

Efectividad de Medicamentos en Neonatología

Introducción

Objetivos

Valoración del dolor en el neonato

Intervenciones no farmacológicas

Tratamiento farmacológico

Conclusiones

Anexos

Bibliografía.

Autores de la revisión.

Comité editorial.

Sedoanalgesia en el Recién Nacido

■ INTRODUCCIÓN

El **dolor** es definido por la International Association for the Study of Pain (IASP) como una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial¹. Puede tener consecuencias negativas tanto en el momento agudo como en el desarrollo posterior del recién nacido.

Se ha demostrado que el dolor agudo puede producir inestabilidad clínica, con cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial e intracraneal, saturación de oxígeno y complicaciones tales como la hemorragia intraventricular. También se ha evidenciado una respuesta endocrina con un aumento en la secreción de cortisol, catecolaminas, glucagón y un aumento del catabolismo, que en situaciones no controladas pueden producir un empeoramiento clínico del paciente. Tabla 1.

Además, el dolor crónico o repetitivo puede tener consecuencias a largo plazo. Esta memoria del dolor a largo plazo existe en los recién nacidos, incluidos los nacidos prematuramente, ya que los sistemas necesarios para ello (hipocampo, sistema límbico, diencefalo, neurotransmisores y receptores glutamatérgicos y opioides) están lo suficientemente desarrollados desde las 25-26 semanas de edad gestacional. Así, se ha demostrado, según diversos estudios, que los estímulos dolorosos repetitivos en etapas tempranas de la vida y la separación materna, hechos tan frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), conllevan cambios permanentes en el procesamiento del dolor a nivel espinal, supraespinal y periférico, alteraciones neuroendo-

crinas y fundamentalmente del neurodesarrollo, que se manifiestan en etapas posteriores como una hipersensibilidad al dolor, alteraciones en el desarrollo cognitivo y de aprendizaje².

Tabla 1: Respuestas fisiológicas, bioquímicas y conductuales al dolor

Fisiológicas
Aumento de frecuencia cardíaca
Cambios en la frecuencia respiratoria
Aumento de la presión intracraneal, hemorragia intraventricular
Fluctuaciones en la tensión arterial
Cambios de coloración
Aumento del consumo de oxígeno
Disminución de la saturación de oxígeno
Disminución del tono vagal
Disminución del flujo sanguíneo periférico
Sudoración palmar
Náuseas, vómitos, midriasis
Bioquímicas
Aumento del cortisol
Aumento de adrenalina y noradrenalina
Aumento de GH
Disminución de prolactina
Disminución de insulina-Hiperglucemia
Catabolismo proteico-Lipólisis
Conducta
Aumento de gestos faciales (muecas, aleteo nasal, etc)
Llanto
Aumento de movimientos corporales
Cambios bruscos de comportamiento
Alteración del ciclo sueño-vigilia

De Newborn Infant Nurs Rev 2001; 1: 88

Muchas líneas de investigación revelan que los estímulos dolorosos repetitivos pueden causar la muerte celular por excitación y una disrupción en el desarrollo correcto de la función cortical.

Por todo ello, el tratamiento del dolor debe ser una prioridad en el manejo del paciente neonatal, desterrando la idea errónea de que los recién nacidos ni experimentan ni recuerdan el dolor. Es necesario sensibilizar a los profesionales sanitarios de la capacidad del recién nacido para experimentar el dolor y de los efectos a corto y largo plazo del dolor agudo y crónico.

Los receptores nociceptivos son terminaciones nerviosas libres distribuidas por todo el cuerpo. El estímulo doloroso se transmite a través de las fibras nerviosas aferentes hasta el asta dorsal de la médula espinal y asciende por el tracto espinotalámico lateral hasta el tálamo y la corteza cerebral. El sistema nociceptivo es modulado por una serie de neurotransmisores que atenúan o amplifican la transmisión. Entre los neurotransmisores que inhiben la percepción del dolor están los opiodes endógenos como las beta endorfinas, encefalinas y dismorfinas. También intervienen la serotonina y el ácido gammaaminobutírico (GABA). La estimulación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) por el glutamato incrementa la excitabilidad de

las neuronas circundantes. La liberación de la sustancia P y otros neurotransmisores activan las interneuronas del asta dorsal. Todo ello resulta en un aumento de excitabilidad de áreas no expuestas a estímulos dolorosos. Debido a la superficie corporal de los neonatos, la inmadurez de la vía inhibitoria descendente y la mayor concentración de receptores de sustancia P, los recién nacidos y, sobre todo, los nacidos prematuramente, experimentan una disminución del umbral al dolor, una respuesta mayor y más prolongada al mismo y un aumento de la respuesta dolorosa en los tejidos circundantes al estímulo. Fig. 1

Por otra parte, el **estrés** se define como una tensión corporal o mental provocada por un factor físico, químico o emocional y que puede ser un factor causal de una enfermedad. En una UCIN existen múltiples causas de estrés en las que el tratamiento adecuado es la sedoanalgesia. Durante su estancia en una UCIN los recién nacidos prematuros son sometidos a una media de 14 procedimientos dolorosos al día y a pesar de la evidencia de que los neonatos y más aún, los nacidos prematuramente, son capaces de experimentar dolor, aún hoy, muchos de estos procedimientos son llevados a cabo sin un adecuado tratamiento analgésico. De este modo, menos de un 35% reciben analgesia antes de un procedimiento y un 40% no reciben tratamiento en ningún momento³. Tabla 2.

Fig. 1: Factores neonatales relacionados con los efectos adversos neurológicos a largo plazo

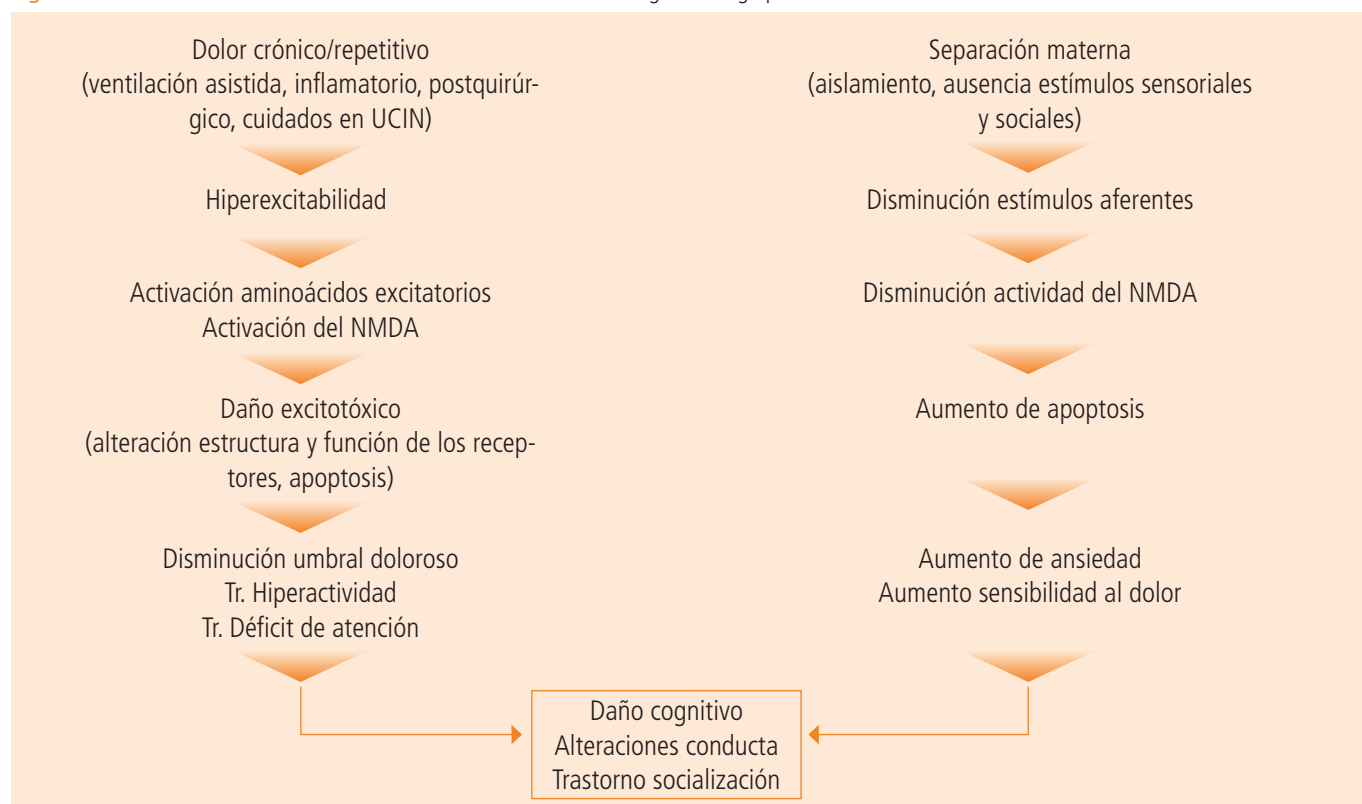


Tabla 2. Procedimientos dolorosos

Diagnósticos
Punción arterial/Venopunción/Punción de talón
Broncoscopia/Endoscopia
Punción lumbar
Examen de fondo de ojo (ROP)
Punción suprapúbica
Ecografías
Terapéuticos
Cateterización venosa periférica o central
Intubación endotraqueal/Extubación
Inserción de tubo de tórax
Aspiración nasotraqueal
Fisioterapia respiratoria
Inserción de sonda orogástrica/aspiración
Ventilación mecánica
Drenaje postural
Punción ventricular
Fisioterapia respiratoria
Retirada de suturas
Inyección intramuscular
Quirúrgicos
Cirugía mayor (cardíaca, torácica, abdominal, etc)
Cirugía menor (drenaje de abscesos, etc)
Otros

De Arch Pediatr Adolesc Med. 2001; 155: 174 (modificada)

OBJETIVOS

1. Describir las escalas apropiadas para cuantificar la intensidad del dolor y monitorizarlo en el neonato
2. Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento no farmacológico y de los fármacos analgésicos y sedantes en el periodo neonatal, así como las dosis y pautas de administración.

VALORACIÓN DEL DOLOR EN EL NEONATO

El dolor se asocia con alteraciones fisiológicas, del comportamiento, bioquímicas y psicológicas. Existen diversas escalas para la valoración de éste en neonatos a término y nacidos prematuramente que se basan en la observación y recogida de estas alteraciones y constituyen los métodos de valoración más seguros y factibles. Entre estas escalas se encuentran: Neonatal Facial Coding Score (NFCs), DAN, Neonatal Infant Pain Scales (NIPS), COMFORT Score, etc, pero las más utilizadas son la PIPP (Premature Infant Pain Profile) y la CRIES Score (Crying, Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression and Sleeplessness).

La PIPP es una medida multidimensional que se compone de 7 parámetros valorados de 0 a 3, entre los que se incluye la edad gestacional motivo por el cual es muy bien aceptada⁴. Tabla 3.

Tabla 3. Escala PIPP.

PIPP (Premature Infant Pain Profile, Stevens 1996)

Indicador (tiempo de observación)	0	1	2	3
Gestación	≥ 36 semanas	32 a < 36	28 a < 32	≤ 28 semanas
Comportamiento *(15 seg)	Despierto y activo ojos abiertos con movimientos faciales	Despierto e inactivo ojos abiertos sin movimientos faciales	Dormido y activo ojos cerrados con movimientos faciales	Dormido e inactivo ojos cerrados sin movimientos faciales
Aumento de FC #(30 seg)	0 – 4 lpm	5 – 14 lpm	15 – 24 lpm	≥ 25 lpm
Disminución Sat O ₂ #(30 seg)	0 – 2,4%	2,5 – 4,9%	5 – 7,4%	≥ 7,5%
Entrecejo fruncido #(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Ojos apretados #(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Surco nasolabial #(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg

* Comparar comportamiento basal y 15 segundos después del procedimiento doloroso

Comparar situación basal y 30 segundos después del procedimiento doloroso

Interpretación:
dolor leve o no dolor
dolor moderado
dolor intenso

Tabla 4. Escala CRIES

Puntuación CRIES del dolor postoperatorio en el Recién Nacido (Krechel SW 1995)

Parámetro	0	1	2
Llanto*	No llora, tranquilo	Lloriqueo consolable	Llanto intenso no consolable
Fi O ₂ para Sat O ₂ > 95%	0,21	≤ 0,3	> 0,3
FC y TA sistólica	≤ basal	Aumento ≤ 20% basal	Aumento > 20% basal
Expresión	Cara descansada, expresión neutra	Ceño y surco nasolabial fruncidos, boca abierta (mueca de dolor)	Mueca de dolor y gemido
Periodos de sueño	Normales	Se despierta muy frecuentemente	Constantemente despierto

* El llanto de un RN intubado puede puntuarse por sus movimientos faciales y bucales



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios

Comunidad de Madrid



Servicio Madrileño de Salud

Comunidad de Madrid

La escala CRIES valora 5 parámetros fisiológicos y de comportamiento siendo igualmente válida para medir el dolor postoperatorio en el recién nacido⁵. Tabla 4.

La valoración del dolor debe ser incorporada al protocolo del cuidado habitual de los recién nacidos, siendo crucial el papel de la profesionales de enfermería. Debe emplearse la escala con la que el personal esté más familiarizado, realizándola sistemáticamente según la condición clínica del neonato para poder proporcionar un tratamiento adecuado cuando lo precise en función de la intensidad del dolor.

Un problema añadido es el de la monitorización del nivel de analgesia, ya que estas escalas no son de ayuda si el paciente está paralizado o presenta sobredosificación de analgésicos. Por ello, en otros grupos de edad ya se están utilizando métodos objetivos como el índice bispectral (BIS) que junto, a la monitorización tradicional de los parámetros fisiológicos y de comportamiento, permite evaluar el nivel de sedación de manera continua y, por tanto, realizar una dosificación dinámica de los fármacos sedoanalgésicos⁶. Deben efectuarse estudios para validar estas técnicas en neonatos.

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Existen una serie de intervenciones, tanto a nivel médico como de enfermería, que disminuyen los factores estresantes que tienen lugar en las UCIN^{7, 8}. Tabla 5.

Tabla 5. Medidas no farmacológicas contra el dolor

Modificación del medio ambiente
Limitar el número de procedimientos
Agrupar las manipulaciones
Evitar estímulos luminosos, ruidos, hambre, frío, etc
Respetar el descanso del recién nacido
Medidas posturales
Facilitar el contacto con los padres
Favorecer el método canguro
Posicionar al recién nacido (flexión)
Masajes terapéuticos
Medidas de distracción
Musicoterapia
Voces suaves
Estímulo olfativo
Succión no nutritiva antes y durante el procedimiento
Lactancia materna antes y durante el procedimiento
Sacarosa o Glucosa oral
2 minutos o 15 seg. antes del procedimiento

De Am J Matern Child Nurs. 2004; 88

- Minimizar los procedimientos dolorosos o estresantes y coordinarlos con otros aspectos del cuidado neonatal ya que no hay mejor analgesia que evitar el dolor. Agrupar las manipulaciones al recién nacido, fundamentalmente las extracciones sanguíneas y, si se precisan punciones de manera frecuente, obtener una vía venosa o arterial.
- La venopunción parece ser el método de elección para la toma de muestras de sangre en los recién nacidos frente a la punción de talón. En una revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2005⁹, se observa que la venopunción es menos dolorosa que la punción del talón, siendo las diferencias estadísticamente significativas (puntuación en la escala del dolor NIPS: diferencia media ponderada (DMP) de -1,84, intervalo de confianza (IC) de 95% (-2,61 a -1,06)).
- Otras medidas que atenúan la sensación dolorosa son: crear un ambiente tranquilo y agradable al recién nacido evitando estímulos como el ruido, el frío, el calor, el hambre; posicionar al neonato en flexión siempre que no esté contraindicado; respetar el sueño del recién nacido; facilitar el contacto con los padres antes y durante el procedimiento; la succión no nutritiva, etc. Estas medidas de contención han demostrado potenciar el efecto analgésico de otras terapias como la administración de sacarosa o glucosa¹⁰.
- La lactancia materna también parece tener efecto analgésico, aunque el mecanismo exacto no está claro. Pueden contribuir la presencia de la madre, el contacto piel con piel, la succión y el sabor dulce de la leche. Además, la leche materna contiene una alta concentración de triptófano, precursor de la melatonina que incrementa la concentración de beta endorfinas. Aliwalas y col. publicaron una revisión sistemática en la que se comprueba que la lactancia materna, administrada desde 2 minutos antes y durante el procedimiento disminuye el dolor neonatal durante procedimientos menores, fundamentalmente en las venopunciones¹¹.

SACAROSA

La utilización de sacarosa es la intervención no farmacológica contra el dolor más estudiada en neonatos. Se administra por vía oral (V.O.) (con jeringa o, preferiblemente, por succión) o por sonda nasogástrica (SNG), 2 minutos antes del procedimiento. Su efecto analgésico está mediado por la liberación de neurotransmisores opioides endógenos como las beta endorfinas, demostrando ser eficaz ante procedimientos dolorosos cortos tales como accesos venosos periféricos o centrales, punción lumbar, punción del talón, etc^{7,8}.

EVALUACIÓN CLÍNICA

En una revisión sistemática de la Cochrane publicada en 2004¹² se evalúan 21 ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados con un grupo placebo que incluyen un total de 1.616 recién nacidos de 25 a 40 semanas de gestación. Se administra sacarosa V.O. a dosis y concentraciones que varían de 0,012 a 1 gramo y del 7,5% al 50% respectivamente, frente a un grupo control (administración de agua, succión no nutritiva o medidas de contención), 2 minutos antes del procedimiento doloroso (venopunción o punción de talón).

Criterios de valoración

Las variables del análisis son la valoración del dolor mediante parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno y presión de CO₂), de conducta (duración del llanto, mímica facial) o escalas combinadas.

Resultados

Debido a la heterogeneidad de la intervención y de la presentación de los resultados, la mayoría de las variables se evaluaron en cada estudio de manera independiente. La única variable para la que se encuentran diferencias estadísticamente significativas es la valoración del dolor, objetivándose una menor puntuación de la escala PIPP en el grupo tratado con sacarosa respecto al grupo control tanto a los 30 como a los 60 segundos después de la realización del procedimiento (rango de dosis de 0,012-0,12 gramos) (DMP de -1,64, IC del 95%, (-2,47 a -0,81) a los 30 segundos y DMP -2,05, IC 95%, (-3,08 -1,02) a los 60 segundos de realizar una punción de talón). En el resto de variables no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas se han investigado en 6 estudios. Sólo un 3% de los neonatos presentaron efectos adversos menores (atragantamiento o episodios de desaturación de recuperación espontánea). No existen ensayos clínicos que investiguen los efectos derivados del uso repetido de la sacarosa.

GLUCOSA

La glucosa se administra 15 segundos antes del procedimiento mediante instilación directa en la boca del neonato seguido de succión no nutritiva o mediante tetina y succión. Ha demostrado tener la misma eficacia que la sacarosa como analgésico. En el estudio de asignación aleatoria de Carbajal y col.¹³, se investiga la administración de glucosa 30% (0,09 gramos) en 40 recién nacidos prematuros frente a un grupo control (agua estéril)

previa a una inyección subcutánea y se objetiva una menor puntuación de la escala de dolor DAN en los grupos tratados con glucosa ($p=0,03$). En cuanto a las reacciones adversas no hay diferencias significativas respecto al grupo placebo.

■ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las diferencias farmacocinéticas que se producen en el periodo neonatal implican un mayor volumen de distribución, menor cantidad de grasa corporal, mayor proporción de fracción libre por los niveles bajos de albúmina y proteínas plasmáticas, menor capacidad de conjugación hepática y eliminación renal y mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que conlleva una mayor rapidez de acción de los fármacos, con un efecto superior y más duradero y un grado de tolerancia menor¹⁴. Estas peculiaridades y la patología propia de cada recién nacido hacen que la dosis de un mismo fármaco pueda variar según la patología, el estado clínico y la edad gestacional del recién nacido.

ANALGÉSICOS

■ I. PARACETAMOL Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Son utilizados para el tratamiento del dolor leve-moderado, o como coadyuvantes en el dolor intenso junto a los opiodes, para disminuir la dosis de estos últimos. Los datos sobre la farmacodinamia, eficacia y seguridad en neonatos son limitados.

Paracetamol: Inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central, aunque no es tan eficaz en este grupo de pacientes como en niños mayores. No es eficaz para la punción de talón¹⁵.

Uso autorizado en España: a partir de 0 meses^{16, 17}. Las dosis recomendadas en pretérminos de 28 a 32 semanas 10-12mg/kg/dosis cada 6-8 horas, dosis máxima de 40mg/kg/día; en pretérminos de 32 a 36 semanas y neonatos a término menores de 10 días: 10-15mg/kg/dosis cada 6 horas, dosis máxima 60mg/kg/día y en neonatos a término mayores de 10 días: 10-15mg/kg/dosis cada 4-6 horas, dosis máxima 90mg/kg/día^{18, 19}.

En España está comercializado como viales de 1g, no se recomienda su administración en menores de 33Kg²⁰. En otros países como Francia se comercializa como viales de 500mg, recomendando una dosis de 7,5mg/Kg/dosis sin sobrepasar cuatro administraciones al día para los menores de 10 días y 15mg/Kg/dosis sin sobrepasar cuatro administraciones al día para los mayores de 10 días²¹.

Ibuprofeno: Bloquea la síntesis de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa.

La dosis de ibuprofeno es de 4 a 10 mg/kg cada 6 horas. Uso autorizado en España: no está recomendado para menores de 3 meses²².

Metamizol: No está disponible ni autorizado en EEUU por el riesgo potencial de agranulocitosis y anemia aplásica, motivo por el cual existen pocos estudios que investiguen este fármaco.

En España está contraindicado su uso en neonatos y menores de 3 meses ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización²³. A pesar de ello, en nuestro medio se utiliza en base a la experiencia en otros grupos de edad y debido a la ausencia de analgésicos de potencia intermedia en recién nacidos. La dosis empleada en niños es de 20-50 mg/kg cada 6-8 horas.

■ SEGURIDAD

Existen estudios limitados. En la población general el paracetamol puede producir, fundamentalmente en casos de sobredosis, necrosis hepática, reacciones de hipersensibilidad, etc. Ibuprofeno puede producir inhibición de la agregación plaquetaria, sangrado digestivo, hepatotoxicidad, toxicidad renal, desplazamiento de la bilirrubina, alteraciones de la termorregulación, etc. No se han encontrado estudios sobre la seguridad de metamizol.

■ II. OPIOIDES

Se utilizan para el tratamiento del dolor moderado-intenso relacionado con procedimientos diversos, cirugía, ventilación mecánica o situaciones clínicas dolorosas más crónicas. Entre los más utilizados están morfina y fentanilo.

Morfina. Ejerce un efecto analgésico por activación de los receptores μ .

Fentanilo. Es un opioide sintético, cuya potencia analgésica es de 50-100 veces mayor que la de la morfina, inicio de acción más rápido y menor duración. Tiene un amplio rango de seguridad. De elección en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica, con síntomas relacionados con la liberación de histamina durante la infusión de morfina o con tolerancia a ésta.

Otros: el uso como analgésicos de otros opiodes como metadona, meperidina, remifentanilo o alfentanilo no está recomendado, ya que no hay estudios que investiguen su eficacia y seguridad en neonatos.

Posología y modo de administración

Pueden administrarse en bolos lentos únicos (al menos en 5 minutos) o repetidos y en infusión continua, esta última modalidad de elección para tratamientos continuados. Es recomendable utilizar el fármaco con el que se esté más familiarizado. Existen unas dosis iniciales recomendadas¹⁸, aunque podrán variar según el estado clínico y la patología del niño y de si se usan conjuntamente o no con otros fármacos como los sedantes.

Morfina.

La dosis inicial es de 0,05mg/kg cada 4-8 horas, y ha de ajustarse según respuesta, siendo la dosis máxima de 0,1mg/kg/dosis¹⁸. Las dosis para la perfusión continua son 10-20 mcg/Kg/hora. Se recomienda no exceder el ritmo de 15-20mcg/kg/hora ya que la eliminación en neonatos es más lenta y son más susceptibles a efectos sobre el sistema nervioso central²⁴. Algunos autores recomiendan dosis superiores, especialmente en pacientes que han desarrollado tolerancia^{18, 19}.

Fentanilo:

Las dosis recomendadas para analgesia en neonatos según la bibliografía americana son de 0,5-3 mcg/Kg I.V. y 0,5-2 mcg/Kg/hora en infusión^{18, 25}. En España no se dispone de ficha técnica y según el prospecto está contraindicado su uso en menores de 2 años²⁶.

Remifentanilo:

En España no se recomienda su empleo en menores de un año²⁷ mientras que la ficha técnica americana contempla el empleo en el mantenimiento de la anestesia junto al óxido nitroso, a dosis 0,4-1 mcg/Kg/minuto en infusión, con bolos adicionales de 1mcg/kg²⁸.

EVALUACIÓN CLÍNICA

No existen datos suficientes para recomendar el uso preferente de morfina o fentanilo. Además, pocos estudios investigan su uso en muchas de las situaciones dolorosas. Se ha realizado una revisión sistemática de la colaboración Cochrane publicada en 2005²⁹ que evalúa 13 ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados (placebo o no tratamiento o con otro fármaco: paracetamol o midazolam). Se incluyen 1.505 recién nacidos a término y prematuros que precisan ventilación mecánica al nacimiento por cualquier tipo de patología pulmonar. El estudio NEOPAIN 2004³⁰ es el estudio de mayor peso ya que aporta

el mayor número de pacientes (898 recién nacidos de 23 a 32 semanas).

Intervención

Existe una gran heterogeneidad en cuanto a tipo de opioide administrado, dosis, forma de administración y duración del tratamiento. La morfina se valora en 7 estudios a dosis de 100 mcg/Kg en bolo (en un único caso la dosis de inicio fue de 200 mcg/kg), seguido de una infusión continua a dosis que varían de 10 a 30 mcg/kg/hora. En 4 estudios se emplea fentanilo a dosis de 3-5 mcg/kg en bolo más una infusión a 0,5-2 mcg/kg/hora. En los 2 estudios restantes se utiliza meperidina y alfentanilo.

En cuanto a la duración del tratamiento varía desde dosis únicas hasta tratamiento continuados de 7 días.

Criterios de valoración

Las variables principales del análisis son la valoración del dolor (mediante diferentes escalas), la duración de la ventilación mecánica, la mortalidad durante el periodo neonatal o al alta y el neurodesarrollo y calidad de vida a corto, medio y largo plazo. Otras variables estudiadas son la incidencia de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, perforación focal gastrointestinal, hemorragia intracraneal (HIC) y leucomalacia periventricular (LPV), duración de la hospitalización, parámetros de crecimiento (talla, peso, perímetro cefálico al término, según edad corregida) y los días en alcanzar la alimentación enteral exclusiva.

Resultados

Deben ser interpretados con precaución debido a la gran heterogeneidad de los estudios en cuanto al tipo y dosis de opioide y distintas escalas de medición del dolor. Se encuentra una disminución en la puntuación de las escalas del dolor en el grupo tratado con opioides comparado con el grupo control (DMP) de -1,71; IC 95% (-3,18 a -0,24).

SEGURIDAD

Los opioides tienen efectos adversos tales como la depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, sedación, rigidez de la pared torácica, obstrucción intestinal, retención urinaria y convulsiones.

El riesgo de presentar estos efectos está directamente relacionado con la dosis administrada, la dosis total del fármaco y el uso concomitante con otros fármacos depresores del sistema nervioso central.

En el caso de la morfina destacan la depresión respiratoria y la hipotensión. En cuanto a la tensión arterial, el estudio de Simons 2006³¹ muestra mayor incidencia de hipotensión en los neonatos tratados con morfina respecto al placebo, pero no mayor necesidad de fármacos vasoactivos o reposición de volumen, por lo que este efecto tiene una importancia clínica limitada. Respecto a fentanilo y derivados destaca la aparición de rigidez muscular y el riesgo de desarrollar tolerancia.

En cuanto a resultados del metanálisis, los recién nacidos muy prematuramente tratados con morfina tardan más días en alcanzar la alimentación enteral exclusiva respecto al grupo control (DMP de 2,10 días; IC 95% (0,35 a 3,85). No se encuentran diferencias significativas en cuanto a las HIC de cualquier grado. Únicamente el estudio Neopain 2004, objetiva una mayor incidencia de HIC grado III y IV de Papille en el grupo de recién nacidos de 27 a 29 semanas de edad gestacional tratados con morfina frente al grupo control aunque este resultado no ha sido contrastado posteriormente en otros estudios.

Tolerancia y dependencia.

Los opioides cuando se administran de manera prolongada, incluso a partir del 4º día pueden producir tolerancia y dependencia, más intensa y precozmente en el caso de fentanilo, con la administración en infusión continua y en recién nacidos prematuros. Así pues, se ha observado que hasta en el 50% de los casos se produce síndrome de abstinencia cuando la dosis acumulada de fentanilo es mayor de 1,6 mg/kg/día o mayor de 300 mcg/kg/día a partir del 5º día³².

Por ello, la retirada del tratamiento debe ser gradual de manera que permita la ausencia de dolor y a su vez, de síntomas relacionados con el síndrome de abstinencia.

III. OTROS ANALGÉSICOS

Existen otros fármacos, como tramadol, clonidina, los nuevos inhibidores de la ciclooxigenasa, gabapentina y fármacos tópicos, que han demostrado eficacia en algunos estudios aunque los datos clínicos son escasos. Por ejemplo, la metadona, ampliamente utilizada como tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos, es un potente analgésico, de larga duración y tiene la ventaja de una gran disponibilidad vía enteral, aunque su uso no puede generalizarse como analgésico hasta que no se realicen trabajos que investiguen su eficacia y seguridad en neonatos.

HIPNÓTICO-SEDANTES

Estos fármacos producen sedación y ansiolisis pero no analgesia, por lo que han de administrarse con un analgésico en los procedimientos dolorosos.

I. BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas son los fármacos sedantes más utilizados. Actúan a nivel del sistema nervioso central inhibiendo las vías dolorosas a través del GABA.

Midazolam: es el más utilizado, por su vida media corta y rápido inicio de acción. Su indicación terapéutica en recién nacidos es como sedante en las UCIN.

Posología y forma de administración

Puede administrarse I.V., V.O. o intranasal, a distintas dosis según la vía.

Uso autorizado en España: No recomienda su uso en menores de 6 meses, ni para la sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local (debido a la vulnerabilidad a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación en este grupo de edad), ni como inductor anestésico, debido a la escasez de datos en esta población. La dosis inicial para la sedación, en recién nacidos menores de 32 semanas es de 0,03 mg/kg/hora y de 0,06 mg/kg/hora en los recién nacidos mayores de 32 semanas en infusión I.V. No se recomienda la dosis de choque I.V. ni se establece una dosis de mantenimiento³³.

Otras dosis recomendadas son de 0,05-0,2 mg/kg I.V., 0,2-0,3 mg/kg intranasal en bolo y 0,05-0,4 mg/kg/hora en infusión, aunque pueden variar según el estado clínico, la patología y la edad gestacional del recién nacido¹⁸.

No existen datos suficientes que avalen el uso de otras benzodiazepinas en neonatos.

EVALUACIÓN CLÍNICA

En una revisión sistemática de la colaboración Cochrane publicada en 2005²⁵ se evalúan 3 ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados con un grupo placebo o tratado con otro sedante, que incluyen 146 recién nacidos a término y nacidos prematuramente. Se administra midazolam en infusión continua a dosis de 20 a 60 mcg/kg/hora tras una dosis de carga de 200 mcg/kg. La duración del tratamiento varía desde 24 horas hasta 5 días. El estudio NOPAIN 1999³⁴ es el que aporta el mayor número de pacientes (67 prematuros de 23 a 32 semanas)

Criterios de valoración

Las variables del análisis son la valoración del nivel de sedación (mediante parámetros fisiológicos y de comportamiento), la incidencia de HIC y LPV, la mortalidad neonatal, los días de ventilación mecánica, los días de oxígeno suplementario, la incidencia de neumotórax, los días de estancia en UCIN, las reacciones adversas asociadas con el uso de midazolam (hipotensión, y alteraciones neurológicas como la actividad epileptiforme, las mioclonías, trastornos de movimientos, hipertonia, hipotonia) y el neurodesarrollo.

Análisis de los resultados

El nivel de sedación no ha podido analizarse como metanálisis debido a los distintos métodos de valoración de los tres estudios, aunque en todos se ha objetivado un mayor nivel de sedación entre el grupo tratado con midazolam frente al grupo placebo. Respecto al resto de variables no se han mostrado diferencias estadísticamente significativas.

■ SEGURIDAD

Las benzodiacepinas pueden producir depresión cardiorrespiratoria y alteraciones neurológicas, entre las que se incluyen mioclonías, actividad eléctrica epileptiforme³⁵, hiper o hipotonia y movimientos extrapiramidales. La causa no está clara, pero puede deberse a cambios hemodinámicos del flujo cerebral por una caída transitoria de la tensión arterial 5-15 minutos después de un bolo de benzodiacepina y a la inmadurez de la vía gabaérgica del dolor.

El metanálisis evidencia aumento de días de estancia en UCIN en el grupo tratado con midazolam (DMP 5,4 días, IC 95% (0,4 a 10,5) respecto al grupo control. Aunque el estudio NOPAIN 99 encuentra un aumento en la incidencia de efectos adversos neurológicos en el grupo tratado con midazolam, este resultado no ha sido contrastado. De hecho, el metanálisis no muestra diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de HIC de cualquier grado.

En el estudio de Ng E 2002³⁶, se estudia retrospectivamente la incidencia de reacciones adversas en 63 neonatos a término y prematuros tratados con midazolam (8 pacientes), loracepam (41 pacientes) o ambos (14 pacientes). En un 16% se objetivan efectos adversos (el 60% en prematuros), el 85% de ellos en relación con estos fármacos (el 42% convulsiones, el 35% hipotensión y el 21% depresión respiratoria).

■ II. KETAMINA

Es un potente analgésico e hipnótico que permite conseguir un estado de sedación manteniendo la ventilación espontánea, de rápida acción y de corta duración. Para la inducción anestésica en procedimientos cortos las dosis recomendadas son de 1-2 mg/kg I.V. o 4 mg/kg I.M.. Para procedimientos más prolongados se recomienda un bolo de 0,5-2 mg/kg más una infusión continua a 0,5 mg/kg/hora ajustando dosis según respuesta hasta un máximo de 2 mg/kg/hora³⁷. Hay pocos estudios que avalen su uso en neonatos. Puede producir depresión respiratoria, apnea, hipotensión, aumento de las secreciones, aunque en los pocos estudios existentes se han evidenciado pocas reacciones adversas.

■ III. BARBITÚRICOS

Los barbitúricos, especialmente fenobarbital, se han empleado como sedante-hipnóticos de lento inicio de acción y larga duración y fundamentalmente como anticonvulsivantes en recién nacidos. Fenobarbital puede administrarse I.M. o diluido I.V. lentamente. En niños la dosis como sedante preoperatorio es de 1 a 3 mg/Kg. Puede producir depresión respiratoria importante, desplazamiento de bilirrubina unida a proteínas plasmáticas, etc.

Uso autorizado en España: no se aportan datos sobre las dosis en neonatos aunque tampoco se contraindica su utilización³⁸.

■ IV. PROPOFOL

Anestésico de acción corta, con un inicio de acción rápido, vida media muy corta y una recuperación de la anestesia normalmente también rápida. Su mayor ventaja es que no tiene efecto acumulativo tras múltiples dosis. Sin embargo, no existen ensayos clínicos suficientes para establecer su lugar en la terapéutica.

Uso autorizado en España: no se recomienda su uso para la sedación en niños ya que su seguridad y eficacia no han sido demostradas. Está contraindicado el uso en neonatos en la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Se han comunicado efectos adversos graves en niños, fundamentalmente con infecciones respiratorias, que incluyen la acidosis metabólica, hiperlipidemia, rhabdmiolisis y/o insuficiencia cardíaca y muerte³⁹.

ANESTÉSICOS TÓPICOS

Los anestésicos locales son ampliamente utilizados actualmente en los recién nacidos para tratar el dolor en procedimientos invasivos tales como la punción lumbar, inserción de tubo de tórax, canalización de una vía venosa o arterial, etc. Hay que tener en

cuenta que pueden producir efectos adversos como la depresión cardíaca y convulsiones si la concentración plasmática es elevada. En neonatos se utilizan lidocaína a dosis de 4 mg/Kg (sin adrenalina) o 5 mg/Kg (con adrenalina), y bupivacaína a dosis de 2 mg/kg⁴⁰.

■ EMLA (EUTECTIC MIXTURE OF LOCAL ANESTHETICS) CREMA

Este fármaco (lidocaína al 2,5% y prilocaína al 2,5%) es un anestésico tópico utilizado para disminuir el dolor en procedimientos cutáneos. Produce anestesia dérmica mediante la liberación de lidocaína y prilocaína hacia las capas de la epidermis y la dermis y su acumulación en las zonas próximas a los receptores del dolor y a las terminaciones nerviosas. Estabilizan las membranas neuronales por inhibición de los flujos iónicos que se requieren para la iniciación y conducción de los impulsos nerviosos, con lo cual se produce anestesia local. La absorción sistémica depende de la dosis, área y del tiempo de aplicación.

Posología y forma de administración

Debe aplicarse sobre la piel intacta, no en mucosas, bajo un vendaje oclusivo 1-2 horas antes de la técnica a realizar 1 gramo en recién nacidos a término y 0,5 gramos en los prematuros⁴¹.

Uso autorizado en España: se refiere que no deberá utilizarse en niños prematuros menores de 37 semanas y en lactantes de 0 a 12 meses en tratamiento con agentes inductores de metahemoglobina hasta no disponer de datos clínicos adicionales⁴¹.

■ EVALUACIÓN CLÍNICA

En el estudio de Taddio⁴² se revisan sistemáticamente 11 ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados (placebo o no tratamiento). Se evalúa la eficacia analgésica de este fármaco en 662 recién nacidos de 26 a 43 semanas de edad gestacional a los que se les administra EMLA en forma tópica a dosis que varían de 0,5 a 2 gramos entre 30 y 180 minutos antes de realizar un procedimiento doloroso.

Criterios de valoración

Se valoran diferentes parámetros indicativos de dolor tales como la conducta (actividad facial, duración del llanto) y parámetros fisiológicos (cambios en la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, presión arterial y frecuencia respiratoria).

Resultados

- Se encuentra una disminución estadísticamente significativa de los parámetros estudiados en el grupo tratado con EMLA antes de la punción arterial y venosa, de la canalización de un catéter venoso percutáneo y de la circuncisión. No se encuentran diferencias significativas en el caso de la punción de talón.
- En el caso de la punción lumbar los resultados son contradictorios. En la revisión no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en un estudio reciente de asignación aleatoria y controlado⁴⁰ en el que se administra 1 gramo de EMLA de 60 a 90 minutos antes de esta técnica a 60 recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional, se observó una diferencia significativa de la frecuencia cardíaca en todas las fases de la técnica, particularmente durante la inserción de la aguja (grupo EMLA: media de $159,3 \pm 2,3$ lpm; placebo: $175,2 \pm 2,7$ lpm) sin encontrar diferencias en la puntuación en la escala del dolor NFCS (EMLA; $4,0 \pm 0,3$; placebo: $3,9 \pm 0,3$).

■ SEGURIDAD

- Entre las reacciones adversas destaca el riesgo de metahemoglobinemia. El metanálisis demuestra que la concentración de metahemoglobina no difiere entre el grupo tratado y el grupo placebo (DMP -0,11%, IC 95%, -0,31 a 0,10%), con unas concentraciones de lidocaína y prilocaína por debajo de lo considerado tóxico. De este modo, se constata que el riesgo de metahemoglobinemia es muy bajo tras la aplicación de una dosis única de EMLA a la dosis establecida, incluso en neonatos nacidos prematuramente. Debe evitarse su uso si el recién nacido está recibiendo otros fármacos que inducen metahemoglobinemia como las sulfonamidas, nitratos, nitroglicerina, nitroprusiato, paracetamol, fenobarbital y fenitoína.
- Rash petequeal. La incidencia de reacciones cutáneas menores se valoró en 5 estudios. Los datos varían, desde la ausencia de reacciones locales hasta un 70% de blanqueamiento cutáneo en las punciones de talón resueltos sin incidencias.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios (diferentes métodos de medida del dolor, procedimientos, dosis y modo de administración) y las limitaciones metodológicas pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. Es fundamental sensibilizar a los profesionales sanitarios de la frecuencia, intensidad y repercusión del dolor en el recién nacido. De este modo, ha de incorporarse al protocolo del cuidado del neonato durante su hospitalización, la valoración adecuada del dolor mediante las escalas validadas como la PIPP y la CRIES.
2. Es necesario, como primera medida, minimizar los procedimientos dolorosos y estresantes y potenciar las medidas ambientales y de contención del dolor, que junto a la sacarosa o glucosa orales constituyen el primer escalón terapéutico para la mayoría de los procedimientos dolorosos de intensidad leve o moderada.
3. Los fármacos más utilizados y con evidencia de eficacia para el dolor leve son paracetamol, ibuprofeno y EMLA (como anestésico tópico); morfina o fentanilo para el dolor moderado o intenso y midazolam como sedante.
4. Cuando se administren fármacos analgésicos y sedantes depresores del sistema nervioso central es imprescindible la monitorización cuidadosa del paciente, y su uso por personal entrenado en el manejo de la vía aérea y maniobras de reanimación cardiopulmonar.
5. Son necesarios más estudios que investiguen la eficacia y seguridad de los fármacos para la sedoanalgesia en las diversas situaciones clínicas dolorosas a las que son sometidos los neonatos, debido a la escasa evidencia acumulada en estos pacientes y la importancia que tiene el abordaje terapéutico del dolor.

RECOMENDACIONES

Pueden realizarse una serie de aproximaciones terapéuticas en muchos de los procedimientos dolorosos que se realizan en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sirva como ejemplo el anexo 1^{19, 43}.

Anexo 1: Recomendaciones de tratamiento de procedimientos dolorosos

Punción de talón

Considerar venopunción.

Administración de sacarosa 10%, 1-2 ml 2 minutos antes del procedimiento

Administración de 0,3-2 ml de glucosa al 30%

Succión no nutritiva

Favorecer el contacto piel con piel con la madre

Utilizar lancetas mecánicas

Inserción catéter venoso percutáneo o catéter periférico

Administración de sacarosa/ glucosa

Succión no nutritiva

Aplicación de EMLA

Considerar infiltración subcutánea con lidocaína

Acceso venoso central

Administración de sacarosa/ glucosa

Succión no nutritiva

Aplicación de EMLA

Considerar infiltración subcutánea con lidocaína o bolo I.V. de opioide

Cateterización umbilical

Administración de sacarosa/ glucosa

Succión no nutritiva

Punción lumbar

Administración de sacarosa/ glucosa

Aplicación local de EMLA

Considerar infiltración subcutánea con lidocaína

Inyección intramuscular o subcutánea

Administración de sacarosa / glucosa

Succión no nutritiva

Intubación endotraqueal

Combinación de atropina (0,02 mg/Kg I.V.. mínima dosis de 0,1 mg), morfina o fentanilo y relajante muscular de acción corta (rocuronio a 0,8-1,2 mg/Kg I.V. 45-60 segundos antes)

Aspiración endotraqueal

Administración de sacarosa/ glucosa

Succión no nutritiva

Considerar infusión I.V. continua de opioide o bolos intermitentes

Inserción de sonda orogástrica

Administración de sacarosa/ glucosa

Succión no nutritiva

Técnica adecuada

Inserción de tubo de tórax

Administración de sacarosa/ glucosa

Anticipar la necesidad de intubación y ventilación mecánica

Considerar la infiltración subcutánea con lidocaína, la infusión lenta I.V. de opioide o el uso de otros agentes anestésicos de corta duración

Examen de fondo de ojo

Administración de sacarosa con succión/ glucosa

Anestésico tópico oftalmológico

■ GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
BIS	Índice Biespectral
CRIES	Crying, Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression and Sleeplessness
DAN	Douleur Aigue du Nouveau-ne acute pain rating score for neonates
DMP	Diferencia Media Ponderada
FC	Frecuencia cardíaca
GABA	Ácido gammaaminobutírico
HIC	Hemorragia intracraneal
IASP	Internacional Association for the Study of Pain
IC	Intervalo de Confianza
I.M.	Intramuscular
I.V.	Intravenosa
lpm	Latidos por minuto
LPV	Leucomalacia periventricular
NFCS	Neonatal Facial Coding Score
NIPS	Neonatal Infant Pain Scales
NMDA	N-metil-D-aspartato
PIPP	Premature Infant Pain Profile
seg.	Segundos
SNG	Sonda nasogástrica
TA	Tensión arterial
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
V.O.	Vía oral

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage: recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979; 6: 249-52.
2. Whit Hall R, Anand KJS. Short- and long- term impact of neonatal pain and stress: more than an ouchie. *Neoreviews*. 2005; 6: 69-75.
3. Simmons SHP, Van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, Van Lingen RA and Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 1058-64.
4. Stevens B, Johnston C, Petryshen P and Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996; 12: 13-22.
5. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score: initial testing of validity and reliability. *Pediatr Anaesth*. 1995; 5: 53-61.
6. Powers K, Nazarian E, Tapyrik S, Kohli SM, Yin H, van der Jaqt EW, et al. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics*. 2005; 115: 1666-74.
7. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Prevention and Management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*. 2000; 105: 454-61.
8. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society and Fetus and Newborn Committee. Prevention and Management of Pain: An Update. *Pediatrics*. 2006; 118: 2231-41.
9. Shah V and Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Chichester: John Wiley and sons
10. Bellieni C, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli D, Fusi M, et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomised controlled trial. *Pediatr Res*. 2002; 51: 460-3.
11. Aliwalas LL, Shah V and Shah PS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Chichester: John Wiley and sons.
12. Stevens B, Yamada J and Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Chichester: John Wiley and sons.
13. Carbajal R, Lencen R, Gajdos V, Jugie M and Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics*. 2002; 110: 389-93.
14. Tibboel D, Anand KJS and van den Anker. The pharmacological treatment of neonatal pain. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2005; 10: 195-205.
15. Shah V, Taddio A and Ohlsson A. Randomised controlled trial of paracetamol for heel prick pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1998; 79: 209-11.
16. Ficha técnica Gelocatil gotas®. Lab. Gelos. Texto revisado en junio 2001.
17. Ficha técnica Apiretal®. Lab. Ern. Texto revisado en diciembre 1997.
18. Lexi-Comp, Inc. (Pediatric Lexi-Drugs™). Lexi-Comp, Inc.; acceso el 4 de abril de 2006.
19. Anand KJS. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 173-80.
20. Ficha técnica Perfalgán® 1g, 10mg/ml, sol. Perf iv. UPSA. Texto revisado en febrero 2003.
21. Ficha técnica Perfalgán® 500 mg, 10 mg/ml sol perf iv nourrissons et enfants. Bristol-Myers Squibb. Texto revisado en marzo 2003.
22. Ficha técnica Junifén® 4%, suspensión oral 200mg/5ml. Boots Healthcare S.A. Texto revisado en julio 2004.
23. Ficha técnica Nolotil® ampollas 2 gr/5ml. Boehringer Ingelheim España, S.A. Texto revisado en mayo 2005.
24. Ficha técnica Morfina® 1% sol. Lab. Braun Medical S.A. Texto revisado en marzo 2004.
25. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in neonatal intensive care unit. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Chichester: John Wiley and sons.
26. Prospecto de Fentanilo® ampollas. Lab. Kern Pharma. Texto revisado en marzo 2000.
27. Ficha técnica Ultiva® polvo 1, 2, 5 mg. Glaxo SmithKline S.A. Texto revisado en marzo 2004.
28. Ficha técnica Ultiva® USA polvo 1, 2, 5 mg. Abbot. Texto revisado en 2001.
29. Bellú R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2005, Issue 3. Chichester: John Wiley and sons.
30. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shepard B, Bergqvist L, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 1673-82.
31. Simons SH, Roofthoot DW, van Dijk M, van Lingen RA, Duivenvoorden HJ, van den Anker JN et al. Morphine in ventilated neonates: its effects on arterial blood pressure. *Arch Dis Children Fetal and Neonatal Ed*. 2006; 91: 46-51.
32. Katz R, Nelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med*. 1994; 22: 763-7.
33. Ficha técnica Midazolam 5 mg/5ml, 15 mg/3ml; 50 mg/10ml. Sandoz. Texto revisado en octubre 2004.
34. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates*. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 1999; 153: 331-8.
35. Montenegro M.A, Guerreiro M.M, Caldas J, Moura-Ribeiro M.V y Guerreiro C.A. Epileptic manifestations induced by midazolam in the neonatal period. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59: 242-3.
36. Ng E, Klinger G, Shah V and Taddio A. Safety of benzodiazepines in newborns. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1150-5.
37. British National Formulary for children, 1ª ed. BMJ Publishing Group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and RCPCH Publications 2005.
38. Ficha técnica Luminal® sol. 200mg/ml, 0,1g/compr. Kern Pharma. Texto revisado en abril 2003.
39. Ficha técnica Diprivan® 1 y 2% inyectable. AstraZeneca Farmacéutica. Texto revisado en agosto 2004.
40. Kaur G, Gupta P and Kumar A. A randomized trial of eutetic mixture of local anesthetic during lumbar puncture in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 1065-70.
41. Ficha técnica EMLA® crema 30g, (25mg/g) AstraZeneca Farmacéutica. Texto revisado en marzo 2003.
42. Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B and Koren G. A systematic review of Lidocaine-prilocaine (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*. 1998; 101: 1-9.
43. Khurane S, Whit Hall S, Anand KJS. Treatment of pain and stress in the neonate: when and how. *Neoreviews*. 2005; 6: 76-86

■ AUTORES DE LA REVISIÓN

Villar Villar Gema, Fernández Pérez Cristina*, Moro Serrano Manuel.
Servicio de Neonatología y * Medicina Preventiva.
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

■ COMITÉ EDITORIAL

- Ausejo Segura Mónica (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Bustos Lozano Gerardo (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre)
- De la Cruz Bértolo Javier (Unidad de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre)
- Mataix Sanjuán Angel (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Molina García Teresa (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Moro Serrano Manuel (Servicio de Neonatología, Hospital Clínico San Carlos)
- Pozas del Río María Teresa (Servicio de Farmacia, Hospital Niño Jesús)
- Sánchez de León Lorenzo (Servicio de Neonatología, Hospital General de Móstoles)
- Sánchez Luna Manuel (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón)
- Quero Jiménez José (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz)
- Villar villar Gema (Servicio de Neonatología, Hospital Clínico San Carlos)



Correspondencia: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. C/ Recoletos, 1. 28001 Madrid.
Tel. 91.426.90.17. Fax 91.426.91.38.

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Tirada: 600 ejemplares.

ISSN: 1697-6266 / Depósito Legal: M-12529-2004 / **Imprime:** Consejería de Sanidad y Consumo / S.G.T. Sº AA.GG. Centro Digital de Reprografía.



Comunidad de Madrid

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios