

Manejo del dolor en Neonatología *Pain management in Neonatology*

Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)

Coordinadoras: Dra. M. Cecilia Rubio Longo^a y Dra. Lidia Galina^a

Autores: Dra. Silvia Fernández Jonusas^b, Dra. Sandra Funes^c, Dra. Silvia Galetto^d,
Lic. Silvia Herrera^b, Dra. Cecilia E. Juárez^e, Dra. Andrea Lew^f,
Dra. María Isabel Scaramutti^g, Dra. María Soraire^e, Dra. Constanza Soto Conti^h,
Farmacéutica Mónica Travaglianti^a, Dr. Martín Valdésⁱ y
Dra. Mariana Van Ooteghem^d

RESUMEN

El reconocimiento de la existencia del dolor en los neonatos internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales hace necesario consensuar estrategias de prevención, evaluación y tratamiento.

El dolor agudo produce cambios adversos a corto plazo y el dolor crónico altera los sistemas de respuesta ante el estrés e impacta en el neurodesarrollo.

El objetivo de este acuerdo de manejo de dolores es unificar criterios de atención de estos pacientes frente a las diferentes situaciones generadoras de dolor y estrés a las que se enfrentan durante la internación.

Existen escalas validadas para evaluar el dolor y guiar las estrategias adecuadas para su abordaje, que incluyen medidas de cuidado integral o no farmacológicas y medidas farmacológicas, que revisaremos.

Palabras clave: dolor, evaluación del dolor, analgesia, recién nacido.

ABSTRACT

The recognition of the existence of pain in infants hospitalized in the Neonatal Intensive Care Units makes it necessary to reach consensus on prevention, assessment and treatment strategies. Acute pain produces adverse changes in the short term and chronic pain alters the response systems to stress and impacts on neurodevelopment.

The objective of this pain management agreement is to unify criteria of attention of these patients in different situations that generate pain and stress that they face during their hospitalization. There are validated scales to assess pain and guide appropriate strategies for its approach that include measures of comprehensive or non-pharmacological care and pharmacological care that we will review.

Key words: pain, pain assessment, analgesia, infant, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S180>

Cómo citar: Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Manejo del dolor en Neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 5:S180-S194.

- a. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- b. Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Hospital CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- d. Hospital Privado, Córdoba.
- e. Instituto de Maternidad Ntra. Señora de las Mercedes, Tucumán.
- f. Hospital Perrando, Resistencia, Chaco.
- g. Hospital Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- h. Maternidad Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- i. Sanatorio Altos de Salta, Salta.

Correspondencia:

Dra. M. Cecilia Rubio Longo: cerubio@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 11-2-2019

Aceptado: 16-4-2019

GLOSARIO

- AAP: Academia Americana de Pediatría.
- APA: Asociación de Anestesiólogos Pediátricos de Gran Bretaña e Irlanda.
- CP: cuidados paliativos.
- EG: edad gestacional.
- EHI: encefalopatía hipóxico-isquémica.
- FC: frecuencia cardíaca.
- MNF: manejo no farmacológico.
- RN: recién nacido.
- RNPT: recién nacido prematuro.
- RNT: recién nacido de término.
- SN: sistema nervioso.
- UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.
- VM: ventilación mecánica.
- VO: vía oral.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos (RN) perciben el dolor. Al nacer, sufren el cambio abrupto del ambiente protector intrauterino al mundo exterior y a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), en caso de ser portadores de alguna enfermedad o ser prematuros (RNPT). Su supervivencia depende de cuidados altamente especializados que se asocian a un elevado número de procedimientos dolorosos, a situaciones estresantes y a la separación materna durante la internación. En una estadía de tres meses en la UCIN, un RNPT puede ser sometido a alrededor de

300 procedimientos dolorosos.¹ Debido a la inmadurez de su sistema nervioso (SN), los RN son particularmente vulnerables a los efectos del dolor y el estrés.²

En los últimos años, el reconocimiento de la existencia del dolor en el RN y su tratamiento se han constituido en uno de los paradigmas de buena práctica clínica. Hoy se conoce que el dolor agudo produce cambios adversos a corto plazo y que el dolor reiterado o crónico altera su procesamiento, los sistemas de respuesta ante el estrés y el neurodesarrollo a largo plazo.^{3,4}

FISIOLOGÍA DEL DOLOR

Las vías anatómicas y biológicas de *transmisión* del dolor están presentes y son funcionales en el feto y el RN, mientras que los sistemas fisiológicos de *protección* ante el dolor son aún inmaduros. Este desequilibrio genera un umbral de percepción bajo y una capacidad de nocicepción intensa y difusa en el espacio.⁵

Los receptores nociceptivos son terminaciones nerviosas libres localizadas en la piel, los músculos y las vísceras, que se activan por estímulos mecánicos, térmicos y/o químicos. Se encuentran presentes a partir de la 7.^a semana de gestación en la zona peribucal y cubren la totalidad de la superficie corporal a las 20 semanas. Los estímulos dolorosos recogidos por estos receptores se transmiten a través de fibras nerviosas sensitivas hasta el asta dorsal de la médula espinal; luego ascienden y alcanzan el tálamo y, finalmente, la corteza cerebral. Existen dos tipos de fibras sensitivas, mielinizadas tipo A y no mielinizadas tipo C. La mielinización comienza a partir de la semana 22 de gestación; sin embargo, la transmisión del dolor por las fibras amielínicas no se encuentra limitada.⁵ El encéfalo recibe los estímulos dolorosos por cuatro vías: espinotalámica, espinoreticular, espinocervicotalámica y fibras postsinápticas de la columna dorsal. En el tálamo, se encuentran los núcleos relacionados con la intensidad y con la duración del estímulo doloroso, las neuronas vinculadas con la elaboración de respuestas emocionales adversas al dolor y el núcleo integrante de las vías inhibitorias de su transmisión. En la corteza cerebral, se realiza la percepción e integración del estímulo nociceptivo. Entre las 20 y las 24 semanas, se completan las arborizaciones dendríticas y conexiones sinápticas entre la médula, el tronco, el tálamo y la corteza.⁵ Todos los componentes anatómicos, neurofisiológicos y hormonales necesarios para la

percepción del dolor se encuentran desarrollados antes de las 28 semanas.⁶ A diferencia de los niños mayores y los adultos, los RN, especialmente los RNPT, experimentan, ante el dolor, apoptosis y otras modificaciones en el SN que conducen a cambios a largo plazo: disminución del umbral del dolor, respuesta mayor y más prolongada a este, y aumento de la respuesta dolorosa en los tejidos circundantes al estímulo.^{7,8}

La inmadurez fisiológica determina una disminución en la capacidad de controlar y expresar el dolor, lo que genera una fuente sobreañadida de sufrimiento y les dificulta su evaluación a los cuidadores de estos niños.⁵ El cuidado del dolor neonatal es un desafío complejo, aunque absolutamente necesario.

EVALUACIÓN DEL DOLOR

El dolor neonatal es, muchas veces, poco evaluado e inadecuadamente manejado. La evaluación debe hacerse con herramientas validadas y adecuadas (escalas) que tengan en cuenta la patología, la edad gestacional (EG) y que puedan ser incorporadas al monitoreo continuo del paciente.

La Academia Americana de Pediatría (AAP)⁹ y la Sociedad de Pediatría Canadiense establecieron, conjuntamente, que cada institución debía contar con un programa de evaluación del dolor de manera rutinaria, disminuir el número de procedimientos dolorosos y prevenir el dolor agudo secundario a los procedimientos invasivos.

La evaluación del dolor en el RN puede ser una tarea muy desafiante, ya que se trata de una estimación subjetiva en un sujeto incapaz de expresar verbalmente su dolor.¹⁰ Por ello, el nivel de entrenamiento y la experiencia del observador (médico/enfermero) son muy importantes.¹¹

Algunas escalas se basan en la observación de cambios conductuales, como los movimientos faciales, el llanto y el comportamiento general, y otras incluyen, además, cambios fisiológicos, como la frecuencia cardíaca (FC), la saturación de oxígeno y la presión arterial. En los prematuros, la expresión del dolor está más relacionada con estos cambios fisiológicos que con los conductuales, por lo cual algunas escalas validadas para prematuros dan más peso a la respuesta fisiológica.

Comentaremos a continuación las escalas más utilizadas.

Sistema de Codificación Facial Neonatal (*NFCS: Neonatal Facial Coding System*)¹² (Tabla 1)

Es una escala que evalúa la presencia de dolor en los procedimientos a través de 10 movimientos

faciales del bebé: la presencia del parámetro es 1 punto; su ausencia es 0. El puntaje máximo son 10 puntos para el RNPT y 9 puntos para el RNT. Se considera dolor un valor > 3 puntos.

Perfil de Dolor del Prematuro (PIPP: *Premature Infant Pain Profile*)¹³ (Tabla 2)

Es una escala de medida multidimensional para la evaluación del dolor en RNT y RNPT (de 28 a 40 semanas). Se compone de siete parámetros de conducta y fisiológicos. Cada indicador se evalúa de 0 a 3 y puede alcanzar un valor máximo de 18-21 según el ajuste por EG. Un valor ≤ 6 indica la no existencia de dolor, y los valores ≥ 12 indican dolor moderado-intenso. Ha sido validada para el dolor posoperatorio y en los procedimientos.

Escala de Evaluación del Dolor y la Sedación Neonatal (N-PASS: *Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale*)¹⁴ (Tabla 3)

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

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

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

TABLA 1. Escala de dolor Sistema de Codificación Facial Neonatal (NFCS: Neonatal Facial Coding System)

MOVIMIENTO FACIAL	AUSENTE	PRESENTE
Entrecejo: raíz nasal ensanchada prominente	0	1
Cierre ocular: ojos cerrados apretados	0	1
Profundización del surco nasolabial	0	1
Apertura bucal	0	1
Estiramiento vertical de la boca	0	1
Estiramiento horizontal de la boca	0	1
Tensión de la lengua (ahuecamiento)	0	1
Vibración de la barbilla y la mandíbula inferior	0	1
Fruncimiento de labios como para formar una O	0	1
Protrusión lingual (solo en RNPT)*	0	1

* No es un signo de dolor en el recién nacido de término (RNT).

RNPT: recién nacido pretérmino.

TABLA 2. Escala de dolor Perfil de Dolor del Prematuro (PIPP: *Premature Infant Pain Profile*)

Indicador	0	1	2	3
Edad gestacional (semanas)	≥ 36	32-35 ⁶	28-31 ⁶	< 28
Comportamiento	Activo, despierto, ojos abiertos, movimientos faciales	Quieto, despierto, ojos abiertos, sin movimientos faciales	Activo, despierto, ojos cerrados, movimientos faciales	Quieto, dormido, ojos cerrados, sin movimientos faciales
Aumento de frecuencia cardíaca (latidos por minuto: lpm)	0-4	5-14	15-14	≥ 25
Disminución de Sat O ₂ ²	0-2,4 %	2,5-4,9 %	5-7,4 %	≥ 7,5 %
Entrecejo fruncido ²	Ninguno	Mínimo	Moderado	Máximo
Ojos cerrado	No	Mínimo	Moderado	Máximo
Surco nasolabial	No	Mínimo	Moderado	Máximo

Proceso: ¹Observar al niño 15 segundos. Comparar comportamiento basal y 15 segundos después del procedimiento doloroso.

²Observar al niño 30 segundos. Compara situación basal y 30 segundos después del procedimiento doloroso.

Sedación profunda → puntaje entre -10 y -5.

Sedación leve → puntaje entre -5 y -2.

Sin sedación → puntaje 0.

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

Otras escalas validadas son la de Dolor Agudo del Recién Nacido (DAN: *Douleur Aiguë du Nouveau-né*)¹⁵ y la de Indicadores de Comportamiento de Dolor Infantil (BIIP: *Behavioral Indicators of Infant Pain*),¹⁶ ambas conductuales que evalúan la expresión y los movimientos faciales y de los miembros.

Es importante que cada Unidad elija una única escala para ser aplicada según las características de su población. Debe ser fácil de utilizar para que sea aceptada y realmente se aplique marcando una diferencia en el seguimiento longitudinal del paciente.

En la actualidad, se está investigando el uso de nuevas tecnologías para medir respuestas al dolor, como la espectroscopía cercana al infrarrojo (*near-infrared spectroscopy; NIRS*, por sus siglas en inglés), la electroencefalografía de amplitud integrada, la conductancia cutánea y la evaluación de la variabilidad de la FC. Estas innovaciones son prometedoras en el desarrollo de métodos neurofisiológicos para evaluar el procesamiento de estímulos nocivos a nivel cortical en RN mientras están despiertos, sedados o anestesiados.

TRATAMIENTO

En el tratamiento del dolor, existen estrategias no farmacológicas y farmacológicas.

Manejo no farmacológico del dolor en el recién nacido

El Dr. T. Berry Brazelton, junto con otros

TABLA 3. Escala de dolor *Evaluación del Dolor y la Sedación Neonatal (N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale)*

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

En niños menores de 30 semanas, se le adicionará un punto al puntaje final.

EG: edad gestacional; SaO₂: saturación de oxígeno.

autores, publicó un libro en el que se describieron las experiencias en distintos países con la aplicación de su escala de comportamiento del RN. Este libro se tituló *El recién nacido como persona*. El diccionario de la Real Academia Española (RAE) da definiciones de *persona* desde las diferentes ópticas y, entre ellas, rescatamos, para hablar del RN, la legal –sujeto de derecho– y la filosófica –supuesto inteligente–. Cada niño nace con maravillosas capacidades de interacción activa con su entorno y, especialmente, con su madre. En las primeras horas después del parto, el RN tiene un período de alerta en el cual se inicia este contacto estrecho con su madre: el *apego*, que no es ni más ni menos que la conducta instintiva que tenemos los humanos para formar un vínculo de amor, de protección con nuestra cría.¹⁷ Esa interacción mágica entre el niño y su madre tiene un poderoso efecto tranquilizador sobre el bebé. El contacto de piel a piel es de extraordinaria importancia para el *apego*, para el reconocimiento mutuo, para el intercambio afectivo emocional y para el éxito de la lactancia. El cambio de entorno, de un útero seguro, tranquilo, sin frío, sin hambre, se produce a uno donde no se siente tan a gusto. Escuchar una voz que conoce, la de su madre, y sentirse abrazado y protegido hará que todo sea mucho más fácil en su nueva vida. El *apego* es esencial para la salud mental del bebé. Cuando el RN tiene alguna enfermedad que requiere internación, se interrumpe esta interacción vital con su madre. Como profesionales de la salud, tenemos la responsabilidad de proteger y respetar esa capacidad implementando las herramientas de las que disponemos para lograr que nuestras intervenciones destinadas a recuperar su salud no impacten tan negativamente en el establecimiento de este vínculo. Esto es un derecho del niño y de su familia.

Hoy contamos con importantes experiencias que demuestran que el manejo no farmacológico del dolor es posible, al facilitar la realización de procedimientos con menor impacto emocional tanto en el bebé como en sus padres. Finalmente, los profesionales actuantes verán facilitada su tarea, dado que intervenir con un bebé relajado y seguro hace más simple todo procedimiento.

Sin dudas, hay intervenciones que requieren una analgesia más profunda o, incluso, anestesia, pero siempre estos procedimientos serán más efectivos si van acompañados del manejo humanizado.

La AAP y la Asociación de Anestesiólogos Pediátricos de Gran Bretaña e Irlanda (*Association of Paediatric Anaesthetists*; APA, por sus siglas

en inglés)¹⁸ recomiendan, para el manejo del dolor asociado a procedimientos, incluir, si fuera posible, ambas estrategias, farmacológicas y no farmacológicas.

Tratar de limitar el número de intervenciones al mínimo necesario, preservando el nivel de atención ofrecido al paciente, es la primera condición que permite disminuir el dolor relacionado con los procedimientos. El manejo no farmacológico (MNF) permite, además, evitar los indeseables efectos adversos de los medicamentos y ejercer la protección cerebral, sobre todo, en los prematuros.

Las estrategias no farmacológicas tienen como objetivo minimizar y aliviar el estrés y el dolor durante procedimientos tales como colocación de vías periféricas, extracciones de sangre, colocación de sondas, aspiración de secreciones, retiro de adhesivos, curaciones de heridas, vacunación, punciones lumbar y vesical, fondo de ojos. Estas estrategias ofrecen estímulos no dolorosos que compiten con los dolorosos y atenúan su percepción. Entre ellas, contamos con las siguientes:

- Mamá canguro o contacto de piel a piel: mejora la autorregulación del niño al estar en contacto con el latido materno, su calor, su olor y sus caricias. Logra disminuir el tiempo de llanto y de eventos cardiorrespiratorios. Actúa a través de la activación del sistema modulador endógeno del dolor. La estimulación somatosensorial produce, a través del sistema parasimpático, un aumento de gastrina, insulina, hormona de crecimiento y colecistoquinasa. Se produce una sincronización térmica entre madre e hijo; la respiración del RN se hace más regular y profunda; y la saturación de oxígeno se mantiene estable con ahorro energético.¹⁹ Realizar algunos procedimientos en los brazos de la mamá no solo es posible, sino muy beneficioso para ambos. El bebé transita este momento de estrés de una manera más segura y calma; la mamá tiene más confianza en los profesionales que atienden a su hijo al participar de los cuidados y sentirse parte del equipo de salud que lo asiste. Varios estudios consecutivos demostraron que era eficaz para disminuir la sensación dolorosa y mejorar las respuestas bioconductuales, pero debe aplicarse, al menos, 30 minutos antes del proceso doloroso, especialmente, con los prematuros.²⁰
- Arropamiento y flexión facilitada: en aquellos

procedimientos que no se pueden realizar en los brazos de la mamá, se puede arropar al niño en forma contenedora y envolvente, realizando, de manera simultánea, el contacto quieto, es decir, acercando ambas manos de la madre sobre su tórax en forma quieta y con una adecuada presión. El RN necesita contención. Esto es lo que más conoce, ya que, durante la gestación, estuvo todo el tiempo abrazado por el útero. Cada movimiento que él realizaba el útero lo acariciaba; cada contracción de su madre lo apretaba. Es por esto por lo que se siente seguro al estar arropado y contenido, pero llora y se desorganiza cuando lo desvestimos.²¹ La flexión facilitada consiste en la sujeción manual de la cabeza del bebé junto con la flexión de los miembros. Fue estudiada en diferentes procedimientos con prematuros, en aspiración endotraqueal y en venopuntura. Yin y col. la asociaron a la succión no nutritiva y sucrosa, y concluyeron que el mejor alivio del dolor se lograba asociando las tres intervenciones a la vez.²⁰

- Amamantamiento: estudios aleatorizados muestran que el amamantamiento del RN disminuye el dolor durante los procedimientos. Los mecanismos de acción son considerados multifactoriales e incluyen la succión, el contacto de piel a piel, la calidez, el balanceo, el sonido y el olor materno, y, posiblemente, la presencia de opiáceos endógenos en la leche humana. El efecto analgésico de la leche materna fue superior comparado con la succión no nutritiva y la sucrosa, y disminuyó el tiempo de llanto en un 98 %.²²
- Succión no nutritiva: ha sido demostrado que la succión con y sin sucrosa actúa aliviando el dolor a través del aumento de endorfinas endógenas que modulan el procesamiento de la nocicepción. Se evidenció la disminución de las expresiones faciales de dolor y el tiempo de llanto, aunque este mecanismo no ha sido completamente comprendido. Existe sinergismo al asociar la solución glucosada o la sucrosa.
- Sucrosa: es útil en la reducción del dolor de leve a moderado en procedimientos puntuales. Para la AAP y la APA, el uso de estas soluciones es considerado dentro de las intervenciones farmacológicas, no así para otras sociedades científicas pediátricas. La administración de sucrosa requiere

prescripción y seguimiento (*Tabla 4*); ha mostrado ser segura y efectiva para el alivio del dolor en procedimientos individuales.²³ Se cree que actúa a través de los receptores opioides endógenos. Johnston y col. encontraron que la exposición repetida a la sucrosa en los prematuros (10 veces/día) llevaba a un desarrollo motor y de la atención más pobre, al alcanzar el término por EG corregida. Se necesitan más estudios para determinar los efectos adversos de la sucrosa a largo plazo, fundamentalmente, en los prematuros.²⁰ Por lo tanto, solo se debe utilizar para intervenciones puntuales y evitar el uso abusivo como para calmar cualquier situación de llanto no relacionada con el dolor.

- Musicoterapia y contacto:²⁴ combinar música y contacto demostró disminuir la respuesta al dolor en los prematuros al aumentar significativamente los niveles de beta-endorfinas, pero sin reducir los niveles de cortisol sanguíneo. La música y sus componentes (estructuras rítmicas, escalas, tonos, etc.) producen patrones de actividad coherente, en forma de emociones. La música para los neonatos debe ser simple, fluida pero lenta, con un ritmo apacible y regular. Son recomendables músicos como Mozart, Vivaldi o Brahms, aunque pueden utilizarse otras siempre que se ajusten a las características comentadas. Dentro de la variedad musical, lo más recomendable sería la nana propiamente dicha y/o aquellas melodías que la mamá escuchaba durante la gestación. Esto afecta de modo positivo al niño disminuyendo la respuesta dolorosa, mejorando los períodos de sueño y dándole mayor estabilidad cardiorrespiratoria. Además, posee un efecto tranquilizador en los padres y en el equipo de salud.

Manejo farmacológico del dolor en el recién nacido

Los fármacos se utilizan para el manejo del dolor moderado o grave. Los más utilizados son opiáceos (*Tabla 5*), acetaminofeno (*Tabla 6*) y anestésicos locales (*Tabla 7 y 8*).²⁵ Deben asociarse a medidas no farmacológicas para optimizar su acción.

El efecto analgésico del ibuprofeno e indometacina no ha sido estudiado en neonatos, por lo que no deben ser utilizados, ya que existen agentes disponibles más seguros y eficaces.

Las estrategias de manejo farmacológico

podrían tener impacto a largo plazo, por lo cual se debe evitar el uso de fármacos con poca evidencia de inocuidad en el neonato, tales como la nalbufina o la ketamina.

El midazolam no debe ser utilizado en neonatología, ya que ha sido asociado a tasas más altas de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o muerte comparada con los que recibieron placebo²⁶ (Tabla 9). Es importante recordar que las benzodiacepinas, el hidrato de cloral y los paralizantes musculares no poseen efecto analgésico.

MANEJO DEL DOLOR/SEDACIÓN EN DISTINTAS SITUACIONES

- Procedimientos (Tabla 10)
- Intubación endotraqueal: es un procedimiento frecuente en el cuidado del RN en la UCIN y requiere del uso de analgesia preventiva. Sólo puede ser realizada sin ella, en situaciones de reanimación en la sala de partos o en otras circunstancias con riesgo de vida en las que no se dispone de un acceso endovenoso.²⁷ La experiencia de ser intubado es desagradable y dolorosa, y se asocia a hipoxia, bradicardia de origen vagal, hipertensión sistémica por

liberación de catecolaminas e hipertensión endocraneana.^{27,28} La premedicación mejora las condiciones de intubación, disminuye el tiempo y el número de intentos, y minimiza el potencial trauma de la vía aérea.²⁷⁻³⁰

Los fármacos a utilizar como premedicación, basados en la evidencia actual, deben incluir un analgésico de acción rápida en todos los pacientes y vagolíticos y/o relajantes musculares en algunos casos.

El analgésico óptimo para la intubación debería tener un inicio de acción muy rápido, una corta duración y una cinética confiable. Debe ofrecer una adecuada sedación sin impacto sobre la mecánica respiratoria. Ninguno de los agentes actualmente disponibles se ajusta a este perfil; sin embargo, el fentanilo ofrece la mayoría de ellas y, administrándolo en forma lenta, podría evitarse su impacto respiratorio.²⁹ El remifentanilo posee un inicio de acción rápido y corta duración, pero su uso debe ser más investigado en el RN. El inicio de acción de la morfina es más tardío, por lo cual no sería adecuada, ya que puede llevar a realizar la laringoscopia sin haber alcanzado su efecto analgésico.²⁷⁻³⁰

La atropina disminuye los episodios de

TABLA 4. Características farmacológicas de la sucrosa

<i>Mecanismo de acción</i>	- No se conoce. Podría estar asociado a la acción de opioides endógenos.				
<i>Evidencia</i>	- Ha demostrado ser segura y efectiva para el alivio del dolor en procedimientos individuales. Mayor efecto asociada a otras medidas no farmacológicas.				
<i>Indicaciones</i>	- Extracción de sangre, colocación de vías periféricas y percutáneas, colocación de SNG, PL, punción SPB, examen de retina, tratamiento de ROP, inyecciones subcutáneas (Clexane®), extracción de suturas, etc.				
<i>Dosis</i>	- Se recomienda administrar una dosis 2 minutos antes y otra durante el procedimiento. Si este se prolonga, puede requerir una 3.ª dosis. Si el dolor persiste, NO se deben administrar dosis adicionales de sucrosa. Se deben evaluar las medidas no farmacológicas y/o farmacológicas adicionales.				
	- A una concentración del 21 %, se proponen las siguientes dosis:				
		1.ª dosis	2.ª dosis	3.ª dosis	Dosis máxima
	RN de término	1 ml	0,5 ml	0,5 ml	2 ml
	RN prematuro	0,5 ml	0,25 ml	0,25 ml	1 ml
<i>Farmacocinética</i>	- Inicia su acción a los 10 s; el pico se observa a los 2 min y se sostiene por 5-10 min.				
<i>Precauciones/contraindicaciones</i>	- Se deben evitar dosis múltiples en neonatos muy prematuros (< 32 semanas de EG). - No se debe administrar en pacientes con síndrome de intestino corto, sospecha de NEC, fistula traqueoesofágica no reparada, alteración de la deglución.				
<i>Preparación/administración</i>	- Sucrosa = sacarosa (disacárido: glucosa + fructosa, en relación 1 : 1). - Puede utilizarse como solución madre el jarabe de sucrosa al 85 % (jarabe simple). - Ejemplo de preparación al 21 % en jeringas de 2,5 ml a partir de jarabe simple: se deben tomar 0,5 ml de jarabe + 1,5 ml de agua. - Se debe administrar lentamente dentro de la cavidad oral para prevenir su deglución e incrementar la absorción en la mucosa. Se debe ofrecer el chupete. No hay que administrar por SNG. Solo es efectiva por VO.				
<i>Comentario</i>	- No es eficaz para reducir el dolor de la circuncisión. - En la Argentina, no se dispone de presentaciones comerciales listas para administrar.				

SNG: sonda nasogástrica; RN: recién nacido; EG: edad gestacional; ROP: retinopatía del prematuro; NEC: enterocolitis necrotizante; VO: vía oral.

TABLA 5. Características farmacológicas de los opiáceos

<i>Mecanismo de acción</i>		- Efecto inhibitorio por hiperpolarización de la membrana, bloqueo de la liberación del neurotransmisor que produce analgesia y sedación.	
<i>Evidencia</i>		- En dosis equivalentes, producen analgesia y efectos fisiológicos similares. - Su uso prolongado está asociado a tolerancia y dependencia. Deben ser suspendidas en forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia.	
<i>Indicaciones</i>		- Dolor moderado-grave.	
<i>Opióide</i>		MORFINA (natural)	FENTANILO (sintético)
<i>Características farmacocinéticas</i>	<i>Inicio de acción</i>	Endovenosa: 6-30 min.	Endovenosa: casi inmediata. Intramuscular: 7-8 min. Intranasal: 5 min.
	<i>Biodisponibilidad</i>	Endovenosa: del 100 %. Por VO: variable: ~ 30-50 %.	Endovenosa: del 100 %.
	<i>Metabolismo</i>	Unión a proteínas: del 18-22 %. Vida media. RNPT: 6-12 h según la EG. RNT: 7,6 h (4,5-13,3 h). Metabolismo hepático.	Unión a proteínas: del 70-77 %. Vida media: 6-30 h según la EG. Metabolismo hepático.
	<i>Eliminación</i>	Renal.	Renal.
DOSIS	<i>Endovenosa intermitente</i>	50-100 mcg/kg/dosis c/4-8 h.	RNPT: 1 mcg/kg/dosis c/4 h. RNT: 2 mcg/kg/dosis c/4 h.
	<i>Endovenosa continua</i>	10-30 mcg/kg/h.	1-2 mcg/kg/h.
	<i>Por VO</i>	El doble de la dosis endovenosa.	No aplica.
	<i>Intranasal</i>	No aplica.	1-2 mcg/kg/dosis en 0,1-0,2 ml.
	<i>Subcutánea/intramuscular</i>	100 mcg/kg.	1-2 mcg/kg.
<i>Reacciones adversas</i>		Hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, miosis, ileo, retención urinaria.	
<i>Precauciones</i>		- Se debe ajustar la dosis en insuficiencia hepática y renal.	
<i>Preparación/administración</i>		Endovenosa: 100 mcg/ml (0,1 mg/ml). Concentración máx.: 500 mcg/ml (0,5 mg/ml). Compatible con Dx5 % y SF. Endovenosa intermitente: en 3-5 minutos. Endovenosa continua: se debe utilizar bomba de jeringa. Por VO: 15 min antes del procedimiento con/sin alimento. Presentación: solución extemporánea (1mg/ml).	Endovenosa intermitente: 1-5 mcg/ml lento en 3-5 minutos. Compatible con Dx5 % y SF. Endovenosa continua: 10 mcg/ml (rango de 10-50 mcg/ml). Se debe utilizar bomba de jeringa.
<i>Comentario</i>		- Se debe evitar administrar ambos opioides en forma simultánea (actúan sobre los mismos receptores). - Es necesario ajustar la dosis hasta encontrar la respuesta analgésica buscada. - Naloxona: antagonista de opiáceos. Dosis: 0,1 mg/kg/dosis endovenosa, subcutánea, intramuscular.	

EG: edad gestacional; VO: vía oral; RNPT: recién nacido pretérmino; RNT: recién nacido de término; Dx 5%: dextrosa al 5 %; SF: solución fisiológica.

TABLA 6: Características farmacológicas del acetaminofeno (paracetamol)

<i>Mecanismo de acción</i>	- Inhibe la enzima ciclooxigenasa bloqueando la síntesis de prostaglandinas a nivel central.			
<i>Indicaciones</i>	- Dolor posquirúrgico leve-moderado. Efecto aditivo administrado con opioides. - Antipirético.			
<i>Características farmacocinéticas</i>	Biodisponibilidad: se absorbe principalmente en el yeyuno. Inicio de acción: por VO < 1 h; endovenosa: analgesia en 5-10 min; antipirético: dentro de los 30 min. Unión a proteínas: del 10-25 %. Vida media: 3,5 h en RNT y 5,7 h en RNPT.			
<i>Dosis</i>		RNPT de 28-32 semanas	RNPT de 33-37 semanas	RNT
	Por vía oral	10 mg/kg/dosis c/8 h.	10-15 mg/kg/dosis c/6-8 h.	10-15 mg/kg/dosis c/6 h.
	Por vía endovenosa	10 mg/kg/dosis c/12 h.	10 mg/kg/dosis c/8 h.	10 mg/kg/dosis c/6 h.
<i>Preparación/administración</i>	- Presentación. Por VO: 100 mg/ml (5 mg/gota). Endovenosa: ampolla de 500 mg/50 ml (10 mg/ml). - Se recomienda pasar a VO lo antes posible. Tiempo máximo endovenoso recomendado: 4 días. - Administración. Endovenosa: se debe utilizar diluido. Concentración para administración: 1-5 mg/ml en SF/Dx5 % - Tiempo de administración: 15 minutos. - Estabilidad. Sin diluir: 24 h. Diluido: 6 h.			
<i>Reacciones adversas</i>	Toxicidad hepática dependiente de la dosis. Disminución de la FC, hipotensión. Raras: neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, reacciones en la piel.			
<i>Precauciones/contraindicaciones</i>	Su metabolismo puede disminuir con inductores enzimáticos, como rifampicina, fenobarbital, fenitoina, etc. Insuficiencia hepática y renal.			

VO: vía oral; RNT: recién nacido de término; RNPT: recién nacido prematuro; FC: frecuencia cardíaca; SF/Dx5 %: solución fisiológica/dextrosa al 5 %.

bradicardia provocados por la estimulación vagal.^{27,28} Puede ser útil en pacientes vagotónicos que presentan descenso de la FC ante el intento de intubación.

Los relajantes musculares pueden ser utilizados en algunas circunstancias para optimizar el procedimiento de intubación asegurando el acceso a la vía aérea por personal entrenado. Otra indicación sería para revertir la rigidez de la pared torácica asociada a la administración rápida del fentanilo.²⁷

Se han utilizado midazolam, propofol, ketamina, tiopental y óxido nitroso, entre otros; sin embargo, no existen estudios suficientes para recomendar estos fármacos en RN.²⁷⁻³⁰ El régimen óptimo de premedicación aún no ha

sido establecido; se necesitan más investigaciones para determinar la combinación de fármacos más apropiada.³¹

- Ventilación mecánica (VM): el dolor agudo, de intensidad de moderada a grave, habitualmente, está identificado y tratado en las UCIN, pero no así los episodios dolorosos leves, repetitivos o el dolor crónico en neonatos ventilados. La VM es una de las formas de malestar que conlleva cambios fisiológicos y neuroendócrinos. La conexión al respirador y las múltiples intervenciones necesarias para su cuidado (aspiración del tubo endotraqueal, venopunciones, inserción de catéteres centrales, etc.) hacen necesario realizar una evaluación individualizada

TABLA 7. Características farmacológicas del EMLA®

Mecanismo de acción	- Bloquea el inicio y la conducción del impulso nervioso al disminuir la permeabilidad de las membranas neuronales al sodio.			
Evidencia	- Limitada en neonatos.			
Indicaciones	- Anestesia local en la piel intacta cuando se somete a procedimientos superficiales, como extracción de sangre arterial o venosa y punción lumbar. - No se recomienda utilizar en RNPT < 32 semanas de EG ni en RN < 14 días de vida.			
Dosis	0,5-2 g. Equivalencia: 1 g = 1 ml.			
	Edad/peso	Dosis máx. total	Área máx. de aplicación	Máx. tiempo de contacto
	1-3 meses o < 5 kg	32-37 semanas, > 14 ddv: 0,5 g. > 37 semanas, > 14 ddv: 1 g.	10 cm ² .	1 h.
Farmacocinética	- La analgesia dérmica se consigue 1 hora después de la aplicación; alcanza máximo efecto en 2-3 h y persiste durante 1-2 h después de la extracción del parche oclusivo.			
Precauciones/contraindicaciones	- Riesgo: metahemoglobinemia por la prilocaína. - NO SE DEBE ADMINISTRAR de modo concomitante con paracetamol, fenobarbital, difenilhidantoína, TMS, nitroprusiato de sodio. - Se debe controlar el uso concomitante de antiarrítmicos clase III (amiodarona, sotalol, etc.). - NO se debe utilizar más de 1 vez por día. - No se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal o hepática. - Reacciones adversas: eritema, edema, convulsiones, bradicardia, hipotensión, apnea.			
Preparación/administración	EMLA® (lidocaína al 2,5 %-prilocaína al 2,5 %) 1. Distribuya la crema sobre la piel formando una capa de 2 mm de espesor. 2. Ocluya la zona de aplicación con el parche. 3. Anote la hora de aplicación. Deje actuar durante 45-60 minutos. 4. Quite el parche oclusivo y elimine todo resto de crema. Inicie el procedimiento programado. La acción analgésica dura 1-2 h.			
Comentario	- El fabricante no recomienda su uso en neonatos < 37 semanas de EG.			

RNPT: recién nacido pretérmino; EG: edad gestacional; RN: recién nacido; ddv: días de vida; TMS: trimetoprima-sulfametoxazol.

TABLA 8. Características farmacológicas de la lidocaína

Mecanismo de acción	- Bloquea la conducción nerviosa al inhibir los canales de sodio.
Evidencia	- Autorizado por la FDA para niños.
Indicación	- Colocación de tubos de drenaje pleural y en cirugías laparoscópicas en RNT.
Dosis	Dosis: 0,5-5 mg/kg (se calcula sobre la base de la lidocaína), infiltración subcutánea. Dosis máxima: 3-5 mg/kg. No se debe administrar una nueva dosis dentro de las 2-4 h.
Farmacocinética	Inicio de acción: 30-60 s y proporciona anestesia durante 1-2 h. Se desconoce si se metaboliza en la piel. Una pequeña proporción puede pasar a la circulación. Se metaboliza por CYP450 1A2 y 3A4 a metabolitos activos.
Precauciones	- Uso subcutáneo solamente. NO se debe administrar en la vena o la arteria. - Signos de toxicidad (administración intravascular o inyección de soluciones concentradas): convulsiones, arritmias, bradicardia, bloqueo auriculoventricular.
Preparación/administración	- Presentación: lidocaína al 1 % = 10 mg/ml. Concentración para administración: 5 mg/ml en SF. - Inyección local: comprobar retrayendo el émbolo que no se inyecte en la vena o la arteria.

FDA: Food and Drug Administration; RNT: recién nacido de término; SF: solución fisiológica.

para una óptima analgesia. El método ideal es aún desconocido. El uso de opioides durante la VM ha demostrado reducir la inestabilidad fisiológica y mejorar la función pulmonar, lo que disminuye las respuestas neuroendócrinas: cortisol, beta-endorfinas y catecolaminas. También es necesario considerar sus efectos adversos, como hipotensión, necesidad de apoyo respiratorio más prolongado³² y tiempo en alcanzar la alimentación enteral exclusiva.

Bellu y cols.,³³ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis, en los que no se halló evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de opioides en los neonatos con VM, y sugirieron que fueran usados selectivamente basados en el juicio clínico y la evaluación individual.

Si el paciente tiene VM y muestra irritabilidad, se recomienda optimizar la oxigenación y la ventilación por medio del uso de modos ventilatorios sincronizados, aplicar MNF para el malestar y pautar una analgesia adecuada para los procedimientos dolorosos. El uso de relajantes

musculares debe ser reservado para pacientes seleccionados y por períodos cortos.

- Período posquirúrgico: el control del dolor posoperatorio se asocia con mejores resultados clínicos. Es fundamental que todos los centros de atención médica que proporcionen cirugía neonatal cuenten con un protocolo establecido para su manejo.³⁴

Se debe proporcionar suficiente anestesia para prevenir el dolor intraoperatorio y disminuir los requerimientos analgésicos posteriores.^{34,35} El manejo efectivo del dolor se asocia con una dosis global más baja de analgésicos.

En el período posquirúrgico inmediato, se debe evaluar el parte anestésico³⁶ para determinar el tipo, el momento y la dosis de la analgesia administrada durante la cirugía. Al ingresar el paciente a la UCIN, se debe considerar la necesidad de administrar una dosis de rescate con fentanilo. También se debe tener en cuenta el efecto residual de los medicamentos intraoperatorios, como los relajantes musculares que afectan la expresión de las respuestas conductuales al dolor y evitan la posibilidad de evaluarlo.³⁴

TABLA 9. Características farmacológicas de las benzodiacepinas

	MIDAZOLAM	LORAZEPAM
<i>Mecanismo de acción</i>	- Actúan sobre receptores GABA A en el SNC; potencian las vías inhibitorias neuronales y logran un efecto sedante y ansiolítico.	
<i>Evidencia</i>	- La revisión de la Biblioteca Cochrane no recomienda su uso en neonatos.	- La eficacia y seguridad no ha sido establecida en niños.
<i>Indicaciones</i>	- Sedante-hipnótico. - Anticonvulsivante en casos refractarios.	- Descenso de benzodiacepinas. - Anticonvulsivante en casos refractarios.
<i>Farmacocinética</i>	- Biodisponibilidad: del 50 % (por VO-intranasal). - Inicio de acción. Endovenosa: 1-2 min; por VO: 10-20 min. - Duración de la acción: 30-60 min. - Unión a proteínas plasmáticas: > 95 %. - Metabolismo: hepático. Metabolito activo. - Eliminación: renal. Vida media: 4-6 h y hasta 22 h en los RNPT.	- Biodisponibilidad: del 90 % (por VO). - Inicio de acción. Endovenosa: 2-3 min. - Duración de la acción: 8-12 h. - Unión a proteínas plasmáticas: del 85 %. - Metabolismo: hepático. Posee circulación enterohepática. Metabolito inactivo. - Eliminación: el 90 %, renal. Vida media: 40 h.
<i>Dosis</i>	- Endovenosa. Inicial: 0,05 mg/kg/dosis c/6-8 h. Dosis máxima: 0,2 mg/kg/dosis c/2-8 h. - Endovenosa cont. EG: 0,03-0,06 mg/kg/h. - Por VO: 0,25-0,5 mg/kg.	- Endovenosa/por VO: 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6-8 h.
<i>Preparación/administración</i>	- Endovenosa: se debe administrar lento en 5 minutos. Concentración: de 0,015 a 0,15 mg/ml. Máximo: 0,5 mg/ml. En Dx5 %/SF. - Endovenosa continua. Concentración: 0,5-1 mg/ml. - Por VO: formulación huérfana de 0,5-1 mg/ml.	Endovenosa: se debe administrar lento, en 5 min. Concentración: 0,1-0,4 mg/ml. En SF. No se debe administrar intraarterial. Por VO: formulación huérfana de 1 mg/ml.
<i>Efectos adversos</i>	- Deterioro del nivel de conciencia, apnea, hipertonia, hipotonía, movimientos coreicos, discinéticos, mioclonías, laringoespasma, hipotensión, arritmias, eritema, erupción cutánea y reacciones anafilácticas (raras).	- Depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, hipotermia, letargia, mioclonías, debilidad muscular, erupción cutánea, vómitos, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, aumento de bilirrubina, transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina.
<i>Precauciones/contraindicaciones</i>	- No se recomienda su uso en prematuros ni en RNT < 30 días de vida. - Se observó la disminución del flujo sanguíneo cerebral y leucomalacia periventricular. - Precaución en insuficiencia hepática, renal e insuficiencia cardíaca congestiva.	- No se recomienda en insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Contraindicado en insuficiencia hepática grave. - La presentación inyectable contiene como excipientes propilenglicol, polietilenglicol y alcohol bencilico.
<i>Comentario</i>	- Las benzodiacepinas proporcionan sedación, pero NO analgesia. - El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma. - Si bien existen dosis publicadas en la bibliografía, el uso de midazolam en los neonatos no está recomendado.	

SNC: sistema nervioso central; RNPT: recién nacido pretérmino; VO: vía oral; Dx5 %: dextrosa al 5 %; SF: solución fisiológica; RNT: recién nacido de término.

TABLA 10. Manejo del dolor según el procedimiento o cirugía

PROCEDIMIENTO:	INTERVENCIONES:
Colocación del tubo endotraqueal	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar fentanilo (1-2 mcg/kg). • Considerar atropina (0,02 mg/kg). • La administración rápida de fentanilo puede asociarse a rigidez de tórax y laringoespasma. Por ello, debe administrarse en infusión lenta en 3-5 minutos. <p>Este efecto puede ser tratado administrando naloxona o paralizantes musculares.</p>
Aspiración de TET	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • La aspiración endotraqueal no debería hacerse de rutina. De ser necesario, se debe realizar en forma breve evitando la introducción excesiva de la sonda de aspiración.
Punción lumbar	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Considerar el uso de anestésicos locales tópicos (EMLA®) 45-60 minutos antes del procedimiento. • Considerar administrar una dosis endovenosa de opiáceo si el RN se encuentra con ARM. • Posicionar al bebé confortablemente teniendo especial cuidado en la permeabilidad de la vía aérea. • Después del procedimiento, mantener la posición supina controlando los signos vitales. • Considerar el paracetamol para el tratamiento de la cefalea pospunción.
Punción suprapúbica. Sonda vesical	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Punción suprapúbica: <ul style="list-style-type: none"> - Considerar el uso de anestésicos locales tópicos (EMLA®) 45-60 minutos antes del procedimiento. - Considerar administrar una dosis endovenosa de opiáceo si el RN se encuentra con ARM. • Sonda vesical: <ul style="list-style-type: none"> - Realizar la colocación de la sonda vesical con gel lubricante estéril, gel anestésico local.
Sonda nasogástrica	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas, especialmente, chupete con sucrosa al 21 %.
Vacunas	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.**
Administración de medicación subcutánea e intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar el uso de anestésicos locales tópicos (EMLA®) 45-60 minutos antes del procedimiento. • En lo posible, evitar inyecciones subcutáneas e intramusculares.
Realización de imágenes (TAC-RMN)	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Considerar administrar una dosis única de hidrato de cloral (por VO) 30-60 minutos antes del procedimiento.
Extracción de sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Elegir la aguja del menor tamaño posible. • Considerar, en algunos pacientes, el uso de anestésicos locales tópicos (EMLA®) 45-60 minutos antes del procedimiento (no es eficaz en la punción del talón). • La analgesia preventiva con paracetamol antes del procedimiento es ineficaz. <p>• Punción venosa: método preferido para la toma de muestras de sangre en el RN. Es menos dolorosa, más eficiente y requiere menos punciones.</p> <p>• Punción del talón: se debe minimizar su uso. Si se realiza, se deben utilizar lancetas que limiten la profundidad de la punción.</p> <p>• Punción arterial: última opción; es sumamente dolorosa.</p>
Colocación de la vía periférica	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Considerar aplicar un anestésico local tópico (EMLA®) 45-60 minutos antes del procedimiento.
Inserción del catéter percutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Considerar el uso de anestésicos locales tópicos (EMLA®) 45-60 minutos antes del procedimiento. • Considerar administrar fentanilo en infusión lenta en 3-5 minutos. Nota: Cuando el paciente está recibiendo infusión de opiáceos, puede requerir una dosis adicional antes del procedimiento. • Si el RN no posee acceso venoso periférico, se debe considerar administrar jarabe de morfina (por VO) 30 minutos antes.
Colocación del catéter venoso central	<ul style="list-style-type: none"> • El paciente que requiere un acceso venoso central con maniobra quirúrgica debe ser ingresado en ARM. • Administrar fentanilo 3-5 minutos antes y evaluar repetir la dosis según la duración del procedimiento. Nota: Cuando el paciente está recibiendo infusión de opiáceos, puede requerir una dosis adicional antes del procedimiento. • Considerar administrar una dosis única de paralizante muscular.
Colocación del catéter umbilical	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Evitar la colocación de pinzas o puntos de sutura en la piel alrededor del ombligo.
Inserción del tubo de drenaje pleural	<ul style="list-style-type: none"> • El paciente que requiere drenaje pleural debe ser ingresado en ARM. • Administrar fentanilo en infusión lenta en 3-5 minutos. Nota: Cuando el paciente está recibiendo infusión de opiáceos, puede requerir una dosis adicional antes del procedimiento. • Infiltración dérmica de la zona con un anestésico local (lidocaína al 1 % subcutánea) antes de la incisión. Nota: Si no hubo tiempo para la infiltración previa, se debe considerar realizarla luego de alcanzar la estabilidad del paciente para reducir las respuestas al dolor y los requerimientos de analgesia posterior. • Considerar administrar una dosis única de paralizante muscular. • Pautar la estrategia de manejo de dolor posterior a la inserción del tubo pleural.
Retiro del drenaje pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Administrar fentanilo en infusión lenta en 3-5 minutos.
Examen oftalmológico	<ul style="list-style-type: none"> • Proveer medidas de confort no farmacológicas.** • Administrar gotas anestésicas locales; 1 gota en cada ojo antes del examen.
Tratamiento de la ROP (láser/bevacizumab)	<ul style="list-style-type: none"> • Láser: <ul style="list-style-type: none"> - Proveer medidas de confort no farmacológicas.** - Administrar fentanilo 5 minutos antes del procedimiento (1-2 mcg/kg en infusión lenta en 3-5 minutos). - Considerar la atropina en caso de bradicardia asociada a la manipulación ocular (dosis: 0,02 mg/kg endovenosos). - Administrar gotas anestésicas locales; 1 gota en cada ojo inmediatamente antes del inicio del procedimiento dada su corta vida media. - Indicar tratamiento tópico con tobramicina + dexametasona cada 4 h durante 72 h. • Bevacizumab: <ul style="list-style-type: none"> - Proveer medidas de confort no farmacológicas.** - Antisepsia estricta. - Administrar gotas anestésicas estériles; 1 gota en cada ojo inmediatamente antes del inicio del procedimiento dada su corta vida media. - Indicar tratamiento tópico con tobramicina + dexametasona cada 4 h hasta nueva evaluación oftalmológica. <p>• En ambos casos, evaluar la estrategia de manejo de dolor para las siguientes 24-48 h según la condición clínica del niño.</p>

Cirugía	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar una escala que permita la evaluación del dolor en el período posquirúrgico. • Todo paciente posquirúrgico debe recibir medicación para el dolor, incluso si la puntuación de la escala de dolor establece la ausencia de dolor al momento de la evaluación. 1. <i>Opiáceos</i>: deben ser la base de la analgesia posquirúrgica. • <i>Morfina</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 50-100 mcg/kg/dosis cada 4-6-8 h endovenosos según la EG y la edad del niño. - Titular la dosis óptima. - Si se requiere mayor frecuencia, considerar la infusión continua. - RN sin infusión previa a la cirugía → iniciar con dosis de 10-30 mcg/kg/h. - RN con morfina previa a la cirugía → ↑ 20 % de la dosis prequirúrgica. • <i>Fentanilo</i>: La infusión de fentanilo no se recomienda debido a la rápida aparición de taquifilaxia. Se debe iniciar infusión de fentanilo solo si existe hipotensión significativa en el período posquirúrgico. Luego de la estabilización hemodinámica, se sugiere rotar a la dosis equivalente de morfina. 2. <i>Paracetamol (acetaminofeno)</i>: efecto sinérgico asociado a opiáceos. <ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda su empleo como <i>único</i> analgésico en las primeras 24 h.
---------	---

** Las medidas no farmacológicas incluyen chupete, sucrosa, contacto de piel a piel, contener, envolver, usar nidos.

TET: tubo endotraqueal; RN: recién nacido; ARM: asistencia respiratoria mecánica; TAC: tomografía axial computada; RMN: resonancia magnética nuclear; VO: vía oral; ROP: retinopatía del prematuro; EG: edad gestacional.

En todos los casos de cirugía mayor, se requerirá del uso de opiáceos durante las primeras 24-48 horas posoperatorias, por lo cual el apoyo con asistencia respiratoria mecánica nos dará la posibilidad de administrar opioides en dosis adecuadas y manejar con seguridad la hipoventilación o apnea inducida por ellos. No deben ser indicados *según necesidad*; debe asegurarse una analgesia permanente y evitar períodos de dosis subterapéuticas. Pueden ser administrados en forma intermitente o por infusión continua. Los ensayos aleatorizados no muestran ningún beneficio sustancial de la infusión continua de opioides sobre la dosificación intermitente, probablemente, debido a la vida media prolongada de estos fármacos en el período neonatal.³⁴

El acetaminofeno no debe ser usado como único agente para el manejo del dolor grave, pero puede ser útil como adyuvante de los opiáceos para obtener un efecto sinérgico.³⁴⁻³⁶

Se debe evitar utilizar medicación con poca o nula evidencia neonatal y recordar que ni los sedantes ni los paralizantes musculares son analgésicos. Si bien el tratamiento farmacológico es fundamental, los MNF también deben ser utilizados.³⁴

Teniendo en cuenta que la percepción del dolor cambiará según la enfermedad de base, el tipo de cirugía, la presencia de drenajes, el grado de manipulación, la exposición previa a opiáceos, etc., es fundamental la evaluación y el registro individualizado del dolor mediante el uso de una escala con la que cada Unidad se encuentre familiarizada. Esto permitirá pautar un plan o estrategia dinámica de confort.

- **Patologías no quirúrgicas**: el manejo del dolor frente a las patologías no quirúrgicas o fuera de la realización de procedimientos puntuales es fundamental, dado que, muchas veces, constituyen situaciones clínicas de dolor grave y prolongado. Dentro de este grupo, podemos incluir la enterocolitis necrotizante, patología de causa multifactorial en la que el dolor existe desde el inicio del proceso debido a la inflamación y la distensión intestinal, que puede progresar y hacerse quirúrgica. Otras patologías son las osteoarticulares, como fracturas óseas, artritis y osteomielitis.

Los opiáceos constituyen los fármacos de elección para el manejo de estas situaciones. La evaluación del dolor en estos casos nos permite pautar la estrategia de MNF y farmacológica según la circunstancia particular de cada paciente.

- **Hipotermia terapéutica**: es el tratamiento de elección de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) de moderada a grave que ha demostrado disminuir la morbimortalidad de estos pacientes. La sedoanalgesia puede ser necesaria para adaptarlos al tratamiento y a la VM. Es importante tener en cuenta que tanto la asfixia como la hipotermia terapéutica disminuyen el *clearance* de drogas, lo cual puede resultar en niveles plasmáticos elevados y en mayores efectos adversos. Además, estos pacientes suelen requerir fármacos anticonvulsivantes que pueden potenciar los efectos depresores de los opioides. Por lo tanto, se debe comenzar con dosis bajas (mitad de la dosis sugerida) y titular de acuerdo con la evaluación mediante escalas de dolor. Aunque los datos son limitados, el uso de

opioides podría ser beneficioso en la asfixia neonatal.^{37,38}

- **Traslado:** cuando un RN enfermo requiere ser transferido a otro centro, debe ser trasladado en condiciones similares a las que recibe en la UCIN.³⁹ Optimizar la sedación es un factor fundamental para garantizar un adecuado traslado y brindar confort, disminuyendo los estímulos del entorno. Distintos trabajos han evaluado los efectos del sonido, la vibración y la aceleración.⁴⁰⁻⁴²

Karlsson⁴² estudió la variabilidad de la FC en los bebés durante el transporte terrestre y aéreo, y observó que la vibración y el sonido excedían los niveles recomendados para los adultos. En los RN, el sonido parecería tener un efecto más estresante que las vibraciones.⁴⁰

Existen MNF que contribuirán a disminuir la percepción de ruidos y vibraciones que se producen dentro del vehículo, como el uso de orejeras, posicionar al niño utilizando nidos y anclar la incubadora al piso de la ambulancia.

La estrategia de sedoanalgesia deberá ser elegida antes del traslado teniendo en cuenta la patología de base, la complejidad del paciente, el motivo y el tipo de traslado (aéreo o terrestre), la distancia y el tiempo estimado. Los fármacos más utilizados en los pacientes críticos son los opiáceos. Esto permite disminuir los riesgos de complicaciones y el eventual deterioro clínico.

- **Cuidados paliativos (CP):** según la Organización Mundial de la Salud, son cuidados de carácter integral e interdisciplinario orientados al paciente y a su familia. El objetivo es prevenir y tratar de modo adecuado el dolor y otros síntomas asociados, y conseguir la mejor calidad de vida posible de aquellos pacientes y sus familiares que afrontan una enfermedad que amenaza seriamente la vida.

Los CP deben tomarse en consideración en todas las fases de una enfermedad grave, desde el comienzo del proceso agudo, pasando, en ocasiones, por el crónico, hasta el momento final de la existencia. El tratamiento curativo y paliativo son dos caras de la misma moneda que, de forma complementaria, siempre deben estar presentes a lo largo del proceso. Al evolucionar la enfermedad, cambian los objetivos terapéuticos: inicialmente, conseguir la curación; luego, la mejor calidad de vida y, en los momentos finales, la mejor calidad de muerte posible.^{43,44}

Los neonatólogos nos enfrentamos con la difícil decisión de iniciar, continuar o suspender

el tratamiento de los niños que nacen en el límite de la viabilidad, con malformaciones letales, con dependencia permanente de soporte vital invasivo ante la irreversibilidad de alguna afección clínica.

Es fundamental señalar la necesidad de involucrar a los padres de manera progresiva en los cuidados de su hijo y que puedan expresar abiertamente sus sentimientos, dudas y temores. Una conducta honesta hacia ellos favorece su mejor integración y facilita la relación con los profesionales.

Los CP realizan intervenciones dirigidas a lo siguiente:

- Dar apoyo emocional a la familia.
- Manejar el dolor y controlar otros síntomas. Se deben aplicar las escalas de evaluación del dolor para observar el sufrimiento del RN al final de la vida y, así, adecuar las dosis de sedoanalgesia. Si bien el uso de sedantes y analgésicos, englobados dentro de lo que es sedación paliativa, se incrementó en los últimos tiempos, según diversos estudios, su administración se limitó a situaciones clínicas agudas y a procedimientos dolorosos, pero no en aquellos neonatos que morían. La causa, quizás, pueda deberse al poco conocimiento de los CP en el equipo de salud, a temores legales y a mitos referidos al uso de opioides como causantes del adelantamiento de la muerte. La vía de administración más utilizada es la endovenosa, pero, en caso de no contar con esta, es posible su administración por vía oral (VO), intranasal o subcutánea. Aunque no pueden ser recomendadas para la sedación de rutina en los RN, las benzodiacepinas pueden ser un buen complemento de la morfina para controlar la ansiedad y la agitación al final de la vida.
- Brindar un ambiente confortable: el objetivo es facilitar un entorno tranquilo, de intimidad y dignidad para el RN y su familia. Se deben optimizar los recursos disponibles, como colocar biombos, hablar a un volumen bajo, reducir la luminosidad, suspender las alarmas de los monitores, etc.
- Favorecer la despedida: permitiendo el ingreso irrestricto de los familiares directos, facilitando los ritos religiosos y el contacto de piel a piel.
- Brindar pautas del proceso de duelo y sugerir el seguimiento por el equipo de CP.
- Realizar la inhibición farmacológica de la lactancia.

Impacto del dolor a largo plazo

Los RN están particularmente en riesgo de presentar efectos adversos al estrés, porque su cerebro está en un período de desarrollo rápido, en el cual se realiza la programación de los sistemas de respuesta a este.⁴⁵ El dolor asociado a procedimientos induce el estrés oxidativo y las reacciones inflamatorias que pueden detener el desarrollo de células mielinizantes.

Ranger⁴⁶ demostró una asociación entre el mayor número de procedimientos de ruptura de la piel y la disminución de sustancia gris en 21 de 66 regiones cerebrales evaluadas a los 7 años, y Brummelte⁴⁷ observó la disminución de la materia gris y la sustancia blanca en estudios de resonancia nuclear magnética volumétrica y análisis de imagen por difusión. Las áreas más afectadas fueron sensorio-motora, premotora temporal y parietooccipital.

El dolor puede afectar la cognición y la función motora a través de cambios en la microestructura y la función cerebral. El crecimiento del cerebelo frente a la exposición al dolor en forma temprana está disminuido, lo que afecta las funciones cognitivas y afectivas.

El dolor temprano y repetido puede contribuir a alterar la programación del eje hipotálamo-adrenohipofisario, lo cual influiría en la conducta relacionada con el estrés por largo tiempo en los prematuros.⁴⁵ La activación prolongada de este eje puede conducir, a largo plazo, a cambios hormonales (glucocorticoides) que afectan el crecimiento, fisiológicos (metabólicos e inmunes) y de comportamiento de internalización⁴⁸ (ansiedad, depresión).

Provenzi⁴⁹ demostró una metilación del gen que codificaba el transportador de serotonina en los RNPT que fueron expuestos al dolor en etapas tempranas de la vida. El sistema serotoninérgico está asociado a la regulación del estrés y se afecta por la exposición temprana a la adversidad. Este cambio epigenético se asocia a alteraciones en el desarrollo fisiológico y conductual durante la infancia y la adultez.

CONCLUSIONES

El dolor existe aun en los neonatos más inmaduros. La evidencia actual hace imprescindible su abordaje en las diferentes situaciones por las que puede atravesar un RN durante la internación. Su manejo debe ser integral, individualizado y responsable para optimizar el confort, y se deben seleccionar cuidadosamente los fármacos con mayor

evidencia de eficacia y seguridad en este grupo etario. La presencia de los padres constituye un factor esencial para atenuar el impacto de la internación en el desarrollo futuro del niño. ■

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a las siguientes doctoras por su participación en la revisión y corrección del manuscrito:

- Dra. Teresa Del Moral, profesora asociada de Pediatría, Miller School of Medicine, Universidad de Miami.
- Dra. Cecilia García, neonatóloga, jefa de Terapia Intensiva Neonatal, Sanatorio de la Trinidad, Palermo.
- Dra. Susana P. Rodríguez, pediatra, neonatóloga, directora de Docencia e Investigación, Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

REFERENCIAS

1. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, et al. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in preterm infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr*. 2007; 150(2):151-6.
2. Beggs S, Fitzgerald M. Development of peripheral and spinal nociceptive systems. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, (eds.). *Pain in Neonates and Infants: Pain Research and Clinical Management*. 3rd ed. Toronto, Canada: Elsevier; 2007. Págs.11-24.
3. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, Oberlander T, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavior reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*. 2005; 113(3):293-300.
4. Walker SM, Franck LS, Fitzgerald M, Myles J, et al. Long-term impact of neonatal intensive care and surgery on somatosensory perception in children born extremely preterm. *Pain*. 2009; 141:79-87.
5. Dinerstein NA, Brundi M. El dolor en el Recién Nacido Prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 1998; 17:146-54.
6. Vidal MA, Calderón E, Martínez E, González A, et al. Dolor en neonatos. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005; 12(2):98-111.
7. Ghosh A, Greenberg ME. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science*. 1995; 268(5208):239-47.
8. Spreafico R, Frassoni C, Arcelli P, Selvaggio M, et al. In situ labeling of apoptotic cell death in the cerebral cortex and thalamus of rats during development. *J Comp Neurol*. 1995; 363(2):281-95.
9. Committee on fetus and newborn and section on anesthesiology and pain medicine. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2016; 137(2):e20154271.
10. Hummel P, Van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(4):237-45.
11. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2016; 4:1-10.
12. Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature neonates. *Pain*. 1998; 76(3):277-86.

13. Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, et al. Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early Hum Dev.* 2014; 90(4):189-93.
14. Hummel P, Puchalsky M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol.* 2008; 28(1):55-60.
15. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lencien R, et al. DAN: une échelle comportementale d'évaluation de la douleur aiguë du nouveau-né. *Arch Pediatr.* 1997; 4(7):623-8.
16. Holsti L, Grunau RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain.* 2007; 132(3):264-72.
17. Pinto LF. Apego y lactancia natural. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78(Supl 1):96-102.
18. Ostrovsky DA, Barron SA (eds.). Nonpharmacologic interventions for procedural pain management in infants. Dynamed Plus. 2017. [Acceso: 26 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T917060/Nonpharmacologic-interventions-for-procedural-pain-management-in-infants>.
19. Lemus-Varela ML, Sola A, Golombek S, Baquero H, et al. Consenso sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor y el estrés en el recién nacido. *Rev Panam Salud Pública.* 2014; 36(5):348-54.
20. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Mur Villar N, et al. Procedimientos no farmacológicos para disminuir el dolor en neonatos; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2015; 32(6):2496-2507.
21. Muñoz L. Masajes para bebés. Sana sana y algo más. Buenos Aires: Kier; 2015.
22. Iturraga GS, Unceta-Barrenechea AA, Zárate KS, Olaechea IZ, et al. Efecto analgésico de la lactancia materna en la toma sanguínea del talón en el recién nacido. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71(4):310-3.
23. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD001069.
24. Cardozo MV, Farias LM, De Melo GM. Music and 25% glucose pain relief for premature infants: Randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014; 22(5):810-8.
25. Travaglianti M. Vademécum Neonatal: Guía farmacoterapéutica para el recién nacido y los primeros meses de vida. Buenos Aires: Edimed/Edifarma; 2018.
26. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD002052.
27. Barrington K. Premedication for endotracheal intubation in the newborn infant. *Paediatr Child Health.* 2011; 16(3):159-71.
28. Kumar P, Denson S, Mancuso T; Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics.* 2010; 125(3):608-15.
29. Sarkar S, Shumacher RE, Baumgart S, Donn SM. Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol.* 2006; 26(5):286-9.
30. Van Hasselt T. Question 1: What is the best sedative to give as premedication for neonatal intubation? *Arch Dis Child.* 2017; 102(8):780-3.
31. Dempsey EM, Al Hazzani F, Faucher D, Barrington K. Facilitation of neonatal endotracheal intubation with mivacurium and fentanyl in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91(4): F279-82.
32. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcome from the NEOPAIN randomized trial. *Lancet.* 2004; 363(9422):1673-82.
33. Bellù R, De Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95(4):F241-51.
34. AAP Committee on Fetus and Newborn; AAP Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, et al. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.* 2006; 118(5):2231-41.
35. Winnipeg Regional Health Authority. Neonatal Clinical Practice Guideline. Pain and Sedation Assessment and Management in Newborns. 2015. [Acceso: 23 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.wrha.mb.ca/extranet/eipt/files/EIPT-035-017.pdf>.
36. King Edward Memorial Hospital. Neonatal Coording Group. Post-operative Analgesia. 2016. [Acceso: 23 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/Files/Hospitals/WNHS/For%20health%20professionals/Clinical%20guidelines/NEO/WNHS.NEO.PostOperativeAnalgesia.pdf>.
37. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on Neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res.* 2005; 57(6):873-8.
38. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, et al. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for Hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008; 121(4):e844-9.
39. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Recomendaciones para la práctica del traslado neonatal. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2012. [Acceso: 25 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000175cnt-n01-traslado%20neonatal.pdf>.
40. Liu J, Li Z, Zhang Q. Challenges in the pain assessment during neonatal transport. An update. *Minerva Pediatr.* 2018; 70(4):403-7.
41. Harrison C, McKechnie L. How comfortable is neonatal transport? *Acta Paediatr.* 2012; 101(2):143-7.
42. Karlsson BM, Lindkvist M, Lindkvist M, Karlsson M, et al. Sound and vibration: effects on infants' heart rate and heart rate variability during neonatal transport. *Acta Paediatr.* 2012; 101(2):148-54.
43. Bruera E, De Lima L (edit.). Cuidados Paliativos: Guías para el Manejo Clínico. 2.ª ed. Buenos Aires: OPS; 2002. [Acceso: 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/PAHO-Guias-Manejo-Clinico-2002-Spa.pdf>.
44. Valenzuela O, Riestra A, Uberos J. Cuidados paliativos y limitación del esfuerzo terapéutico en recién nacido extremadamente bajo peso. *Bol SPAO.* 2013; 7(1):18-30.
45. Brummelte S, Chau CM, Cepeda IL, Degenhardt A, et al. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 51:151-63.
46. Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag.* 2014; 4(1):57-67.
47. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol.* 2012; 71(3):385-96.
48. Grunau RE. Neonatal Pain in Very Preterm Infants: Long-Term Effects on Brain, Neurodevelopment and Pain Reactivity. *Rambam Maimonides Med J.* 2013; 4(4):e0025.
49. Provenzi L, Fumagalli M, Sirgiovanni I, Giorda R, et al. Pain-related stress during the Neonatal Intensive Care Unit stay and SL6A4 methylation in very preterm infants. *Front Behav Neurosci.* 2015; 9:99.