

Rev. Soc. Esp. Dolor
12:98-111, 2005

Dolor en neonatos

M. A. Vidal^{1*}, E. Calderón^{2*}, E. Martínez^{2**}, A. González^{2*} y L. M. Torres^{3*}

Vidal MA, Calderón E, Martínez E, González A, Torres LM. Pain in neonates. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12: 98-111.

SUMMARY

Pain in children has been traditionally inadequately managed. It was thought that children inability to verbalize feelings and express pain was synonymous of their inability to feel and remember pain. Neonates frequently have to undergo invasive procedures and currently there are not enough data to state that the neonate is unable to perceive pain. Inadequate management of pain causes an increase of morbi-mortality. In the past years there has been many advances in the care and management of the neonate. There are several scales for measuring and assessing pain in the neonate at term and pre-term. These are based on the observation and recording of physiological disorders, behavioral changes or a combination of both. In this paper, we review the scales more frequently used. Several general measures are critically relevant for the management of pain in the neonate, such as avoidance of unnecessary painful procedures, control of environmental conditions, different types of sweet oral solutions, multisensitive stimulation and breastfeeding of the mother during the painful procedure. However, sometimes all these resources are not enough and we have to use pharmacological measures. The most commonly used drugs are local anesthetics, opiates and non-steroid anti-inflammatory analgesics. Some situations can be stressful and non-painful for the neonate

and in this cases sedations is the appropriate treatment. We consider chloral hydrate, remifentanyl and midazolam. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Pain. Neonates. Scales. Analgesia.

RESUMEN

Tradicionalmente, el dolor en el niño se ha tratado de forma insuficiente. Se pensaba que la incapacidad de los niños para verbalizar sus sentimientos y expresar su dolor era sinónimo de incapacidad para experimentarlo y recordarlo. Los neonatos a menudo deben someterse a intervenciones invasivas, y en la actualidad existen datos suficientes para afirmar que el neonato es capaz de percibir el dolor. El tratamiento insuficiente del dolor conlleva un aumento de la morbimortalidad. En los últimos años se han producido numerosos avances en el cuidado y manejo del recién nacido. Existen diversas escalas de medida del dolor para la valoración de este en neonatos a término y pretérmino. Estas se basan en la observación y recogida de las alteraciones fisiológicas, cambios del comportamiento, o una combinación de ambos. En este artículo se hace un repaso por las más utilizadas. Hay una serie de medidas generales de vital importancia en el tratamiento del dolor en neonatos, como es evitar procedimientos dolorosos innecesarios, el cuidado del ambiente que le rodea, distintos tipos de soluciones orales dulces, la estimulación multisensorial, así como amamantar el pecho de su madre durante la intervención dolorosa. Sin embargo, hay ocasiones en las que estos recursos son insuficientes y hemos de recurrir a las medidas farmacológicas. Los fármacos más utilizados son los anestésicos locales, opioides y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Hay situaciones estresantes y no dolorosas para el neonato, en las que el tratamiento adecuado es la sedación. Incluimos el hidrato de cloral, remifentanilo o midazolam. © 2005 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Dolor. Neonatos. Escalas. Analgesia.

¹MIR

²Médico Adjunto

³Jefe de Servicio

*Hospital Puerta del Mar. Cádiz

**Hospital SAS. Jerez de la Frontera. Cádiz

Recibido: 26-01-05

Aceptado: 04-02-05

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN LOS NIÑOS
 - 2.1. Neurofisiología del dolor
 - 2.2. Percepción del dolor en el neonato
3. VALORACIÓN
4. TRATAMIENTO
 - 4.1. Medidas generales
 - 4.2. Tratamiento farmacológico
 - 4.3. Sedación
5. DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El dolor es definido por la IASP (*Internacional Association for the Study of Pain*) como: “una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita en tales términos” (1). Esta interpretación del dolor es subjetiva, numerosos expertos consideran que no es aplicable al dolor en neonatos ya que esta definición llevaría implícita la expresión de la experiencia dolorosa (2,3). Hace más de una década se pensaba que la incapacidad de los niños para verbalizar sus sentimientos y expresar su dolor era sinónimo de incapacidad para experimentarlo (4) y recordarlo (5). A esto hay que añadir que en los niños a menudo la respuesta al dolor no difiere de otras respuestas, como el miedo y el estrés ante otras situaciones no dolorosas. Esta dificultad para reconocer el dolor conlleva un peor manejo de este (6). Tradicionalmente, el dolor en el niño se ha tratado de forma insuficiente. Esto puede deberse a ideas preconcebidas tales como lo mencionado sobre la subjetividad del dolor, la inmadurez del sistema nervioso central en neonatos y que la administración de opiáceos puede producir depresión respiratoria y predisponer al niño a la adicción.

Los neonatos a menudo deben someterse a intervenciones invasivas. Sobre todo los niños que requieren cuidados intensivos, que son sometidos de forma repetitiva a procedimientos dolorosos, en la mayoría de los casos sin medidas analgésicas ade-

cuadas (7). El tratamiento insuficiente del dolor conlleva un aumento de la morbimortalidad (8).

En los últimos años se han producido numerosos avances en el cuidado y manejo del recién nacido (RN) (9,10) que han contribuido a un aumento importante de la supervivencia de niños enfermos críticos sometidos a procedimientos dolorosos (6,11,12). El tratamiento del dolor se ha convertido en una parte crucial de los cuidados del neonato.

2. PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN LOS NIÑOS

2.1. Neurofisiología del dolor

Los receptores de los estímulos dolorosos son terminaciones nerviosas libres que se encuentran distribuidas por todo el cuerpo. Se localizan principalmente en las capas superficiales de la piel y en tejidos internos como el periostio, paredes arteriales y superficies articulares. Los estímulos mecánicos, químicos o térmicos estimulan los nociceptores y se transforman en estímulos eléctricos (potencial de acción). Estos se transmiten a través de dos tipos de fibras nerviosas: fibras largas mielinizadas “A-delta”, y fibras “C” no mielinizadas hasta el asta dorsal de la médula espinal, para luego ascender por el tracto espinotalámico lateral alcanzando el tálamo y la corteza cerebral. El sistema nociceptivo es modulado por neurotransmisores que atenúan o amplifican la transmisión (13). Del mismo modo, los componentes afectivos y emocionales del estímulo doloroso se modulan a través de experiencias pasadas y la memoria (14).

Los neurotransmisores que inhiben la percepción del dolor son opioides endógenos como la beta-endorfina, encefalinas y dinorfina. Otros neurotransmisores como la serotonina y el ácido gamma-amino butírico (GABA) también participan en la disminución de la percepción dolorosa (14).

Desarrollo cronológico de la maduración nociceptiva: en la semana sexta de gestación se inician las conexiones entre neuronas sensoriales y células en el asta dorsal de la médula espinal. A la 20ª semana ya están presentes los receptores sensoriales en superficies cutáneas y mucosas y se han desarrollado el número final de neuronas. Cuatro semanas después se completan las conexiones sinápticas entre médula-tronco cerebral-tálamo-corteza. En la 30ª semana nos encontramos la mielinización definitiva de las vías dolorosas al tronco encefálico y tálamo. Así como una madurez total de la corteza.

2.2. Percepción del dolor en el neonato

Hay evidencias que demuestran que los neonatos son capaces de sentir el dolor (15).

Existen datos suficientes para afirmar que antes de las 28 semanas de gestación, el feto ha desarrollado los componentes anatómicos, neurofisiológicos y hormonales necesarios para la percepción del dolor (16), pero con el inconveniente de que la vía inhibitoria descendente nociceptiva no está funcionalmente madura hasta varias semanas o meses después del nacimiento (17). En los niños nacidos a término o pretérmino, se ha demostrado una respuesta fisiológica y hormonal al dolor similar, y a menudo exagerada, si la comparamos con la de niños de mayor edad y personas adultas (18) con menor umbral del dolor a menor edad gestacional (19). En los neonatos se encuentra desarrollado el sistema endocrino, que es capaz de liberar cortisol y catecolaminas en respuesta al estrés doloroso (20,21).

No obstante, existen algunas diferencias básicas en la neurofisiología de la percepción del dolor en los niños. Los impulsos nociceptivos viajan por las vías ascendentes espinotalámicas preferentemente a través de fibras no mielinizadas, existiendo una relativa capacidad de neurotransmisión negativa en ellas (22). Además es posible que tengan una concentración más alta de receptores de sustancia P (23,24). Poseen un umbral de excitación y sensibilización más bajo, lo que conlleva mayores efectos centrales con los estímulos nociceptivos (25,26). Estos factores parecen ser los responsables de que la sensación dolorosa sea más severa en niños que en personas adultas.

Hay estudios que sugieren que las experiencias dolorosas en edad temprana pueden desencadenar respuestas exageradas a estímulos dolorosos posteriores (27). También hay evidencias que apuntan a una respuesta diferente al dolor en neonatos expuestos a estímulos dolorosos entre las semanas 28 y 32 de la gestación, en comparación con los que no han sufrido experiencia dolorosa (28).

Múltiples estudios sugieren que la exposición temprana repetida y prolongada al dolor puede contribuir a alteraciones en el desarrollo cognitivo y de aprendizaje de neonatos (29-34). Los niños RN pretérminos, especialmente aquellos nacidos con un peso extremadamente bajo, tienen un alto riesgo de sufrir alteraciones en el aprendizaje y el desarrollo en la edad escolar (35-40). Parece ser que estos niños son particularmente vulnerables a los estímulos positivos o negativos (41), por lo que el dolor puede tener en estos casos consecuencias mayores.

3. VALORACIÓN

La expresión verbal de las características del dolor por parte del paciente, es la mejor forma de conocer su naturaleza, localización y severidad. No obstante esto no suele ser posible en niños menores de tres años de edad, por lo que en estos casos hay que buscar una alternativa para el reconocimiento de las situaciones dolorosas. El dolor se asocia con alteraciones del comportamiento (expresión facial, movimientos del cuerpo, llanto), fisiológicas (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno, tono vagal, sudoración palmar), bioquímicas (niveles en plasma de cortisol y catecolaminas) y psicológicas, que pueden ser recogidas y, en ocasiones, cuantificadas (42). La mayoría de las alteraciones fisiológicas pueden cuantificarse sin tener que recurrir a métodos invasivos. Sin embargo, y a pesar de que los cambios bioquímicos parecen ser los parámetros cuantificables más sensibles, presentan el inconveniente de necesitar metodología invasiva. Dentro de los cambios del comportamiento, la expresión facial del niño es considerada el indicador más consistente y fidedigno (43,44). En la Tabla I se resumen las principales respuestas objetivas al dolor.

TABLA I. RESPUESTAS OBJETIVAS AL DOLOR

<i>Signos psicológicos</i>	Llanto. Facies. Actitud. Respuesta motora corporal. Comportamiento. Trastornos emocionales
<i>Síntomas autonómicos</i>	Taquicardia, taquipnea, hipertensión arterial, hiperhidrosis, midriasis, palidez, tensión muscular, resistencia vascular pulmonar elevada, disminución de tensión de oxígeno
<i>Variaciones metabólicas</i>	Hiperglucemia
<i>Cambios hormonales</i>	Aumento de cortisol, catecolaminas, glucagón, endorfinas, aldosterona Disminución de insulina
<i>Modificaciones bioeléctricas</i>	EEG. ECG
<i>Hallazgos de neuroimagen</i>	RM espectroscópica. PET

Existen diversas escalas de medida del dolor para la valoración de este en neonatos a término y pretérmino (45). Estas se basan en la observación y recogida de las alteraciones fisiológicas, cambios del comportamiento, o una combinación de ambos. La Tabla II recoge las más utilizadas.

TABLA II. ESCALAS DE EVALUACIÓN DEL DOLOR*Basadas en cambios del comportamiento:*

NFCS
 IBCS
 NIPS
 PAIN
 LIDS
 CHEOPS
 NAPI

Combinación de alteraciones fisiológicas y cambios del comportamiento:

CRIES
 PAT
 PIPP
 SUN
 COMFORT Score

Las respuestas fisiológicas y del comportamiento son unos indicadores muy sensibles, pero poco específicos; ya que pueden alterarse ante situaciones de estrés. Sin embargo constituyen los métodos de valoración del dolor más asequibles, seguros y factibles. A continuación describimos algunas de las escalas más utilizadas:

—*PIPP* (46). Es una escala de medida multidimensional desarrollada para la valoración del dolor en niños nacidos a término y pretérmino. Está muy bien aceptada por tener en cuenta la edad gestacional. Se compone de siete parámetros que incluyen indicadores de conducta, desarrollo y fisiológicos. Ca-

da indicador se valora de 0 a 3. Un rango de 21 corresponde a una edad gestacional menor a 28 semanas, y para más de 36 semanas el máximo es de 18. Para todas las edades gestacionales un valor menor o igual a 6 indica la no existencia de dolor o la presencia de un mínimo dolor, y valores mayores o igual a 12 indican dolor moderado o intenso. La utilidad clínica ha sido establecida por comparación con el *CRIES* (47). Ha sido validado para el dolor postoperatorio y para determinar la eficacia de la sacarosa en intervenciones no farmacológicas en niños pretérmino y grandes prematuros. Está esquematizada en la Tabla III.

—*CRIES* (48). Es una medida de dolor postoperatorio. Valora cinco parámetros fisiológicos y de comportamiento con una valoración máxima de 10 puntos, cada parámetro tiene una valoración de 0,1 ó 2. El título *CRIES* es un acrónimo que estimula la memoria de los profesionales: *crying* = llanto, requerimientos de O₂ para saturaciones del 95%, incremento de los signos vitales (Fc y TA), expresión facial y *slipples* = sueño/vigilia. Se resume en la Tabla IV.

—*NIPS* (49). Valora las reacciones del comportamiento facial como respuesta al estímulo doloroso del pinchazo de una aguja en el talón. Describe cambios en la expresión facial, llanto, patrón respiratorio, movimientos de brazos y piernas y el estado al despertar. Esta escala no debe utilizarse de forma aislada, debe tenerse en cuenta el estado global del niño y su ambiente.

—*NFCS* (50). Se desarrolló para su uso en la evaluación del dolor ante procedimientos y requiere entrenamiento y tiempo para la codificación. Es una

TABLA III. EVALUACIÓN DEL DOLOR EN EL NEONATO UTILIZANDO LA ESCALA PIPP

Proceso	Parámetros	0	1	2	3
Gráfica	Edad gestacional	≥ 36 sem	32 a < 36 sem	28 a 32	≤ 28 sem
Obsevar al niño 15"	Comportamiento	Activo/desperto ojos abiertos mov. faciales	Quieto/desperto ojos abiertos no mov. faciales	Activo/dormido ojos cerrados mov. faciales	Quieto/dormido ojos cerrados no mov. faciales
Observar al niño 30"	FC max	0-4 lat/min	5-14 lat/min	15-24 lat/min	≥ 25 lat/min
	Sat O ₂ min	0-2,4%	2,5-4,9%	5-7,4%	≥ 7,5%
	Entrecejo fruncido	Ninguna 0-9% tiempo	Mínimo 10-39% tiempo	Moderado 40-69% tiempo	Máximo ≥ 70% tiempo
	Ojos apretados	Ninguna 0-9% tiempo	Mínimo 10-39% tiempo	Moderado 40-69% tiempo	Máximo ≥ 70% tiempo
	Surco nasolabial	No	Mínimo 0-39% tiempo	Moderado 40-69% tiempo	Máximo ≥ 70% tiempo

TABLA IV. MEDIDA DEL DOLOR POSTOPERATORIO SEGÚN LA ESCALA CRIES

<i>Parámetros</i>	<i>0 puntos</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>
Llanto	No	Agudo-consolable	Agudo-inconsolable
FiO ₂ para Sat O ₂ > 95	0,21	< o = 0,3	> 0,3
FC y TA	< o = basal	> o < 20% basal	> o < 20% basal
Expresión facial	Normal	Muecas	Muecas/gemido
Periodos de sueño	Normales	Despierto muy frecuentemente	Despierto constantemente

medida descriptiva basada en la expresión facial, por lo que puede presentar variaciones individuales sustanciales en la expresión y el vigor de las respuestas. Se compone de 9 expresiones faciales distintas y ha demostrado su capacidad para detectar cambios en la expresión facial como respuesta a la punción con aguja en niños de todas las edades, incluso en neonatos muy prematuros (51,52), aunque con menos sensibilidad que en niños más maduros (53).

—*IBCS* (54). Se desarrolló a partir de la grabación en vídeo de la punción con aguja en 56 niños. Mediante los videos se estudió la presencia de respuesta motora (movimientos de manos, pies, brazos, piernas, cabeza y torso) y los intervalos con respecto al procedimiento. Esta escala parece ser menos específica que la anterior, ya que la punción desencadena movimiento motor, pero el simple roce también puede desencadenarlo.

—*DSVNI* (55). Diseñada para valorar las respuestas fisiológicas y del comportamiento de los recién nacidos (RN) ventilados ante cualquier procedimiento invasivo. Esta escala no es adecuada para los RN que manifiestan estrés importante por enfermedad grave, o que presenten deterioro neurológico o que estén bajo los efectos de fármacos relajantes musculares.

Existen múltiples trabajos que investigan la validez y fiabilidad de escalas de medida del dolor en el RN, ante distintos estímulos dolorosos (fundamentalmente agudos o postquirúrgicos) (56). No obstante, parece necesario llevar a cabo más estudios para establecer la utilidad de estas escalas en términos de significación clínica (57).

Un grupo de consenso sobre el empleo de la evidencia en el control del dolor neonatal, recomienda evaluar y documentar el dolor del RN cada 4-6 horas según indicación de la escala del dolor o la condición clínica del paciente (58). Debemos utilizar métodos estandarizados con evidencia de validez, fiabilidad y utilidad clínica, y que sean sensibles y específicos para niños de diferente edad y con dolor agudo, recu-

rente o continuo. Esta evaluación debe ser comprensible y multidimensional, incluyendo indicadores de comportamiento y fisiológicos, realizándose después de cada procedimiento doloroso, para evaluar la eficacia de medidas ambientales de comportamiento o agentes farmacológicos.

Hay situaciones especiales, como es el caso de los niños en estado crítico, en los que el dolor únicamente puede exacerbar la respuesta al estrés ya existente. La severidad de la enfermedad influye en los cambios fisiológicos y de comportamiento (59). Por lo que parece recomendable el desarrollo de escalas específicas para este tipo de situaciones.

4. TRATAMIENTO

Son muchos los estímulos dolorosos agudos, con frecuencia recurrentes, que se realizan durante el cuidado del RN con fines diagnósticos o terapéuticos (extracción de sangre, canalización de vías,...) procedimientos de cuidado (colocación de sondas, cambios posturales, retirada de cintas adhesivas) o exploraciones.

Los neonatos que se encuentran en la incubadora, además de la capacidad de percibir el dolor, son capaces de reconocer el sufrimiento, la ansiedad y el miedo. Por lo que es necesario el tratamiento analgésico en neonatos, incluso en prematuros (60).

4.1. Medidas generales

Hay una serie de medidas generales de vital importancia en el tratamiento del dolor en neonatos (61) como es prevenir o limitar los estímulos dolorosos (62). Agrupar las extracciones sanguíneas, con lo que evitaremos extracciones innecesarias. Cuando las extracciones sean muy frecuentes se debe disponer de una vía venosa o arterial. La extracción de sangre venosa parece menos dolorosa que la punción de talón, por lo

que debe darse preferencia a la primera (63,64). Se intentará que el ambiente sea lo más agradable posible; reducción máxima del ruido y música suave de fondo; regulación de las visitas de los familiares; evitar el calor, el frío y el hambre (65). Intentaremos que el niño esté lo más cómodo posible: evitaremos la sujeciones de miembros y entablillados; posturas cómodas (siempre que no tengan contraindicación médica o por la condición quirúrgica) (66), posturas en flexión con "barreras"; utilizaremos métodos de medida no cruentos. Debe estar perfectamente justificado y no debe prolongarse la indicación de todo aquello que pueda causar molestias, como lo referente a monitorización, sondas, drenajes, etc. No debe sacarse a los niños de la incubadora cuando se proceda a una venopunción. Siguiendo la norma de la mínima manipulación, cuando esta sea necesaria intentaremos que se lleve a cabo de la forma menos traumática posible: los padres en principio deben de presenciar las técnicas si con ello ayudan a su hijo.

El procedimiento doloroso más frecuente en los niños sanos es la venopunción, en la que raramente se utilizan medidas farmacológicas analgésicas, buscándose alternativas no farmacológicas.

Distintos tipos de soluciones orales dulces han demostrado su efecto analgésico en neonatos (67). La solución de sucrosa ha demostrado su efectividad en la disminución de la respuesta dolorosa a la punción del talón (68). Todavía no se ha identificado la dosis efectiva, estando el rango entre 0,012-0,12 g (69). Una pequeña dosis de 0,5 mL de solución de fructosa al 30% tiene el mismo efecto analgésico que 0,5 mL de solución de glucosa al 30% (70). Una forma práctica de administración de este tipo de soluciones es mediante spray. Una dosis de 0,5 mL de glucosa al 30% en spray ha demostrado el mismo efecto analgésico que la misma dosis administrada en solución, siendo el spray más fácil de utilizar y más aceptado por los neonatos (71). Es importante la educación de enfermería en la incorporación de esta práctica (72).

Otro método analgésico no farmacológico es la estimulación multisensorial, (73) así como amamantar el pecho de su madre durante la intervención dolorosa (74-77).

4.2. Tratamiento farmacológico

No parece existir ninguna prueba que respalde la mayor parte de las creencias sobre los peligros asociados a la analgesia energética. La falta de reconocimiento de la importancia de un tratamiento eficaz del dolor en el niño ha tenido como consecuencia que se

hayan realizado pocos ensayos clínicos respecto a nuevos medicamentos y que se hayan desarrollado pocas técnicas analgésicas nuevas (78).

4.2.1. Anestésicos locales

La aplicación tópica de crema EMLA, compuesta por lidocaína 2,5% y prilocaína 2,5%, se utiliza para aliviar el dolor que se asocia a determinados procedimientos menores como extracciones venosas programadas, pequeñas intervenciones dermatológicas y vacunaciones. Sin embargo, no es efectiva como tratamiento del dolor de la punción del talón (79). Se aplica una capa sobre la piel de 5 a 10 cm² (1 g en RNT y 0,5 g en RNPT) manteniendo una cura oclusiva de 60 minutos (79). A continuación se retira el apósito y los restos de crema y se limpia con solución antiséptica. Proporciona una analgesia de 0,3 cm en profundidad. Se emplea sobre piel intacta y nunca en mucosas ni heridas, ya que la absorción de prilocaína a través de la membrana mucosa puede tener efectos tóxicos (80). Está descrito el riesgo de metahemoglobinemia en caso de aplicaciones repetidas, sobre todo en niños (81,82) debido al déficit del enzima reductor NADH de la metahemoglobina a hemoglobina. No obstante, si las aplicaciones son aisladas, no parece que cause metahemoglobinemia clínicamente importante en RN a término y pretérmino. Sin embargo, es recomendable evitar la utilización concomitante de otros fármacos que puedan causar metahemoglobinemia (nitroglicerina, nitroprusiato, sulfamidas, fenitoína o benzodiazepinas).

McCafferty desarrolló el gel de ametocaína al 4% para su uso tópico (83). Está aprobado su uso en niños de aproximadamente un año de edad. Hay pocos datos sobre su empleo en neonatos.

Puede utilizarse el gel de tetracaína al 4% para aliviar el dolor asociado a la venopunción en neonatos. No habiendo demostrado su eficacia en otros procedimientos más dolorosos, como la inserción de catéteres centrales (84).

4.2.2. Opioides

El empleo de los opioides en neonatos ha demostrado su capacidad para prevenir algunas de las consecuencias clínicas del dolor (85). Se ha incrementado su uso para el tratamiento del dolor en distintas situaciones, incluyendo el dolor relacionado con las intervenciones quirúrgicas, distintos procedimientos y situaciones que se cronifican (86).

También han demostrado disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular grado III y IV en RN pretérminos y sometidos a ventilación mecánica (87).

Son varios los opioides utilizados en pediatría (88,89). No hay datos suficientes para recomendar un opioide u otro. En general, no se recomienda la meperidina por la posible acumulación de metabolitos tóxicos (90). Utilizándose los opioides sintéticos como el fentanilo, el sufentanilo y el remifentanilo, así como la morfina. También se han llevado a cabo estudios con tramadol, demostrándose su eficacia como analgésico en el postoperatorio de diversas intervenciones en el RN (91). En la Tabla V están esquematizados los distintos opioides con sus dosificaciones.

Es necesario destacar las diferencias farmacocinéticas que se producen en la edad pediátrica con respecto al adulto: mayor rapidez de acción de los fármacos, un efecto más elevado y un grado de tolerancia menor. Estas peculiaridades son más manifiestas en RN con menos de tres meses y prematuros, a partir de los tres meses las diferencias farmacocinéticas son escasas. Esencialmente implica un mayor volumen de distribución, menor cantidad de grasa corporal, una mayor proporción de fracción libre por menor proporción de albúmina y proteínas plasmáticas, una disminución de los fenómenos de

conjugación hepática y depuración renal, así como una barrera hematoencefálica más permeable (92).

Los neonatos expuestos a opioides no están exentos de experimentar efectos adversos: depresión respiratoria, sedación, convulsiones, náuseas y vómitos, retención urinaria, disminución de la motilidad intestinal, liberación de histamina y rigidez de la pared torácica (93). Para minimizarlos debemos recurrir a la asociación de otros fármacos y monitorización (85,86). Es importante llevar a cabo una vigilancia y monitorización adecuada, vigilando los posibles efectos adversos sobre el sistema respiratorio y cardiovascular. Los fármacos susceptibles de comprometer la función cardiorrespiratoria deben administrarse por parte de personal especializado en el manejo de la vía aérea (94,95).

El riesgo de efectos adversos se correlaciona directamente con la forma de administración, la dosis total y la administración concomitante de otros depresores del sistema nervioso central. Esta medicación puede administrarse de forma aislada, mediante bolos intermitentes o infusión continua. Para evitar los efectos adversos es recomendable la administración mediante bolos lentos o infusión continua.

Cuando vayan a utilizarse opioides en neonatos, sobre todo en RN pretérmino, habrá que tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas que los diferencian de los pacientes

TABLA V. DOSIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES ANALGÉSICOS OPIÁCEOS EN PEDIATRÍA

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía</i>	<i>Intervalo</i>
Cloruro mórfico (morfina)	0,3 mg.kg ⁻¹	Oral	3-4 h
	0,1-0,5 mg.kg ⁻¹	i.m. o i.v.	3-4 h
	0,01 mg.kg.h ⁻¹	i.v. continuo	1 h
	30-150 µg.kg ⁻¹	Epidural	12-24 h
Codeína	0,5-1 mg.kg ⁻¹ (2-4 mg.kg ⁻¹ .día ⁻¹)	Oral	3-4 h
Fentanilo	2-4 g.kg ⁻¹ (carga)	i.v. bolo	1 h
	1-1,5 g.kg ⁻¹ (mant.)	i.v.	1-2 h
Meperidina (petidina)	0,8-1 mg.kg ⁻¹	i.v. bolo	2-3 h
	1-1,5 mg.kg ⁻¹	i.m.	3-5 h
Metadona	0,1-0,2 mg.kg ⁻¹ (inicial)	Oral	4-12 h
	0,05 mg.kg ⁻¹	i.m.	4-12h
	(mantenimiento)		
Tramadol	1-1,5 mg.kg ⁻¹	i.m., i.v.	6-8 h
Antídoto: Naloxona (1-3-5 g.kg ⁻¹ según casos)			

adultos (96). Las modificaciones fisiológicas características del RN, con una mejoría progresiva en la función hepática y renal y los cambios en el volumen de distribución influyen en la eficacia y seguridad de la morfina en el neonato (97-100). Los requerimientos de opioides en neonatos son menores que en niños más mayores (101).

El tratamiento continuado con opioides puede causar tolerancia a estos, lo que conlleva la necesidad de subir la dosis de forma escalonada y retirar estos fármacos de forma gradual para evitar un síndrome de abstinencia (102,103).

4.2.3. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

Generalmente se utilizan para el tratamiento del dolor leve o moderado, o como coadyuvante de otros analgésicos como los opioides y así poder reducir la dosis de estos últimos. En la Tabla VI se recoge la dosificación de alguno de ellos.

TABLA VI. DOSIFICACIÓN DE LOS PRINCIPALES ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis</i>
AAS	10-15 mg.kg ⁻¹ .4-6 h ⁻¹
Diclofenaco	0,5-1,5 mg.kg ⁻¹ .8 h ⁻¹
Ibuprofeno	4-10 mg.kg ⁻¹ .6 h ⁻¹
Ketorolaco	0,1-0,2 mg.kg ⁻¹ .6 h ⁻¹ (oral) 1 mg.kg ⁻¹ (i.v.)
Naproxeno	5-10 mg.kg ⁻¹ .8-12 h ⁻¹
Paracetamol	10-15 mg.kg ⁻¹ .4-6 h ⁻¹ (30-50 mg.kg ⁻¹ .día ⁻¹)

4.2.3.1 Paracetamol

Puede administrarse para aliviar el dolor de distintos tipos de procedimientos: cirugía menor, fondo de ojo, tonsilectomía, circuncisión, etc. (104,105). Debiendo administrarse con dos horas de anterioridad. No es eficaz para disminuir el dolor asociado a la punción del talón. Son limitados los datos sobre su farmacocinética en RN (106-111).

4.2.3.2. Ibuprofeno

No hay estudios suficientes sobre la efectividad y seguridad de este fármaco en el tratamiento del dolor de neonatos (112).

4.2.3.3. Ketorolaco

Constituye un potente analgésico antiinflamatorio no esteroideo, pudiendo utilizarse como alternativa a los opioides, obviando los efectos secundarios de estos últimos, especialmente la depresión respiratoria (113). El uso del ketorolaco intravenoso se ha estudiado escasamente en niños menores de 6 meses de edad. Se ha llevado a cabo un estudio en el que se afirma que el ketorolaco reduce los requerimientos de morfina en el postoperatorio de cirugía abdominal en niños menores de 6 meses (114).

4.2.3.4. Inhibidores de la COX-2

Estos fármacos constituyen una alternativa prometedora debido al incremento en el riesgo de sangrado asociado a los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, la experiencia en niños es todavía muy limitada (115).

Pocos estudios han comparado los distintos AINE, no objetivándose diferencias importantes en cuanto a la acción analgésica esperada si se emplean las dosis adecuadas. Otro tema pendiente es determinar la incidencia de efectos indeseables relacionada con la utilización de estos fármacos. Es muy rara la aparición de efectos adversos importantes en niños. Están contraindicados en caso de reacciones de sensibilización al ácido-acetil-salicílico u otros AINE. Se debe tener especial precaución en niños con disfunción hepática, hipovolemia, hipotensión, alteración de la coagulación, disfunción renal, trombocitopenia o existencia de sangrado activo (116).

4.3. Sedación

Ante un procedimiento doloroso en un neonato a menudo no son suficientes las medidas analgésicas y hay que recurrir a la sedación o sedoanalgesia. Además, hay situaciones estresantes y no dolorosas para el neonato, en las que el tratamiento adecuado es la sedación. La sedación consciente es definida como "el estado inducido por fármacos en el que el paciente tolera los procedimientos dolorosos al tiempo que

mantiene los reflejos de protección, para un adecuado control de la vía aérea” (117).

Es importante tener en cuenta que los fármacos sedantes e hipnóticos pueden producir depresión respiratoria y cardiovascular, por lo que habrá que llevar a cabo una cuidadosa monitorización.

4.3.1. Hidrato de cloral

Se ha utilizado extensamente para la sedación en neonatos (118), pero puede exacerbar la hiperbilirrubinemia (119). Dosis repetidas pueden asociarse con otros efectos adversos como depresión del sistema nervioso central, arritmias y fallo renal (120).

4.3.2. Opioides

Pueden utilizarse para otorgar sedación ante distintas situaciones estresantes en niños (121,122). El remifentanilo se usa habitualmente en adultos, tanto para anestesia quirúrgica como para sedación consciente en pacientes que van a ser sometidos a procedimientos dolorosos, con la posibilidad de realizar sedaciones vigiladas y monitorizadas, manteniendo la ventilación espontánea con infusiones bajas de remifentanilo de 0,05-0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (123). Este uso está mucho menos extendido en niños, existiendo escasa referencia en la literatura. Un estudio de neurocirugía pediátrica constató el control satisfactorio del dolor postoperatorio en niños sometidos a craneosinostosis mediante infusión de remifentanilo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (124). También ha quedado patente su eficacia para satisfacer las demandas analgésicas en grandes quemados pediátricos (125).

Se ha realizado un estudio sobre la farmacocinética del remifentanilo en pacientes pediátricos en el que se ha demostrado que el remifentanilo muestra cambios en el aclaramiento y el volumen de distribución en función de la edad, pero no en su vida media (126). Hay otros artículos que describen experiencias similares en la sedación con remifentanilo en pacientes pediátricos en distintas situaciones (127-131), pero sin experiencia en RN neonatos.

4.3.3. Midazolam

Es muy utilizado, constituyendo el ansiolítico más empleado como premedicación antes de una intervención quirúrgica (132,133). Utilizándose también

previo a otro tipo de intervenciones (134), o en niños sometidos a ventilación mecánica (135). Su administración en neonatos no se encuentra exenta de riesgos, pudiendo aparecer hipotensión o depresión respiratoria (136).

Se han llevado a cabo estudios en unidades de cuidados intensivos pediátricos (137). Hay estudios que sugieren la existencia de una marcada variabilidad interindividual en la farmacocinética del midazolam en niños enfermos críticos (138). Sin embargo, son necesarias más investigaciones para concretar su seguridad y eficacia como agente sedativo en neonatos (139).

4.3.4. Propofol

Es un hipnótico utilizado a menudo como inductor de anestesia general en pediatría. Recientemente se ha comenzado su utilización en infusión intravenosa con el fin de conseguir sedación en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos de pediatría (140). No obstante, ante la posibilidad de producir hipotensión arterial y depresión respiratoria es necesaria una monitorización adecuada (141).

4.3.5. Ketamina

El efecto hipnótico y analgésico de este fármaco le confiere la posibilidad de conseguir un estado de sedación, manteniendo la ventilación espontánea, sin la necesidad de ventilación mecánica (142). Se ha utilizado ante distintos procedimientos en niños, (143-145) pero faltan estudios que demuestren su eficacia y seguridad en neonatos.

5. DISCUSIÓN

Las ideas preconcebidas sobre la ausencia de percepción del dolor por parte del neonato, han sido las causantes durante muchos años del tratamiento ausente o insuficiente. Podemos afirmar que en los últimos años se ha evolucionado en este aspecto, reconociendo que el paciente neonato es capaz de percibir el dolor, así como las consecuencias negativas del mismo, por lo que se han producido avances tanto en la evaluación como en el tratamiento del dolor en el neonato.

Hay varias escalas para medir el dolor del neonato basadas en la observación y recogida de las alteraciones fisiológicas, cambios del comportamiento, o

una combinación de ambos. Esta evaluación debe llevarse a cabo mediante la utilización de métodos estandarizados, que dispongan de la suficiente validez, fiabilidad y utilidad clínica, y que sean sensibles y específicos. Esta evaluación debe realizarse después de cada procedimiento doloroso, para evaluar la eficacia de medidas ambientales de comportamiento o agentes farmacológicos. Es recomendable el desarrollo de escalas específicas para cada tipo de situaciones.

El avance positivo en el cuidado y manejo del recién nacido ha contribuido a un aumento importante de la supervivencia de niños enfermos críticos sometidos a procedimientos dolorosos. El tratamiento del dolor se ha convertido en una parte crucial de los cuidados del neonato. Hay una serie de medidas generales para controlar el dolor, que se centran en la prevención, sobre todo evitando el estímulo doloroso recurrente y minimizando los procedimientos dolorosos y, si es posible, coordinándolo con otros aspectos del cuidado del niño. Sin embargo estas intervenciones solas pueden ser insuficientes para aliviar el dolor moderado o intenso y ser necesario administrar fármacos analgésicos, que deben ser elegidos de forma cuidadosa basándonos en una evaluación global del estadio clínico del paciente, teniendo en cuenta la eficacia, seguridad y experiencia con la utilización del fármaco y con la monitorización adecuada en función de sus posibles efectos secundarios. Son múltiples los fármacos que se emplean para el tratamiento del dolor en los niños y a la hora de su utilización hay que tener en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas que los diferencian de los pacientes adultos. No obstante debemos ser conscientes que, a pesar de los avances conseguidos, la experiencia en neonatos es todavía muy limitada.

CORRESPONDENCIA:

L. M. Torres
Servicio de Anestesiología y Unidad de Dolor
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avda. Ana de Viya, 21
11009 Cádiz
e-mail: luismtorres@arrakis.es

BIBLIOGRAFÍA

- Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the ISAP Sub-Committee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249-52.
- Anand KJS, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 67: 3-6.
- Merskey H. Response to editorial: new perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996; 66: 209.
- Kropp P. Psychological pain diagnosis in children. *Schmerz* 2004; 18: 61-74.
- Byers JF, Thornley K. Cueing into infant pain. *MCN Am J Matern Chile Nurs* 2004; 29: 84-9.
- Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, Anand KJ. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain* 1997; 13: 308-12.
- Dollberg S, Stolik-Dollberg O. Prevention and pain management in term and preterm infant. *Harefuah* 2004; 143: 54-9.
- Hubler A. Plans to reduce pain in the neonatal intensive care. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207: 199-207.
- Choonara I. Why do babies cry. *BMJ* 1999; 319: 1381.
- Anand KJS. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 173-80.
- Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lotsoff D, Millar JP. Pain and pain management in newborn infants: A survey of physicians and nurses. *Pediatrics* 1997; 100: 626-32.
- Anand KJS, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000; 77: 69-82.
- Pinto M, Lima D, Castro-Lopes J, Tavares I. Noxious-evoked c-fos expresión in brainstem neurons immunoreactive for GABAB, mu-opioid and NK-1 receptors. *Europ J of Neurosc* 2003; 17: 1393.
- Mathew PJ, Mathew JL. Assessment and management of pain in infants. Review. *PMJ* 2003; 79: 438-43.
- Anand KJS. The International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 173-80.
- Perrault T, Fraser-Askin D, Liston R. Pain in the neonate. *Paediatr Chil Health* 1997; 2: 201-9.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321-47.
- Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998; 73: 1-9.
- Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002; 29: 373-94.
- Giannakouloupoulos X, Sepúlveda W, Kourtis, et al. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994; 344: 77-81.
- Grunau R, Weinberg J, Whitfield MF. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics* 2004; 114: 77-84.
- Fitzgerald M. Developmental biology of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 177-85.
- Fitzgerald M, McIntosh N. Pain and analgesia in the newborn. *Arch Dis Child* 1989; 64: 441-3.
- Majcher TA, Means LJ. Pain management in children. *Semin Pediatr Surg* 1992; 1: 52-64.

25. Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist* 2001; 7: 246-57.
26. Larsson BA. Pain and pain relief during neonatal period. Early pain experiences can result in negative late-effects. *Lakartidningen* 2001; 98: 1656-62.
27. Taddio A, Katz J, Ilersch AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997; 349: 599-603.
28. Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996; 98: 587-94.
29. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Beba Pediatr* 1999; 20: 253-61.
30. Whitfield MF, Grunau RE. Behavior, pain perception, and the extremely low-birth weight survivor. *Clin Perinatol* 2000; 27: 363-79.
31. Grunau R. Long-term consequences of pain in human neonates. In: Anand KJ, Stenens BJ, McGrath PJ, eds. *Pain in Neonates*. New York, NY: Elsevier, 2000. p. 55-76.
32. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol* 2002; 29: 373-94.
33. Anand KJ. Effects of perinatal pain and stress. *Prog Brain Res* 2000; 122: 117-29.
34. Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, et al. Pain reactivity in former extremely low birth weight infants at corrected age 8 months compared with term born controls. *Infant Behav Dev* 2001; 24: 41-55.
35. Grunau R, Whitfield MF, Davis C. Pattern of learning disabilities in children with extremely low birth weight and broadly average intelligence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 615-20.
36. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA* 2003; 289: 3264-72.
37. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 728-37.
38. Hille ET, den Ouden AL, Saigal S, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *Lancet* 2001; 357: 1641-3.
39. Rickards AL, Kelly EA, Doyle LW, Callanan C. Cognition, academic progress, behavior and self-concept at 14 years of very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 11-8.
40. Sargal S, Hault LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2000; 105: 325-31.
41. Grunau RE. Self-regulation and behavior in preterm children: effects of early pain. In: McGrath PJ, Finley GA, eds. *Pediatric pain: biological and social context, progress in pain research and management*. Seattle, WA: IASP Press 2003; 26: 23-55.
42. O'Rourke D. The measurement of pain in infants, children, and adolescents: from policy to practice. *Phys Ther* 2004; 84: 560-70.
43. Craig KD. The facial display of pain in infants and children. *Pain Research and Management* 1998; 10: 103-21.
44. Harrison D, Evans C, Johnston L, et al. Bedside assessment of heel lance pain in the hospitalized infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002; 31: 551-7.
45. Abu-Saad HH, Tours GJJW, Stevens B, Hamers JPH. Assessment of pain in neonates. *Semin Perinatol* 1998; 22: 402-16.
46. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, et al. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; 12: 13-22.
47. McNair C, Ballantyne M, Dionea K, et al. Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89: F537-41.
48. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal post-operative pain measurement score: initial testing of validity and reliability. *Pediatr Anaesth* 1995; 5: 53-61.
49. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, et al. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993; 12: 59-66.
50. Grunau RVE, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987; 28: 395-410.
51. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the neonatal facial coding system in pain assessment of premature neonates. *Pain* 1998; 7(3): 277-86.
52. Craig K, Prkachin K, Grunau R. The facial expression of pain. In: Turk DC, Melzack R, eds. *Handbook of pain assessment*. 2nd ed. New York, NY: Guilford Press 2001. p. 153-69.
53. Johnston CC, Stevens BJ, Franck LS, et al. Factors explaining lack of response to heel stick in preterm newborns. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing* 1999; 28: 587-94.
54. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, et al. Pain in preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 1993; 52: 287-99.
55. Sparshott MM. The development of a clinical distress scale for ventilated newborn infants: identification of pain and distress based on validated behavioral scores. *J Neonatal Nurs* 1996; 2: 5-11.
56. Van Dijk M, Peters JWB, Bouwmeester NJ, Tibboel D. Are postoperative pain instruments useful for specific groups of vulnerable infants? *Clin Perinatol* 2002; 29: 469-91.
57. Stevens B, Gibbings S. Clinical utility and clinical significance in the assessment and management of pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol* 2002; 29: 469-91.
58. Consensus Statement for the prevention and management of pain in the newborn. Anand KJS. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 173-80.
59. Ramelet, AS, Abu-Saad HH, Rees N, McDonald S. The challenges of pain measurement in critically ill young children: a comprehensive review. *Aust Crit Care* 2004; 17: 33-45.
60. Bellieni CV, Bagnoli F, Buonocore G. Alone no

- more: pain in premature children. *Ethics Med* 2003; 19: 5-9.
61. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Pediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Prevention and Management of pain and stress in the Neonate. *Pediatrics* 2000; 105: 454-61.
 62. Schechter NL, Blankson V, Pachter LM, Sullivan CM, Costa L. The ouchless place: no pain, children's gain. *Pediatrics* 1997; 99: 890-4.
 63. Shah VS, Taddio A, Bennet S, Speidel BD. Neonatal pain response to heelstick vs venepuncture for routine blood sampling. *Arch Dis Child* 1997; 77: F143-F144.
 64. Larsson BA, Tannfeldt G, Lagercrantz H, Olsson GL. Venipuncture is more effective and less painful than heel lancing for blood tests in neonates. *Pediatrics* 1998; 101: 882-6.
 65. Sauve R, Saigal S, eds. Optimizing the neonatal intensive care environment. Reporto of the Tenth Canadian Ross Conference in Pediatrics, GCI Communications; 1995; Abbott Laboratorios; Montreal, Canada. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health Noise: a hazard for the fetus and newborn. *Pediatrics* 1997; 100: 724-7.
 66. Corff K, Seideman R, Venkataraman P, Lutes L, Yates B. Facilitated tucking: a nonpharmacologic comfort measure for pain in preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995; 24: 143-7.
 67. Akman I, Ozek E, Bilgen H, Ozdogan T, Cebeci D. Sweet solutions and pacifiers for pain relief in newborn infant. *J Pain* 2002; 3: 199-202.
 68. Harrison D, Johnston L, Loughnan P. Oral sucrose for procedural pain in sick hospitalized infants: randomized-controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 591-7.
 69. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001069.
 70. Akcam M. Oral fructosa solution as an analgesic in the newborn: a randomized, placebo-controlled and masked study. *Pediatr Int* 2004; 46: 459-62.
 71. Akcam M, Ormeci AR. Oral hypertonic glucosa spray: a practical alternative for analgesia in the newborn. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1330-3.
 72. Yowell AL. Sweet pain management in newborns. *Ky Nurse* 2004; 52: 22.
 73. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonatos: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2002; 51: 460-3.
 74. Gradin M, Finnstrom O, Schollin J. Feeding and oral glucose-additive effects on pain reduction in newborns. *Early Hum Dev* 2004; 77: 57-65.
 75. Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M, Ville Y. Analgesic effect of breast feeding in term neonatos: a randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 13-21.
 76. Schollin J. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in neonatos. *Acta Paediatr* 2004; 93: 453-5.
 77. Upadhyay A, Aggarwal R, Narayan S, Josshi M, Paul VK, Deorari AP. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonatos: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Paediatr* 2004; 93: 518-22.
 78. Elorza MD. Dolor en el recién nacido. *Anales de Pediatría* 2003; 54: 293-5.
 79. Taddio A, Ohlsson, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics* 1998; 101 (2).
 80. Norman J, Jones PL. Complications of the use of EMLA. *Br J Anaesth* 1990; 64: 403.
 81. Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. *Anesth Analg* 1994; 78: 574-83.
 82. Brisman M, Ljung BML, Otterbom I, Larsson LE, Andreasson SE. Methaemoglobin formation after the use of EMLA in term neonates. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1998; 87: 1191-4.
 83. McCafferty DF, Woolfson AD, Boston V. In vivo assessment of percutaneous local anaesthetic preparations. *Br J Anaesth* 1989; 62: 17-21.
 84. Ballantyne M, McNair C, Ung E, Gibbins S, Stevens B. A randomized controlled trial evaluating the efficacy of tetracaine gel for pain relief from peripheral inserted central catheter in infants. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 297-307.
 85. Taddio A. Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2002; 29: 493-509.
 86. Taddio A, Katz J. Pain, opioid tolerance and sensitization and nociception in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 291-302.
 87. van Lingen RA, Simons SH, Anderson SH, Tibboel DI. The effects of analgesia in the vulnerable infant during the perinatal period. *Clin Perinatol* 2002; 29: 511-34.
 88. Jacqz-Aigrain E, Burtin P. Clinical pharmacokinetics of sedatives in neonatos. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 423-43.
 89. Olkkola KT, Hamunen K, Maunuksela EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 385-404.
 90. Armstrong PJ, Bersten A. Normeperidine toxicity. *Anesth Analg* 1986; 65: 536-8.
 91. Mikhel'son VA, Zhirkova IV, Beliaeva ID, et al. Postoperative analgesia with tramal in newborn children using the method of continuous intravenous infusion. *Anesteziol Reanimatol* 2003; 24-8.
 92. Kart T, Churistrup LL, Rasamussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1-pharmacokinetics. *Pediatr Anaesth* 1997; 7: 5-11.
 93. Huet F, Reiser V, Gouyon JB. Effect secondaire du fentanyl sur la ventilation mécanique de l'enfant prématuré. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 841.
 94. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology* 1996; 84: 459-71.

95. Canadian Anaesthetists' Society. CAS guidelines to the practice of anesthesia: revised edition 1997. *Can J Anaesth* 1997; 44S.
96. Latausch L, Freye E. Pain and opioids in preterm and newborn. *Anaesthesist* 2002; 51: 272-84.
97. McRrie TI, Lynn AM, Nespeca MK, et al. The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Chile* 1992; 146: 972-6.
98. Pokela ML, Olkkola KT, S epala T, et al. Age-related morphine kinetics in infants. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 26-34.
99. Faura CC, Collins SL, Moore RA, et al. Systematic review of factors affecting the reitios of morphine and its major metabolites. *Pain* 1998; 74: 43-53.
100. Bouwmeester NJ, Hop WC, van Dijk M, et al. Post-operative pain in the neonato. In: Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, Holford NH. DEvelopmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *Br J Anaesth* 2004; 92: 208-17.
101. Nandi R, Beacham D, Middleton J, et al. The functional expresión of mu opioid receptor on sensory neurons is developmentally morphine analgesia is less selective in them. *Pain* 2004; 111: 38-50.
102. Anand KJ, Arnold JH. Opioid tolerante and dependence in infants and children. *Crit Care Med* 1994; 22: 334-42.
103. Master M, Kost-Byerly S, Billet C. The management of opioid and benzodiazepine dependence in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 135-40.
104. Howard CR, Howard FM, Weitzman ML. Acetaminophen analgesia in neonatal circumcision: the effect on pain. *Pediatrics* 1994; 93: 641-6.
105. Anderson BJ, Woolard GA, Holford NH. Acetaminophen analgesia in chidren: placebo effect and pain resolution alter tonsillectomy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 559-69.
106. Shah V, Taddio A, Ohlsson A. Randomized controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonatos. *Arch Dis Chil Fetal Neonat Ed* 1998; 79: F209-F211.
107. Autrey E, Dutertre JP, Breteau M, Jonville AP, Furet Y, Laugier J. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administracion of propacetamol chlorhydrate. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 129-34.
108. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorm TK. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997; 87: 244-52.
109. van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM. Pharmacokinetics and metabolismo of rectally administered paracetamol in preterm neonatos. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 1999; 80: F59-F63.
110. van der Marel CD, Anderson BJ, Pluim AL, de Jong THR, Gonz alez A, Tibboel D. Acetaminophen in cerebrospinal fluid in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 297-302.
111. van der Marel CD, Andrson BJ, van Lingen RA, Holford NHG, Pluim MAL, Jansman FGA, et al. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 243-51.
112. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53: 139-88.
113. Papacci P, De Francisci G, Iacobucci T, Giannantonio C, De Carolis Zecca E, Romagnoli C. Use of intravenous ketorolac in the neonato and premature babies *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 487-92.
114. Burd RS, Tobias JD. Ketorolac for pain management after abdominal surgical procedures in infants. *South Med J* 2002; 95: 331-3.
115. Johr M. Pain treatment in neonatos, infants and children-is the crrent treatment sufficient? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 521-6.
116. Kokki H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 103-23.
117. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ. P terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249-52.
118. Reimche LD, Sankaran K, Hindmarsch KW, et al. Chloral hydrate sedation in neonates and infants: clinical and pharmacologic considerations. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 12: 57-64.
119. Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, et al. Direct hyperbilirubinemia associated with chloral hydrate administration in the newborn. *Pediatrics* 1990; 86: 277-81.
120. Goldsmith JP. Ventilatory management casebook: chloral hydrate intoxication. *J Perinatol* 1994; 14: 74-6.
121. Bell R, Waal K, Zannini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25 (1): CD004212.
122. Nguyen The Ticch S, Vecchierini MF, Debillon T, et al. Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterms neonates. *Pediatrics* 2003; 111: 123-8.
123. Torres LM, Calderón E, Velázquez A. Remifentaniolo. Indicaciones en anestesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999; 46: 75-80.
124. Chiaretti A, Pietrini D, Piastra M, et al. Safety and efficacy of remifentanil in craniostynosis repair children less than 1 year old. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33: 83-8.
125. López Navarro AM, Peir  C, Matoses S, et al. General anesthesia by infusion of remifentanil for debridement and grafting of large burns in 3 pediatric patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004; 51: 47-50.
126. Ross AK, Davis PJ, Dear GL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001; 93: 1370-2.
127. Donmez A, Kizilkan A, Berksun H, et al. One center's experience with remifentanil infusions for pediatric cardiac catheterizacion. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2001; 15: 736-9.
128. Reyle-Hahn M, Niggemann B, Max M, Streich R, Rossaint R. Remifentanil and propofol for sedation in children and young adolescent undergoing diag-

- nostic flexible bronchoscopy. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 59-63.
129. Litman RS. Conscious sedation with remifentanyl and midazolam during brief painful procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1085-8.
130. Bauman LA, Cannon ML, McCloskey J, Allen S, James RL, Tobin J, et al. Unconscious sedation in children: a prospective multi-arm clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 674-9.
131. Vidal MA, Velázquez A, Morgado I, et al. Sedation with remifentanyl for tracheostomy in a pediatric patient. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004; 51: 600-3.
132. Kain ZN, Mayes LC, Bell C, et al. Premedication in the United States: a status report. *Anesth Analg* 1997; 84: 427-32.
133. Pandit UA, Collier PJ, Malviya S, et al. Oral transmucosal midazolam premedication for preschool children. *Canad J Anesth* 2001; 48: 191-5.
134. Wengrower D, Gozal D, Gozal Y, et al. Complicated endoscopic pediatric procedures using deep sedation and general anesthesia are safe in the endoscopy suite. *Scand Gastroenterol* 2004; 39: 283-6.
135. Aryva V, Ramji S. Midazolam sedation in mechanically ventilated newborns: a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2001; 38: 967-72.
136. Ng E, Klinger G, Shah V, et al. Safety of benzodiazepines in newborns. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1150-5.
137. De Wildt SN, de How M, Vinks AA. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 1952-8.
138. Nahara MC, Mc Morrow J, Jones PR, et al. Pharmacokinetics of midazolam in critically pediatric patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25: 219-21.
139. Ng F, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusión for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002052.
140. Rig by-Jones AE, Nolan JA, Priston MJ, et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in critically ill neonates, infants and children in a intensive care unit. *Anesthesiology* 2002; 97: 1393-400.
141. Vardi A, Salem Y, Padeh S, et al. Is propofol safe for procedural sedation in children? A prospective Evaluation of propofol versus ketamine in pediatric critical care. *Crit Care Med* 2002; 30: 1231-6.
142. Pees C, Haas WA, Ewert P, et al. Comparison of analgesic/sedative effect of racemicketamine and S(+)-ketamine during cardiac catheterization in newborns and children. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 424-9.
143. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM. Safety and efficacy of ketamine sedation for infant flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 2004; 125: 1132-7.
144. Hosteler MA, Davis CO. Prospective age-based comparison of behavioural reactions accruing after ketamine sedation in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 463-8.
145. Green SM, Denmark TK, Cline J, et al. Ketamine sedation for pediatric critical care procedures. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 244-8.