwein J, Becke K, Stamer U. Perioperative Anwendung von Metamizol und anderen Nichtopioidanalgetika bei Kindern. *Anaesthesist* [Internet]. 2019 Mar 24;68(3):152–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00101-018-0532-4>
 189. Ibañez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J-R. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2005 Jan 3;60(11):821–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-004-0836-y>
 190. Messerer B, Grögl G, Stromer W, Jaksch W. Perioperative systemische Schmerztherapie bei Kindern. *Der Schmerz* [Internet]. 2014 Feb 20;28(1):43–64.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00482-013-1384-0>

191. Sümpelmann R, Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkühler K, et al. Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. *Eur J Pediatr Surg* [Internet]. 2017 Jun 5;27(03):269–73. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1587332>
192. Bhutta AT. Ketamine: A Controversial Drug for Neonates. *Semin Perinatol* [Internet]. 2007 Oct;31(5):303–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0146000507000729>
193. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2011 May;57(5):449–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064410018275>
194. Dong C, Anand KJS. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett* [Internet]. 2013 Jun;220(1):53–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427413001446>
195. Anand KJS, Garg S, Rovnaghi CR, Narsinghani U, Bhutta AT, Hall RW. Ketamine Reduces the Cell Death Following Inflammatory Pain in Newborn Rat Brain. *Pediatr Res* [Internet]. 2007 Sep;62(3):283–90. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/PDR.0b013e3180986d2f>
196. Davidson A, Flick RP. Neurodevelopmental Implications of the Use of Sedation and Analgesia in Neonates. *Clin Perinatol* [Internet]. 2013 Sep;40(3):559–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009551081300064X>
197. Carter BS, Brunkhorst J. Neonatal pain management. *Semin Perinatol* [Internet]. 2017;41(2):111–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2016.11.001>
198. de Kort EHM, Prins SA, Reiss IKM, Willemsen SP, Andriessen P, van Weissenbruch MM, et al. Propofol for endotracheal intubation in neonates: a dose-finding trial. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2020 Sep;105(5):489–95. Available from: <https://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2019->

199. Kort EHM, Twisk JWR, t Verlaat EPG, Reiss IKM, Simons SHP, Weissenbruch MM. Propofol in neonates causes a dose-dependent profound and protracted decrease in blood pressure. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 Dec 20;109(12):2539–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15282>
200. Morse J, Hannam JA, Cortinez LI, Allegaert K, Anderson BJ. A manual propofol infusion regimen for neonates and infants. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2019 Sep 12;29(9):907–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.13706>
201. Arnold J, Truog R, Scavone J, Fenton T. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* [Internet]. 1991 Oct;119(4):639–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347605824199>
202. McPherson ML. Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2020 Mar;9(2):537–41. Available from: <http://apm.amegroups.com/article/view/38250/29318>
203. Fine PG, Portenoy RK. Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2009 Sep;38(3):418–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392409006290>
204. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatría* [Internet]. 2013 Jul;79(1):51.e1-51.e11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403312004869>
205. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* [Internet]. 2012 Jun;379(9832):2162–72. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612608204>

206. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2002 Jan;123(1):110–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522302909451>
207. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* [Internet]. 32(4):260–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13083014>
208. Neu J. NECROTIZING ENTEROCOLITIS. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1996 Apr;43(2):409–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395505704132>
209. Parikh JM, Amolenda P, Rutledge J, Szabova A, Chidambaran V. An update on the safety of prescribing opioids in pediatrics. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2019 Feb 1;18(2):127–43. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2019.1571037>
210. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, Oberlander T, Weinberg J, Solimano A, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain* [Internet]. 2005 Feb;113(3):293–300. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200502000-00008>
211. Stevens B. Revisions to the IASP definition of pain—What does this mean for children? *Paediatr Neonatal Pain* [Internet]. 2021 Sep 27;3(3):101–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pne2.12047>
212. Haidari ES, Lee HC, Illuzzi JL, Phibbs CS, Lin H, Xu X. Hospital variation in admissions to neonatal intensive care units by diagnosis severity and category. *J Perinatol* [Internet]. 2021 Mar 14;41(3):468–77. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41372-020-00775-z>
213. Edwards EM, Horbar JD. Variation in Use by NICU Types in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Nov 1;142(5). Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/142/5/e20180457/81654/Variation->

in-Use-by-NICU-Types-in-the-United

214. Ziegler KA, Paul DA, Hoffman M, Locke R. Variation in NICU Admission Rates Without Identifiable Cause. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2016 May 1;6(5):255–60. Available from: <https://publications.aap.org/hospitalpediatrics/article/6/5/255/26340/Variation-in-NICU-Admission-Rates-Without>
215. Lyman B, Kemper C, Northington L, Yaworski JA, Wilder K, Moore C, et al. Use of Temporary Enteral Access Devices in Hospitalized Neonatal and Pediatric Patients in the United States. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2016 May 7;40(4):574–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607114567712>
216. Kilic A, Okulu E, Kocabas BA, Alan S, Cakir U, Yildiz D, et al. Health care-associated infection surveillance: A prospective study of a tertiary neonatal intensive care unit. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2019 Mar 31;13(03):181–7. Available from: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/10688>
217. Shi Y, Muniraman H, Biniwale M, Ramanathan R. A Review on Non-invasive Respiratory Support for Management of Respiratory Distress in Extremely Preterm Infants. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 May 28;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00270/full>
218. Debillon T, Tourneux P, Guellec I, Jarreau P-H, Flamant C. Respiratory distress management in moderate and late preterm infants: The NEOBS Study. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 2021 Jul;28(5):392–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X21000609>
219. Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical Ventilation of the Premature Neonate. *Respir Care* [Internet]. 2011 Sep 1;56(9):1298–313. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01429>
220. Sánchez Luna M, Martin SC, Gómez-de-Orgaz CS. Human milk bank and personalized nutrition in the NICU: a narrative review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021 May 27;180(5):1327–33. Available from:

<http://link.springer.com/10.1007/s00431-020-03887-y>

221. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jan 31; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003311.pub3>
222. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, Werther T, Czaba C, Giordano V, et al. Successful Implementation of a Neonatal Pain and Sedation Protocol at 2 NICUs. *Pediatrics* [Internet]. 2013 Jul 1;132(1):e211–8. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/132/1/e211/31321/Successful-Implementation-of-a-Neonatal-Pain-and>
223. Stetson RC, Smith BN, Sanders NL, Misgen MA, Ferrie LJ, Schuning VS, et al. Reducing Opioid Exposure in a Level IV Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Qual Saf*. 2020;5(4):e312.
224. Lammers EM, Johnson PN, Ernst KD, Hagemann TM, Lawrence SM, Williams PK, et al. Association of Fentanyl With Neurodevelopmental Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2014 Mar 5;48(3):335–42. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028013514026>
225. Finnegan LP, Connaughton JF, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* [Internet]. 1975;2(1–2):141–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1163358>
226. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Sep 1;126(3):443–56. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/126/3/443/66128/Neonatal-Outcomes-of-Extremely-Preterm-Infants>
227. Gibbins S, Stevens B, McGrath PJ, Yamada J, Beyene J, Breau L, et al. Comparison of pain responses in infants of different gestational ages. *Neonatology*. 2008;93(1):10–8.
228. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder

- BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011 Jan 2;8(1):50–60. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrcardio.2010.166>
229. Hammer GB, Golianu B. Opioid Analgesia in Neonates Following Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2007 Mar 17;11(1):47–58. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1089253206297480>
230. Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, Srinivasan V, Stormorken A, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2022 Feb 3;23(2):e74–110. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PCC.0000000000002873>
231. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child* [Internet]. 2011 Jun;96(6):573–4. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.2011.211060>
232. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. Lonnqvist P-A, editor. *Pediatr Anesth* [Internet]. 2013 Jun;23(6):475–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.12163>
233. El-Dib M, Soul JS. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017 Oct;22(5):321–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X17300732>
234. Grabski DF, Vavolizza RD, Lepore S, Levin D, Rasmussen SK, Swanson JR, et al. A Quality Improvement Intervention to Reduce Postoperative Opiate Use in Neonates. *Pediatrics*. 2020;146(6).

10. ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*.

ECMO: oxigenación mediante membrana extracorpórea.

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica.

FC: Frecuencia cardíaca.

FDA: Food and Drug Administration.

NEC: Enterocolitis necrotizante.

NMDA: N-metil-D-aspartato.

OAF: oxigenoterapia de alto flujo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PIPP-R: Premature Infant Pain Profile – Revised.

PSV: *pressure support ventilation*

SAM: síndrome de aspiración meconial.

SDR: síndrome de distrés respiratorio.

SIMV: *Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation*

SNC: Sistema nervioso central.

SNG: sonda nasogástrica.

SV: sonda vesical.

TA: tensión arterial.

TEA: trastorno del espectro autista.

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

VMC: ventilación mecánica convencional.

VMI: ventilación mecánica invasiva.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

11. ANEXOS

11.1 Consentimiento informado

Hoja de información y consentimiento informado para los padres o representantes legales

Estudio: PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR PERSISTENTE EN EL NEONATO CRÍTICO.

Código del protocolo: SUBAG-DolorNeo. Versión 1.1.

Fecha 13 noviembre 2019

Investigador principal: Ana Gutiérrez Vélez e Itziar Marsinyach Ros.

Centro: Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón

Apreciados padres:

El dolor se define como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita como si la hubiera”. El tratamiento y prevención del dolor neonatal, es una prioridad en unidades neonatales. Supone beneficios para prevenir el deterioro de los pacientes y es una obligación desde el punto de vista ético y moral.

Las características de los recién nacidos hacen que el dolor sea difícil de valorar, pero en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) la frecuencia con la que los pacientes se ven sometidos a procedimientos dolorosos es alta. Por ello, es necesario que los profesionales sanitarios tengamos en cuenta las posibles causas de dolor para identificarlo precozmente y tratarlo de la manera más adecuada. Según el conocimiento que tenemos del dolor en la población adulta, sabemos que cada tipo de dolor se trata de una forma.

El motivo por el que realizamos este estudio es para contabilizar las causas de dolor prolongado de los recién nacidos ingresados, conocer el tratamiento dirigido para este tipo de dolor y para establecer qué escalas diarias de medida del dolor son las óptimas.

Objetivo del estudio: Descripción de la frecuencia y de las posibles causas de dolor prolongado en función de la patología de base y el tratamiento de pacientes ingresados en UCIN.

Procedimiento: Si usted autoriza la inclusión en el estudio recogeremos los datos de la historia del bebé para conocer la frecuencia de causas de dolor prolongado y su tratamiento. Su inclusión en el estudio solo conlleva su autorización para poder recoger y analizar los datos que obtendremos de los registros habituales durante su hospitalización y de su historia clínica. No se le realizará ningún tipo de intervención adicional a su hijo/a por el hecho de estar incluido en el estudio.

Riesgos: no existe ningún riesgo adicional para el paciente relacionado con la inclusión en el estudio.

Beneficios: El presente estudio no supone ningún beneficio adicional a su hijo/a.

Obligación: No es obligatorio, en modo alguno, que su hijo/a participe en este estudio, y aunque usted decida incluirlo en él, el niño/a podrá ser retirado en cualquier momento, si usted o el médico responsable del estudio lo consideran conveniente. Los familiares tutores legales del paciente pueden ejercer sus derechos de limitación de tratamiento de sus datos, portabilidad de estos, retirada del consentimiento sobre el tratamiento de datos y reclamación ante la AEPD (Agencia Española De Protección de Datos).

Compensación: No existe ninguna compensación asociada a la participación en este estudio, ni para el niño, su familia ni el personal sanitario que participa en el estudio.

Confidencialidad: sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle a usted con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a sus datos personales. Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento será guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos. Sus datos no serán accesibles para otras personas que participen en la investigación.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente: Ley Orgánica de protección de datos 3/2018, la Ley

de Investigación Biomédica 14/2007, el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 y la Ley de autonomía del paciente 41/2002. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, puede ejercer los derechos de Acceso, Rectificación Cancelación y Oposición (ARCO), para lo cual deberá dirigirse al investigador principal (Ana Gutiérrez Vélez e Itziar Marsinyach Ros, Tlf: 915290018).

Aceptación del padre, de la madre o representante legal:

Acepto voluntariamente que mi hijo participe en este estudio. Podré retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento, sin que esto suponga ningún perjuicio o pérdida de beneficios a los que tiene derecho.

Yo, _____, autorizo a que mi hijo
_____ participe en el estudio (mediante registro de sus datos clínicos) descrito anteriormente, y entiendo que mi negativa a su participación o su retirada posterior no afectarán a la asistencia que se le preste.

Nombre y firma del padre/madre o tutor

Nombre y firma del investigador

DNI _____

DNI _____

Fecha _____

Fecha _____

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.

Yo, _____, en calidad de _____ (padre/madre/tutor) de _____ revoco el consentimiento de participación de mi hijo en el estudio arriba firmado.

Firma

Fecha _____

11.2 Escalas utilizadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.

ESCALA COMFORTneo

INDICADOR	PUNTUACIÓN del INDICADOR					Puntuación del paciente
	1	2	3	4	5	
Alerta	Sueño tranquilo (ojos cerrados sin movimientos faciales)	Sueño activo (ojos cerrados con movimientos faciales)	Alerta tranquila (ojos abiertos sin movimientos faciales)	Alerta activa (ojos abiertos con movimientos faciales)	Despierto e hiperalerta	
Calma/Agitación	Calma	Ligeramente ansioso	Ansioso pero controlado	Muy agitado	Pánico	
Respuesta respiratoria <small>(sólo si ventilación mecánica)</small>	No respiraciones espontáneas	Respiraciones espontáneas	Resistencia al respirador	Resistencia contra el respirador	Lucha con respirador	
Llanto <small>(sólo si respiración espontánea)</small>	No llanto	Llanto débil	Quejido	Llanto fuerte	Llanto intenso o grito	
Movimientos corporales	No movimientos	Movimiento leve (≤ 3 miembros)	Movimiento leve (> 3 miembros)	Movimiento intenso (≤ 3 miembros)	Movimiento de todo el cuerpo	
Tensión facial	Músculos faciales totalmente relajados (boca abierta)	Tensión facial normal	Ojos apretados y ceños fruncidos de forma intermitente	Ojos apretados y ceño fruncido de forma continua	Músculos faciales contraídos	
Tono muscular	Tono relajado (manos abiertas)	Tono muscular reducido	Tono muscular normal	Tono muscular incrementado	Rigidez con dedos contraídos	
Puntuación total:						
INTERPRETACIÓN		Sin dolor: <14			Dolor: > 14	

PIPPR-PREMATURE INFANT PAIN PROFILE: revised

INDICADOR	PUNTUACIÓN del INDICADOR				Puntuación del paciente
	0	+1	+2	+3	
Variaciones FC <small>(latidos por minuto)</small>	0-4	5-14	15-24	>24	
Disminución Saturación O2 <small>(%)</small>	0-2	3-5	6-8	>8 o aumento FIO2	
Ceño fruncido <small>(segundos)</small>	Ninguno (<3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (>20)	
Ojos apretados <small>(segundos)</small>	Ninguno (<3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (>20)	
Surco naso-labial fruncido <small>(segundos)</small>	Ninguno (<3)	Mínimo (3-10)	Moderado (11-20)	Máximo (>20)	
*Puntuación subtotal:					
Edad gestacional <small>(Semanas + días)</small>	>36 s	32-35 s + 6 días	28-31 s + 6 días	<28 s	
Estado basal	Despierto y activo	Despierto y tranquilo	Sueño activo (ojos cerrados con movimientos faciales)	Sueño tranquilo (ojos cerrados sin movimientos faciales)	
**Puntuación total:					

**Puntuación subtotal: indicadores fisiológicos + faciales. Si puntuación subtotal > 0 , añadir las puntuaciones de la EG y el estado basal.*

***Puntuación total: puntuación subtotal + puntuación EG + puntuación estado basal.*

INTERPRETACIÓN	Sin dolor/Leve: < 6	Dolor moderado: 7-12	Dolor intenso: >12
-----------------------	-----------------------	----------------------	----------------------

11.3 Clasificación del estadio por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a ANA GUTIÉRREZ VÉLEZ
C/ FRANCISCO SILVELA, 83
5^o INTERIOR IZQUIERDA
28028 - MADRID

Fecha: 16/05/2019

REFERENCIA: ESTUDIO SUBAG-DolorNeo

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "DOLOR PROLONGADO/SUBAGUDO EN EL NEONATO CRÍTICO: ESTUDIO DE PREVALENCIA Y POSIBLE ETIOLOGÍA", con código AGV-FEN-2019-01



S 201901700000916

20/05/2019 11:51:23

! acuse de este registro se ha almacenado en el
SCBS (<https://sede.mscbs.gob.es>)

sv: RPV8U-GURRW-92BV4-JG23E



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 16/05/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: D78TNLV260



Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ANA GUTIÉRREZ VÉLEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **13 de mayo de 2019**, por D^a **ANA GUTIÉRREZ VÉLEZ**, para la clasificación del estudio titulado "**DOLOR PROLONGADO/SUBAGUDO EN EL NEONATO CRÍTICO: ESTUDIO DE PREVALENCIA Y POSIBLE ETIOLOGÍA**", con código **AGV-FEN-2019-01** y cuyo promotor es **Ana Gutiérrez Vélez**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.





agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 16 de mayo de 2019

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 16/05/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: D78TNLV260



11.4 Dictamen del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



DICTAMEN DEL COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS

D^a. Camino Sarobe González, Secretaria Técnica del COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional EPA-OD:

Código SUBAG-DolorNeo

TÍTULO: "Prevalencia, etiología y abordaje terapéutico del dolor persistente en el neonato crítico"

Protocolo versión 1.2. Fecha 15 diciembre 2019. Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado versión 1.1. Fecha 13 noviembre 2019.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite **dictamen favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Ana Gutiérrez Vélez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 08 de enero de 2020, acta 01/2020 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D^a. CAMINO SAROBE GONZÁLEZ (Farmacia Hospitalaria – Secretaria Técnica)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- D^a. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- D^a. PILAR AITANA CALVO FERRÁNDIZ (Farmacología Clínica)
- D^a. MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. JAVIER DE MIGUEL DÍEZ (Neumología)
- D^a. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- D^a. ISABEL GÓMEZ VALBUENA (Farmacia de Atención Primaria)
- D^a. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- D^a. ANA MARÍA IGLESIAS MOHEDANO (Neurología)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D^a. ANA ESTHER LÓPEZ PÉREZ (Anestesiología y Reanimación)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- D^a. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- D^a. MARÍA LUISA NAVARRO GÓMEZ (Pediatría)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. CARLOS ROJAS-MARCOS ASENSI (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 12 de febrero de 2020

SAROBE
GONZALEZ MARIA
CAMINO -
33424992N

Firmado digitalmente por
SAROBE GONZALEZ MARIA
CAMINO - 33424992N
Fecha: 2020.02.12 08:52:32
+01'00'

Fdo.: Dra. Camino Sarobe González

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Primera Planta, 28007 Madrid
ceim.haugam@salud.madrid.org Tlf. 91 586 7007. Tlf de apoyo 91 426 9378

11.5 Índice de tablas

Tabla 1. Adaptación de clasificación del dolor neonatal.....	29
Tabla 2. Tipos de dolor según su etiología y mecanismo de producción.....	30
Tabla 3. Escala N-PASS.....	41
Tabla 4. Escala EDIN.	42
Tabla 5. Escala CRIES..	43
Tabla 6. Causas de exclusión en función del periodo de estudio.	77
Tabla 7. Grados de prematuridad en pacientes excluidos e incluidos.	78
Tabla 8. Motivo principal de ingreso en pacientes excluidos e incluidos..	79
Tabla 9. Diferencias entre los periodos de estudio en mediana de edad al ingreso y mediana de peso al nacimiento.....	81
Tabla 10. Prevalencia de dolor prologado en función de la intensidad de este y del periodo de estudio.....	84
Tabla 11. Causas de dolor prolongado de intensidad leve según los periodos de estudio.	86
Tabla 12. Causas de dolor prolongado de intensidad moderada según los periodos de estudio.....	86
Tabla 13. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por prematuridad en función de su grado de prematuridad.....	90
Tabla 14. Factores de riesgo para el uso de midazolam en prematuros.	90
Tabla 15. Comparación de dosis media acumulada en pacientes ingresados por prematuridad.....	91
Tabla 16. Factores de riesgo para el uso de fentanilo en prematuros extremos.	92
Tabla 17. Factores de riesgo para el uso de metadona en prematuros extremos.	92
Tabla 18. Factores de riesgo para el uso de mórfico en prematuros extremos.....	93
Tabla 19. Factores de riesgo para el uso de midazolam en prematuros extremos.....	93
Tabla 20. Factores de riesgo para el uso de paracetamol en prematuros extremos.	93
Tabla 21. Diferencias en dosis media acumulada en función del periodo de estudio en prematuros extremos.....	93
Tabla 22. Factores de riesgo para el uso de fentanilo en pacientes muy prematuros.	94
Tabla 23. Factores de riesgo para el uso de mórfico en pacientes muy prematuros.	94
Tabla 24. Factores de riesgo para el uso de midazolam en pacientes muy prematuros.	95

Tabla 25. Diferencias en dosis media acumulada en función del periodo de estudio en pacientes muy prematuros.	95
Tabla 26. Cambios en la prescripción de sedoanalgesia en cardiopatías congénitas tras la introducción de las escalas.	98
Tabla 27. Factores de riesgo para el uso de metadona en pacientes con cardiopatía congénita.....	98
Tabla 28. Factores de riesgo para el uso de paracetamol en pacientes con cardiopatía congénita.....	99
Tabla 29. Factores de riesgo para el uso de dexmedetomidina en pacientes con cardiopatía congénita.....	99
Tabla 30. Factores de riesgo para el uso de cloracepato dipotásico en pacientes con cardiopatía congénita.....	99
Tabla 31. Factores de riesgo para el uso de ketamina en pacientes con cardiopatía congénita.....	100
Tabla 32. Cambios en la dosis acumulada diaria en pacientes con cardiopatía tras la implantación de las escalas.....	100
Tabla 33. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados por síndrome de distrés respiratorio	103
Tabla 34. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados por síndrome de aspiración meconial	103
Tabla 35. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados por encefalopatía hipóxico-isquémica.....	105
Tabla 36. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica.	105
Tabla 37. Diferencias en dosis media acumulada de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica.....	106
Tabla 38. Descripción de prevalencia de uso y dosis media acumulada en pacientes ingresados atresia esofágica.	107
Tabla 39. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con atresia esofágica.....	107
Tabla 40. Diferencias en dosis media acumulada de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes con atresia esofágica.....	108

Tabla 41. Cumplimentación de escalas de dolor por periodos.....	108
Tabla 42. Prevalencia del dolor según intensidad en función de la puntuación de la escala PIPPR y el periodo de estudio.....	109
Tabla 43. Prevalencia de dolor moderado en función de la puntuación de la escala COMFORTneo y el periodo de estudio.....	109

11.6 Índice de figuras.

Figura 1. Neurofisiología del dolor.	24
Figura 2. Tipos de dolor según su etiología y mecanismo de producción.....	38
Figura 3. Escala PIPPR.....	39
Figura 4. Escala COMFORTneo.	40
Figura 5. Escala analgésica de la Organización Mundial de la salud.....	46
Figura 6. Escala PIPPR implantada en la UCIN	71
Figura 7. Escala COMFORTneo implantada en la UCIN.....	72
Figura 8. Selección de pacientes durante los tres periodos de estudio.....	76
Figura 9. Motivo principal de ingreso en pacientes incluidos.....	80
Figura 10. Distribución del sexo en los distintos periodos de estudio.	81
Figura 11. Distribución de la prematuridad al ingreso en los distintos periodos de estudio	82
Figura 12. Motivo principal de ingreso en los distintos periodos de estudio.....	82
Figura 13. Distribución de los días de ingreso.	83
Figura 14. Prevalencia del dolor según la intensidad de este y el motivo principal de ingreso.	84
Figura 15. Prevalencia del dolor según la prematuridad.	85
Figura 16. Número de causas de dolor moderado al día. Porcentajes sobre 855 observaciones en pacientes con dolor moderado.....	87
Figura 17. Frecuencia global de uso de los fármacos.....	88
Figura 18. Frecuencia de uso de los fármacos en función del periodo.....	88
Figura 19. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por prematuridad.	89
Figura 20. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en prematuros extremos.	92
Figura 21. Diferencias en porcentaje de uso de los fármacos en función del periodo de estudio en pacientes muy prematuros.....	94
Figura 22. Distribución de la clasificación RACHS-2 en las observaciones de los pacientes cardiopatas que requirieron cirugía durante el ingreso.....	96
Figura 23. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por cardiopatía congénita.	96

Figura 24. Uso de fármacos tras la cirugía y en función de la clasificación RACHS expresados de manera porcentual.	97
Figura 25. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por patología respiratoria.....	102
Figura 26. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por patología neurológica.	104
Figura 27. Uso de fármacos en las observaciones diarias realizadas a recién nacidos ingresados por patología digestiva	106

12. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

2019: Comunicación en el Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal.



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Ana Gutiérrez Vélez, Itziar Marsinyach Ros, Gonzalo Solís García, Sara Vigil
Vázquez, Alba Pérez Pérez, Manuel Sánchez Luna

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación póster titulado:

**DOLOR PROLONGADO EN EL NEONATO CRÍTICO: ESTUDIO DE PREVALENCIA,
ETIOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO.**

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de
Enfermería Neonatal,
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna
Presidente del Comité Organizador SENeo

Isabel Izquierdo Macián
Presidente del Comité Científico SENeo

2021: Comunicación en V Edición del PhDay de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.



Los miembros del comité organizador de la V edición del PhDay de la Facultad de Medicina promovido por la Escuela de Doctorado de la UCM celebrado *online* el día 1 de octubre del 2021

ACREDITAN

Que **Ana Gutiérrez Vélez** ha participado en el Congreso en calidad de persona **ponente** con la comunicación titulada **PREVALENCIA, ETIOLOGÍA Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR PERSISTENTE EN EL NEONATO CRÍTICO** que fue seleccionada como **comunicación oral** por el comité científico.



Visto bueno por la EDUCM

12424520N

MARIA TERESA
CRESPO

Firmado digitalmente
por 12424520N MARIA
TERESA CRESPO
Fecha: 2022.06.09
19:54:38 +02'00'

El comité organizador

2021: Comunicación en el Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal.

			
---	---	---	--

CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del **XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal**
VIII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Ana Gutiérrez Vélez, Gonzalo Solís García, Sara Vigil Vázquez, Alba Pérez Pérez, Manuel Sánchez Luna, Itziar Marsinyach Ros

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación Oral SENEo titulado:

CAUSAS DE DOLOR PROLONGADO Y CONSECUENCIA DE LA IMPLEMENTACIÓN DE ESCALAS DE VALORACIÓN.

En el **XXVIII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VIII Congreso de Enfermería Neonatal,**

Celebrado en formato virtual del 25 al 29 de octubre de 2021.

 Manuel Sánchez Luna Presidente SENEo	 Mª José Cano Ochoa Presidenta de la SEEN
---	--

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

