

Universidad de Costa Rica

Programa de Posgrado de Especialidades Médicas

**“Sedación y Analgesia en la Unidad de Cuidados Intensivos
Neonatales: Revisión Actualizada de Prácticas y Protocolos”**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado para optar al
grado y título de Especialidad en Neonatología.

Dra. Carolina María García Rojas

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio,

Costa Rica 2024

DEDICATORIA

A mi esposo David por su apoyo incondicional, paciencia infinita y por siempre estar presente y empujarme en los momentos más difíciles. Gracias por creer en mí y por estar a mi lado en cada paso de este camino.

A mis padres, por ser mi guía e inspiración. Cada uno de mis logros se los debo a ustedes y son fruto de su amor y apoyo incondicional.

A mis tutores y compañeros, por sus valiosas enseñanzas y apoyo a lo largo de este proceso.

AUTORES

AUTORA PRINCIPAL

Dra. Carolina María García Rojas

Pediatra, Residente de Neonatología.

Sistema de Estudios de Posgrado de la Universidad de Costa Rica.

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

TUTORES

Dr. Mauricio Amador Almanza

Pediatra Neonatólogo.

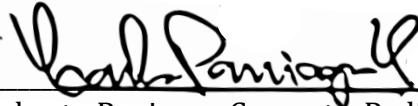
Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Hospital de las Mujeres Adolfo Carit Eva.

Dra. Adriana Coto Boza

Pediatra Neonatóloga.

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Neonatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Neonatología.”



Dr. Carlos Roberto Paniagua Cascante, Pediatra Neonatólogo
Coordinador del Programa de Posgrado de Neonatología



Dr. Mauricio Amador, Pediatra Neonatólogo
Profesor Guía



Dra. Adriana Coto Boza, Pediatra Neonatóloga
Profesor Guía

Dra. Tatiana Calderón, Pediatra Neonatóloga
Lector

Dra. Carolina María García Rojas
Especialista en Pediatría, Residente de Neonatología

ÍNDICE GENERAL

<i>Índice General</i>	5
<i>Índice de Tablas</i>	7
<i>Índice de Algoritmos</i>	8
<i>Lista de Abreviaturas</i>	9
<i>Resumen</i>	11
<i>Summary</i>	11
<i>Introducción</i>	13
<i>Justificación</i>	14
<i>Objetivos</i>	16
<i>Metodología</i>	17
<i>Dolor en el Periodo Neonatal</i>	18
<i>Evaluación del Dolor</i>	19
<i>Instrumentos Fisiológicos</i>	19
<i>Instrumentos Conductuales</i>	20
<i>Nuevas Herramientas</i>	20
<i>Abordaje del Dolor Agudo Durante Procedimientos</i>	25
<i>Intervenciones No Farmacológicas</i>	26
<i>Intervenciones Farmacológicas</i>	27
<i>Procedimientos Moderadamente Invasivos</i>	29
<i>Abordaje del Dolor y la Agitación en el Neonato Prematuro</i>	32
<i>Dolor Post-Operatorio</i>	32
<i>Consideraciones Pre-Operatorias</i>	34
<i>Evaluación del Dolor</i>	34
<i>Analgesia Sistémica</i>	34
<i>Analgesia Regional</i>	34
<i>Sedación y Analgesia en el Neonato Críticamente Enfermo</i>	40
<i>Ventilación Invasiva</i>	40
<i>Sedación Durante la Hipotermia Terapéutica</i>	44
<i>Medicamentos Disponibles para la Sedación en la UCIN</i>	47
<i>Abordaje de la Tolerancia</i>	49
<i>Abstinencia</i>	51

<i>Conclusiones</i>	53
<i>Gráficos</i>	55
<i>Tablas</i>	56
<i>Anexos</i>	69
<i>Bibliografía</i>	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Herramientas de evaluación del dolor neonatal de uso común</i>	56
Tabla 2. <i>Perfil de Dolor del Lactante Prematuro Revisado (PIPP-R)</i>	58
Tabla 3. <i>Escala de Dolor, Agitación y Sedación Neonatal (N-PASS)</i>	59
Tabla 4. <i>Medidas no Farmacológicas para el Manejo del Dolor</i>	60
Tabla 5. <i>Indicaciones y Contraindicaciones para el uso de Sacarosa Oral</i>	61
Tabla 6. <i>Datos clínicos para la selección de la premedicación óptima para la intubación endotraqueal</i>	62
Tabla 8. <i>Intervenciones Específicas para Procedimientos</i>	63
Tabla 9. <i>Procedimientos Quirúrgicos en Función del Nivel de Dolor</i>	63
Tabla 10. <i>Ventajas y desventajas de los agentes disponibles para la sedación continua de neonatos prematuros durante la ventilación mecánica</i>	64
Tabla 11. <i>Analgésicos y sedantes comúnmente utilizados en neonatos</i>	65
Tabla 12. <i>Tipos de Analgesia Regional</i>	67
Tabla 13. <i>Sedación Durante la Hipotermia Terapéutica</i>	68
Tabla 14. <i>Exposición Temprana a Sedantes/Analgésicos y Resultado a Largo Plazo</i>	68

ÍNDICE ANEXOS

Anexo 1. <i>Algoritmo para intervenciones no Farmacológicas para el Dolor</i>	69
Anexo 2. <i>Algoritmo de Manejo del Dolor Postoperatorio Leve</i>	70
Anexo 4. <i>Algoritmo de Manejo del Dolor Postoperatorio Moderado/Severo</i>	71
Anexo 5. <i>Algoritmo Postoperatorio Severo con Analgesia Epidural</i>	72
Anexo 6. <i>Algoritmo para la Valoración de Necesidad de Bloqueo Regional</i>	73
Anexo 7. <i>Algoritmo para el Manejo del Dolor Crónico y la Sedación Prolongada</i>	74

LISTA DE ABREVIATURAS

- APP: Academia Americana de Pediatría.
- BIPP: Behavioral Indicators of Infant Pain.
- BPSN: Bernese Pain Scale for Neonates.
- COVERS: Crying, Oxygen requirement, Vital signs, Expression, Resting, Signaling distress.
- CRIES: Crying, Requires increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness.
- DAN: Dolor Agudo del Recién Nacido o Douleur Aigu du Nouveau-né o DAN.
- EDIN: Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né.
- EEG: Electroencefalograma.
- EG: Edad Gestacional.
- EHI: Encefalopatía Hipóxica Isquémica.
- ERAS: Enhanced Recovery After Surgery.
- FC: Frecuencia Cardíaca.
- FR: Frecuencia Respiratoria.
- fMRI: Resonancia Magnética Funcional.
- GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico.
- IV: Intravenoso.
- NFCS: Neonatal Facial Coding System.
- NIPS: Neonatal Infant Pain Scale.
- NIRS: Espectroscopia de Infrarrojo Cercano.
- NMDA : N-metil D-Aspartato.
- N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale.
- PA: Presión Arterial.
- PIPP: Premature Infant Pain Profile.
- PIPP-R: Premature Infant Pain Profile-Revised.

- PRN: Por Razón Necesaria.
- ROP: Retinopatía del Prematuro.
- SpO₂: Saturación de Oxígeno.
- TCO₂: Monitor Transcutáneo de Dióxido de Carbono.
- UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- VO: Vía Oral.

RESUMEN

Esta revisión sistemática se centra en las prácticas y protocolos actuales para la sedación y analgesia en cuidados intensivos neonatales. Destaca los importantes desafíos que existen en el manejo del dolor y la angustia, y explora diversas herramientas de evaluación, que incluyen métodos fisiológicos, conductuales y neurofisiológicos avanzados. Se subraya la necesidad de un enfoque multimodal que integre diferentes indicadores para lograr una evaluación precisa del dolor. Además, la revisión examina intervenciones no farmacológicas, como el contacto piel a piel, la contención y la administración de sacarosa, así como diversos enfoques farmacológicos, que abarcan opioides, acetaminofén, benzodiazepinas y anestesia regional. Se evalúa la efectividad de estas intervenciones y sus posibles efectos secundarios, prestando especial atención al impacto de la sedación prolongada y al riesgo de complicaciones neuroconductuales. El principal objetivo de esta revisión es sintetizar la literatura médica existente y proponer un conjunto básico de recomendaciones para el manejo clínico, así como algoritmos que se adapten a diferentes escenarios. De este modo, se busca establecer un manejo protocolizado que optimice el uso de opiáceos y sedantes, reduciendo así los riesgos asociados y la incidencia de la abstinencia en esta población.

SUMMARY

This systematic review focuses on current practices and protocols for sedation and analgesia in neonatal intensive care. It highlights the significant challenges involved in managing pain and distress and explores various assessment tools, including physiological, behavioral, and advanced neurophysiological methods. The need for a multimodal approach that integrates different indicators for accurate pain assessment is emphasized. Additionally, the review examines non-pharmacological interventions, such as skin-to-skin contact, swaddling, and the administration of sucrose, as well as various pharmacological approaches, including opioids, acetaminophen, benzodiazepines, and regional anesthesia. The effectiveness of these interventions and their potential side effects are evaluated, with particular attention to the impact of

prolonged sedation and the risk of neurobehavioral complications. The primary objective of this review is to synthesize the existing medical literature and propose a basic set of clinical management recommendations, along with algorithms suitable for different scenarios. This aims to establish a protocolized management system that optimizes the use of opioids and sedatives, thereby reducing the associated risks and the incidence of withdrawal in our neonatal population.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y subjetiva que se manifiesta como una respuesta del sistema nervioso a estímulos nocivos. Aunque los neonatos no pueden expresar verbalmente su malestar, numerosos estudios respaldan su capacidad para percibir y recordar el dolor, siendo esta capacidad más evidente en aquellos con menor edad gestacional. Esto conduce a una preocupación crítica en el ámbito de la medicina neonatal, donde la gestión efectiva del dolor se vuelve esencial para el bienestar de los pacientes más vulnerables.

En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), los recién nacidos se enfrentan habitualmente a diversos procedimientos dolorosos que pueden perjudicar negativamente su desarrollo. La exposición a situaciones de dolor en las primeras etapas del desarrollo cerebral se asocia con efectos adversos que abarcan desde la inestabilidad clínica y alteraciones endocrinas hasta hemorragias intraventriculares y trastornos en el neurodesarrollo, lo que puede resultar en cambios permanentes en las vías del dolor. Este contexto resalta la necesidad urgente de priorizar la prevención y el tratamiento del dolor en los neonatos, implicando a todos los profesionales de la salud en este proceso.

La valoración y manejo del dolor en esta población comienza con su objetivación y medida, para lo cual se han desarrollado y validado numerosas escalas clínicas. El dolor se reconoce como la "quinta constante" de los signos vitales, junto a la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la temperatura y la presión arterial. Estas herramientas permiten a los profesionales evaluar con precisión la necesidad de implementar intervenciones de analgesia y sedación. Es fundamental que las medidas no farmacológicas se utilicen como primer recurso en el abordaje del dolor neonatal, dada su eficacia y bajo perfil de riesgo.

Anticiparse a los procedimientos que puedan generar un dolor significativo o estrés en el neonato es crucial. Este enfoque permite determinar, de manera adecuada y

oportuna, las intervenciones farmacológicas necesarias para asegurar un control del dolor óptimo.

Este trabajo tiene como objetivo desarrollar un protocolo integral para el manejo farmacológico del dolor en neonatos, enfatizando la implementación inicial de medidas no farmacológicas y la utilización de escalas de evaluación del dolor adecuadas. A través de esta revisión, se busca establecer prácticas efectivas y fundamentadas en evidencia que promuevan el bienestar de los pacientes neonatales, contribuyendo así a la mejora de su atención y calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

La implementación de un protocolo estandarizado de sedación y analgesia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es fundamental para el manejo adecuado del dolor durante los procedimientos médicos. Una gestión inadecuada del dolor en neonatos puede dar lugar a consecuencias fisiológicas y afectar negativamente su neurodesarrollo, así como provocar reacciones emocionales adversas. Por lo tanto, es vital establecer estrategias claras que guíen la atención en cada etapa: antes, durante y después de cada intervención.

Dada la dificultad para evaluar el dolor en esta población, es necesario utilizar herramientas estandarizadas y escalas validadas que permitan medirlo de manera efectiva. Esto no solo facilita un diagnóstico más preciso, sino que también orienta las decisiones sobre las intervenciones adecuadas.

Un enfoque multidisciplinario, que incluya la colaboración de neonatólogos, enfermeras y farmacéuticos, es clave para asegurar una atención coherente, basada en directrices consensuadas. Además, la incorporación de estrategias no farmacológicas, junto con un enfoque farmacológico, ofrece un manejo más integral y menos invasivo que prioriza el bienestar del paciente.

El enfoque de esta revisión se centra en sintetizar la evidencia científica publicada y proponer un esquema de recomendaciones para el paciente neonatal críticamente enfermo mejorando la calidad de la atención y garantizando un manejo del dolor más seguro en la población neonatal.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión exhaustiva sobre la sedación y la analgesia en pacientes neonatales para desarrollar una guía de recomendaciones que optimice su manejo en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar las diversas herramientas disponibles para la valoración del dolor en pacientes neonatales y determinar la estrategia más efectiva para su implementación.
2. Investigar estrategias no farmacológicas para el manejo del dolor en neonatos.
3. Analizar consideraciones específicas relacionadas con la sedación y analgesia en recién nacidos que presentan condiciones especiales.
4. Revisar el manejo de la sedación y analgesia en neonatos que se someten a procedimientos quirúrgicos.
5. Estudiar el abordaje del paciente que presenta sedación prolongada y síndrome de abstinencia neonatal.
6. Evaluar los medicamentos emergentes utilizados en la sedación y su aplicación clínica.

METODOLOGÍA

Este trabajo presenta una revisión bibliográfica exhaustiva cuyo objetivo es consolidar la información disponible sobre el manejo de la sedación y analgesia en pacientes neonatales en unidades de cuidados intensivos. La búsqueda de información se realizó a través de palabras clave en diversas bases de datos de los últimos 15 años.

Para llevar a cabo la revisión, se recopilaron estudios de casos, cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales, revisiones sistemáticas y metaanálisis, en idiomas inglés y español, publicados durante el intervalo mencionado. Las bases de datos empleadas para la recopilación de artículos incluyeron ClinicalKey, ScienceDirect, SAGE Journals, Springer, Wiley, PubMed y Google Académico.

Las palabras clave utilizadas en esta búsqueda estuvieron dirigidas a aspectos específicos relacionados con la analgesia, la sedación, la abstinencia y las medidas no farmacológicas en neonatos críticamente enfermos. Algunas de las palabras clave incluidas fueron "analgesia en el paciente neonatal", "pseudoanalgesia en neonatos" y "neonatología", entre otras.

En la fase de selección, se consideraron aquellos artículos pertinentes que exploraban la relación entre la analgesia y sus consecuencias a largo plazo, así como las medidas no farmacológicas y métodos de evaluación adecuados. Se evaluó la relevancia de los artículos a través de la lectura de resúmenes, asegurando que la información estuviera alineada con el enfoque central de este trabajo.

Se excluyeron los artículos que no contaban con un soporte bibliográfico adecuado o que tenían más de quince años de antigüedad. Este riguroso proceso de selección garantiza que la información recopilada sea pertinente y actual, al centrarse en estudios relevantes, el trabajo busca contribuir a un manejo más integral y menos invasivo, priorizando el bienestar y la seguridad del paciente neonatal. La revisión pretende ser un recurso valioso para profesionales de la salud, ayudando a optimizar las prácticas clínicas y mejorar los resultados en esta vulnerable población.

DOLOR EN EL PERIODO NEONATAL

El dolor se puede definir como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que típicamente surge a raíz de una lesión en el tejido, ya sea real o potencial. Es importante destacar que, aunque la descripción verbal del dolor es una forma común de expresarlo, la incapacidad para comunicarse no implica la ausencia de esta experiencia dolorosa en un individuo. De hecho, hay múltiples comportamientos que pueden manifestar la percepción del dolor, lo que significa que su experiencia es válida incluso en aquellos que no pueden verbalizarla [1].

Tanto los recién nacidos prematuros como los de término poseen las vías neuroanatómicas necesarias para la percepción del dolor, desde la periferia hasta la corteza cerebral. Se estima que el inicio de la nocicepción ocurre aproximadamente entre las 20 y 22 semanas de gestación. A partir de la semana 24, los estímulos dolorosos están asociados con respuestas fisiológicas y hormonales de estrés [2]. Los bebés prematuros son particularmente vulnerables al dolor debido a la inmadurez de su sistema nervioso; aunque sus sistemas aferentes están funcionales, los mecanismos que regulan la experiencia sensorial pueden no estar completamente desarrollados, lo que provoca una mayor sensibilidad al dolor [2, 3]. Además, las limitaciones en su capacidad para expresar el dolor de manera adecuada complican su evaluación, lo que hace necesario ajustar las herramientas diagnósticas [4].

Los estudios que emplean imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI), así como pruebas neurofisiológicas como la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) y el electroencefalograma (EEG), han demostrado la existencia de una respuesta a estímulos dolorosos [5, 6]. En particular, la técnica NIRS evidencia una activación cortical aumentada en las áreas somatosensoriales del cerebro en respuesta al dolor [5].

Los autores proponen un enfoque multimodal para la evaluación del dolor en el periodo neonatal, que combine medidas neurofisiológicas con indicadores conductuales y fisiológicos, como las expresiones faciales, la frecuencia cardíaca y la respiración. Esta

integración permitiría una comprensión más completa de la experiencia del bebé y guiaría el desarrollo de estrategias más efectivas [4, 5]. Ninguna medida aislada resulta suficiente.

Es crucial considerar que el dolor experimentado en la primera infancia, especialmente en bebés prematuros, puede acarrear consecuencias a largo plazo en la percepción del dolor y en el neurodesarrollo. En particular, los procedimientos dolorosos prolongados constituyen una preocupación especial que requiere un análisis más profundo [4, 5].

EVALUACIÓN DEL DOLOR

La evaluación del dolor en neonatos presenta un desafío considerable debido a su incapacidad para comunicar verbalmente su experiencia. La ausencia de un estándar de oro para la evaluación del dolor en neonatos ha llevado al desarrollo de amplia gama de instrumentos que integran diferentes indicadores, incluyendo indicadores fisiológicos, conductuales y bioconductuales [4]. Sin embargo, la diversidad de instrumentos plantea desafíos significativos como la falta de estandarización que dificulta la comparación de estudios; además la validez y fiabilidad de cada herramienta pueden variar dependiendo del contexto y la población estudiada. Por otra parte la presencia de comorbilidades y el uso de intervenciones médicas pueden interferir con la interpretación de los signos y síntomas, añadiendo complejidad a la evaluación.

Instrumentos Fisiológicos

Las respuestas ante estímulos dolorosos se manifiestan a través de cambios fisiológicos, como el aumento de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión intracraneal, la presión arterial y la disminución de la saturación de oxígeno. Además, se observan respuestas bioquímicas, como hipercatabolismo, incremento de cortisol y sobreproducción de adrenalina [6]. Sin embargo, estos indicadores tienen sus limitaciones. Por ejemplo, la medición de la presión arterial con un manguito puede resultar incómoda y, en general, depender de los signos vitales para evaluar el dolor es ineficaz, ya que los neonatos no suelen presentar respuestas autonómicas sostenidas, y

sus signos vitales pueden verse alterados por la ventilación mecánica y los tratamientos farmacológicos [3]. Aunque estos indicadores pueden ser útiles en circunstancias específicas, su validez es cuestionable.

Los estudios sobre la frecuencia cardíaca, que es el indicador más comúnmente utilizado, revelan resultados contradictorios tras la administración de analgésicos. Por otro lado, la saturación de oxígeno y la presión arterial muestran una falta de sensibilidad y especificidad suficiente para ser considerados indicadores fiables del dolor. Por lo tanto, aunque pueden señalar la presencia de dolor, no permiten una cuantificación adecuada ni son efectivos para evaluar el dolor crónico [7].

Instrumentos Conductuales

Entre los indicadores que se consideran están los patrones de llanto, las expresiones faciales, los movimientos de las manos y del cuerpo, el tono muscular, los patrones de sueño, los cambios en el comportamiento y la capacidad para ser consolado. La evaluación de ciertos hallazgos faciales específicos, como cejas fruncidas, ojos apretados, el surco nasolabial y la boca abierta, es fundamental para identificar el dolor agudo y posoperatorio [7, 8].

Los parámetros conductuales varían según la edad gestacional. Aunque los recién nacidos prematuros presentan cambios similares a los de los recién nacidos a término, sus respuestas son de menor intensidad a medida que disminuye la edad gestacional, lo que puede llevar a respuestas faciales atenuadas ante procedimientos invasivos repetidos, confundiendo así al clínico [9]. Además, la falta de observación prolongada puede subestimar la necesidad de intervención por parte del equipo médico.

Nuevas Herramientas

- a. Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIRS): Se basa en la detección de cambios en la concentración de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en el tejido cerebral, inducidos por cambios en el flujo sanguíneo. Al analizar cómo se absorbe y refleja esta luz, podemos inferir la activación funcional del cerebro y, como resultado,

cuantificar el dolor que experimenta el neonato [10]. Una de las principales ventajas de los NIRS es que es un método no invasivo, esto lo convierte en una opción especialmente atractiva al evitar procedimientos que podrían generar más estrés o complicaciones adicionales. Sin embargo, su resolución espacial es limitada, restringiendo la localización precisa de la actividad neuronal. Además, la penetración de la luz infrarroja es superficial, lo que dificulta el estudio de estructuras cerebrales profundas. La sensibilidad al movimiento del bebé también puede afectar significativamente la calidad de las mediciones [5, 10, 11]. Otra de sus limitaciones es la accesibilidad, ya que no todas las unidades cuentan con este recurso. Asimismo, es fundamental que el personal de salud esté adecuadamente capacitado para interpretar los datos obtenidos, lo que puede representar un obstáculo en su uso generalizado.

- b. Electroencefalografía (EEG): Mide la actividad eléctrica del cerebro mediante la colocación de electrodos en el cuero cabelludo. Ofrece una alta resolución temporal, permitiendo detectar cambios rápidos en la actividad neuronal. Esto es particularmente útil para evaluar las respuestas cerebrales a estímulos dolorosos que ocurren en milisegundos [10]. Su resolución espacial es menor que la de la resonancia magnética funcional, y la señal está sujeta a artefactos por movimientos. La interpretación de los patrones EEG también requiere una experiencia considerable [4, 5, 10].
- c. Resonancia Magnética Funcional (fMRI): Detecta cambios en el flujo sanguíneo cerebral asociados con la actividad neuronal. Proporciona una excelente resolución espacial, permitiendo la identificación de las áreas cerebrales específicas implicadas en el procesamiento del dolor [10]. Sin embargo, es una técnica invasiva, requiere que el bebé permanezca inmóvil durante largos periodos de tiempo, y es sensible a los movimientos. Su alto costo y la necesidad de un entorno especializado la hacen poco práctica para su uso rutinario en entornos clínicos [4, 10, 11].

HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR NEONATAL

Las herramientas para evaluar el dolor en neonatos están diseñadas principalmente para medir el dolor que se presenta durante procedimientos y en situaciones postoperatorias, así como el malestar agudo ocasionado por la manipulación. Al elegir un instrumento para la evaluación del dolor en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), es fundamental basarse en evidencia científica que respalde la validez y fiabilidad de cada herramienta. Se deben considerar factores como la edad gestacional, el peso al nacer, las patologías presentes y los procedimientos realizados. También es esencial tener en cuenta la experiencia y preferencias del personal clínico [12]. Una selección cuidadosa de estas herramientas puede mejorar significativamente la evaluación del dolor y la calidad de la atención proporcionada.

Las escalas de valoración del dolor neonatal pueden ser unidimensionales o multidimensionales, basándose en parámetros fisiológicos, conductuales y de edad gestacional, entre otros. Aunque hay muchas escalas disponibles, solo cinco han sido sometidas a pruebas psicométricas rigurosas, donde los pacientes actúan como sus propios controles mediante la medición de respuestas fisiológicas y conductuales. Estas cinco escalas son el Sistema de Codificación Facial Neonatal (NFCS), el Perfil de Dolor en Lactantes Prematuros (PIPP), la Escala de Dolor y Sedación Neonatal (N-PASS), el Perfil Comportamental de Dolor en Lactantes (BIPP) y el Dolor Agudo del Recién Nacido (DAN) [13]. Además, se están llevando a cabo investigaciones para desarrollar algoritmos de fusión de sensores y técnicas de aprendizaje automático, con el objetivo de ofrecer mediciones de dolor más centradas en el paciente, objetivas y contextuales [14, 15].

Es importante resaltar que rara vez una única herramienta de evaluación del dolor no es suficiente para satisfacer todas las necesidades de los neonatos, ya que cada instrumento ha sido diseñado y validado para poblaciones y situaciones clínicas específicas. Por lo tanto, la elección de la herramienta adecuada debe adaptarse a las características de la población neonatal y a los diferentes tipos de dolor que se desean evaluar, como el dolor agudo, prolongado o postoperatorio [16].

La Tabla 1 enumera las diferentes escalas de medición del dolor neonatal, y a continuación se presenta una descripción de las principales escalas y su aplicación clínica (Figura 2).

a) Perfil de Dolor del Lactante Prematuro (PIPP):

Esta escala ha sido validada para su uso desde la semana 28 hasta la semana 40 y se utiliza principalmente para evaluar el dolor agudo y postoperatorio principalmente en recién nacidos prematuros, ya que incorpora un ajuste métrico que toma en cuenta la edad gestacional. La escala consta de 7 indicadores que integran parámetros fisiológicos, conductuales y de desarrollo, con puntuaciones que oscilan entre 0 y 3 en cada indicador. El PIPP se clasifica en tres categorías: puntuación leve (0 a 6), puntuación moderada (7 a 12) y puntuación grave (13 a 15). Las puntuaciones más altas se han registrado durante procedimientos como la toma de muestras, la punción del talón, la succión y la medición del peso [17, 18, 20].

b) Perfil de Dolor del Lactante Prematuro Revisado (PIPP-R):

El PIPP-R ha sido revisado en relación con su predecesor, el PIPP, con el fin de mejorar la claridad, abordar problemas de viabilidad y ajustar la puntuación según la edad gestacional y el estado conductual. Esta herramienta de evaluación del dolor en neonatos, especialmente en aquellos prematuros, consiste en siete ítems que miden el dolor a través de tres indicadores conductuales, dos fisiológicos y dos contextuales (Tabla 2) [18].

Los estudios sobre esta escala han mostrado una alta confiabilidad interevaluador entre enfermeras y expertos, lo que indica que las puntuaciones son consistentes. Además, las enfermeras consideran que el PIPP-R es factible para su uso en entornos clínicos, reportando un alto nivel de satisfacción debido a su claridad, facilidad de uso y método de puntuación. Sin embargo, los autores destacan la necesidad de realizar estudios de validación concurrente para reforzar aún más su validez [18, 19].

c) Escala de Dolor, Agitación y Sedación Neonatal (N-PASS):

El N-PASS es una herramienta diseñada para medir de manera objetiva el dolor, la agitación y la sedación en neonatos. A diferencia de escalas anteriores que se centraban solo en el dolor, el N-PASS ofrece una evaluación integral de la condición del neonato, esto es fundamental, ya que la sedación y la agitación están estrechamente relacionadas con el manejo del dolor y pueden influir en las decisiones de tratamiento.

Esta escala se basa en cinco criterios: llanto e irritabilidad, estado conductual, expresión facial, tono de extremidades y signos vitales; generando puntajes de 0 a 10 para dolor y agitación, y de -10 a 0 para sedación (Tabla 3). Su principal ventaja es convertir observaciones subjetivas del personal de enfermería en datos cuantitativos, lo que resulta crucial para la toma de decisiones [21, 22, 23].

El N-PASS ha demostrado ser particularmente efectivo para valoraciones objetivas en pacientes con terapia de hipotermia además de identificar el dolor en bebés con condiciones crónicas, que pueden ser subestimadas por escalas tradicionales [22]. Un estudio en el Hospital Johns Hopkins validó su uso, mostrando una fuerte correlación entre los puntajes del N-PASS y las evaluaciones del personal de enfermería. Además, destacó su habilidad para diferenciar entre dolor y agitación, y la coherencia de las decisiones terapéuticas de las enfermeras con las recomendaciones de la herramienta [23]. Rescatar su fácil aplicación y bajo costo.

d) COMFORTneo:

La escala COMFORTneo es una herramienta multimodal para evaluar el dolor neonatal, basada en siete indicadores físicos y conductuales, cada uno con una puntuación de 1 a 5. Una puntuación total alta indica dolor intenso, mientras que una puntuación baja (7 puntos) refleja un adecuado control del dolor [4]. Su facilidad de aplicación y entrenamiento, junto con su amplio uso en las UCIN la convierten en una herramienta atractiva.

Inicialmente, su principal aplicación era la evaluación rutinaria del dolor agudo y la agitación en neonatos con ventilación mecánica (VM), sin embargo, un estudio observacional prospectivo del 2023 demostró su alta confiabilidad interobservador en la evaluación del dolor prolongado, mostrando consistencia en la valoración del dolor entre diferentes enfermeras. Aunque la validez de la COMFORTneo se correlaciona moderadamente con la escala numérica de dolor (NRS) y la N-PASS, sugiriendo su capacidad para detectar dolor prolongado, se necesitan más estudios para confirmar su validez, especialmente en poblaciones con dolor intenso [24]. La búsqueda de métodos complementarios para una evaluación más precisa y objetiva del dolor neonatal sigue siendo fundamental.

ABORDAJE CLÍNICO DEL DOLOR AGUDO DURANTE PROCEDIMIENTOS

A lo largo de las últimas décadas, nuestra comprensión del dolor y el estrés en neonatos ha avanzado significativamente, revelando los efectos profundos y duraderos que estas experiencias pueden tener en su desarrollo. Se ha documentado que los bebés, incluso aquellos que nacen sanos, pueden someterse a hasta 12 procedimientos que implican la ruptura de la piel durante su primer año de vida. Los neonatos prematuros, que a menudo requieren hospitalización, son especialmente vulnerables, enfrentando entre 4 y 12 intervenciones dolorosas cada día [25]. Esta carga de dolor aumenta el riesgo de complicaciones graves, entre ellas, daños cerebrales que pueden resultar de un manejo inadecuado del dolor agudo. Varios estudios han establecido una correlación entre la alta exposición al dolor y al estrés y las alteraciones en la estructura cerebral, lo que puede impactar negativamente tanto el desarrollo neuromagnético como los resultados funcionales en la infancia [26].

A pesar de estos hallazgos, persiste la falta de un enfoque estandarizado y basado en evidencia para la analgesia en las situaciones clínicas comunes del cuidado neonatal intensivo. Aunque ciertos procedimientos dolorosos son necesarios para el tratamiento de neonatos críticamente enfermos, es imprescindible buscar la reducción o eliminación de otros, como es el caso de la flebotomía. Se recomienda realizar una

evaluación cuidadosa sobre la real necesidad de cada una de las extracciones de sangre, realizar una programación de las mismas cuando el paciente lo permite y adoptar métodos no invasivos, como el monitoreo transcutáneo de dióxido de carbono (TCO₂) la oximetría de pulso y la lectura de curvas en los ventiladores mecánicos en lugar de recurrir a análisis invasivos como única opción. Además, optimizar la gestión respiratoria, incluyendo la extubación temprana y la restricción de la ventilación mecánica invasiva, puede contribuir significativamente a disminuir el dolor [12, 27].

Es fundamental que los protocolos de atención reconozcan tanto los riesgos del subdiagnostico como el impacto del dolor en el cerebro inmaduro, e implementen un enfoque estandarizado que combine intervenciones no farmacológicas con el uso apropiado de analgesia y sedación cuando sea necesario.

Intervenciones no Farmacológicas

El manejo del dolor mediante medidas no farmacológicas ha sido objeto de amplias investigaciones, consolidándose como intervenciones esenciales en un enfoque multimodal para reducir el dolor y el estrés en recién nacidos. Sin embargo, los resultados en términos de eficacia y viabilidad pueden variar.

La Tabla 4 resume las principales intervenciones no farmacológicas y su beneficio. Entre las medidas más efectivas se encuentran la succión no nutritiva, el arropamiento facilitado y el contacto piel con piel. Una revisión sistemática de Cochrane destacó que tanto el arropamiento como la succión no nutritiva son especialmente eficaces para mitigar la reactividad al dolor durante procedimientos invasivos leves, como las punciones con aguja [28]. Estas prácticas no solo favorecen la autorregulación, sino que también disminuyen el estrés asociado con el dolor agudo, aunque su efectividad puede fluctuar según la madurez del neonato [28, 29].

El cuidado piel con piel es, probablemente, la intervención no farmacológica más investigada, mostrando resultados consistentes que evidencian reducciones en las puntuaciones de dolor y mejoras en la regulación emocional del neonato. Sin embargo,

su implementación requiere una capacitación cuidadosa del personal debido a los desafíos que presenta en relación con la seguridad [30].

A pesar de la abundancia de estudios, muchos presentan limitaciones que dificultan la elaboración de protocolos óptimos, subrayando la importancia de adaptar estas intervenciones al contexto específico de cada unidad neonatal [28]. Por ello, es crucial señalar que cuando las medidas no farmacológicas resultan insuficientes, es fundamental considerar la farmacoterapia, adoptando un enfoque integral que combine ambas estrategias para un manejo adecuado del dolor en neonatos.

Intervenciones Farmacológicas

Soluciones Orales de Sabor Dulce

Las soluciones orales dulces, principalmente la sacarosa, son comúnmente utilizadas para aliviar el dolor en neonatos; sin embargo, a menudo se clasifican incorrectamente como intervenciones no farmacológicas. Varios estudios han demostrado su efectividad al reducir significativamente el llanto, la expresión facial y la actividad motora durante procedimientos dolorosos menores, como las punciones en el talón y venosas [31].

A pesar de estas mejoras conductuales, la administración de sacarosa no ha impactado positivamente en parámetros fisiológicos críticos como la saturación de oxígeno, el flujo sanguíneo cerebral o el cortisol salival, ni ha evitado la hiperalgesia remota en neonatos sometidos a múltiples procedimientos. Esto indica que, aunque la respuesta conductual mejora, la percepción del dolor y sus efectos sistémicos podrían no verse igualmente atenuados [31, 32].

La eficacia de la sacarosa está relacionada con la estimulación de vías endógenas de opioides y otros neurotransmisores, lo que genera inquietudes sobre su uso repetido en recién nacidos [33]. Estudios preclínicos han evidenciado que la exposición continua a este azúcar puede desencadenar alteraciones estructurales en el cerebro, afectando el volumen de materia gris y blanca y comprometiendo habilidades cognitivas como la memoria espacial en etapas posteriores [34]. Investigaciones recientes también indican

que el uso de glucosa oral no protege contra los efectos adversos del dolor en el desarrollo cerebral y la conectividad funcional a los 18 meses [32].

Un ensayo clínico aleatorizado evaluó la dosis mínimamente efectiva de sacarosa al 24% para el manejo del dolor durante punciones en el talón, concluyendo que 0.1 ml a 1 ml de sacarosa al 24%, es decir 0.1 a 0.5 ml/kg, es efectivamente el mínimo requerido, aunque se necesitan más estudios sobre su eficacia en procedimientos dolorosos repetidos [35].

Por lo tanto, es esencial administrar sacarosa de manera cuidadosa y restringida, utilizando la dosis mínima efectiva para procedimientos que generen dolor leve a moderado (tabla 5).

Agentes anestésicos tópicos

La anestesia tópica puede ser efectiva para reducir el dolor en diversos procedimientos. Entre los agentes tópicos más investigados y aplicados en recién nacidos se encuentran el EMLA, que consiste en una combinación de 2.5% de lidocaína y 2.5% de prilocaína [13]. Estudios recientes sobre el uso de EMLA como anestésico tópico han mostrado beneficios para el alivio del dolor durante la venopunción, en comparación con placebo, sacarosa o lactancia materna. Sin embargo, no ha sido efectiva para proporcionar alivio del dolor en las punciones en el talón debido al aumento del grosor de la piel. Sin embargo los posibles efectos adversos, cuestionan su uso en nuestra población [13, 35].

Estudios disponibles sugieren su uso en recién nacidos con una edad gestacional mayor o igual a 30 semanas, colocando 0.5 g en niños de prematuros y 1 g en niños de término 30 minutos antes del procedimiento [13, 36].

Acetaminofén

El acetaminofén es un analgésico leve que se emplea en neonatos para tratar el dolor agudo postoperatorio o asociado a procedimientos, aunque su uso como única terapia puede no ser suficiente en casos de dolor agudo severo [37]. Además, se utiliza para

aliviar el dolor inflamatorio leve a moderado, como en condiciones de enteropatía, enterocolitis necrotizante, lesiones cutáneas o trauma nasal por ventilación no invasiva. También es eficaz en el manejo del dolor musculoesquelético, incluyendo contusiones, fracturas de clavícula y cefalohematomas resultantes de traumas al nacer [38].

En general, el acetaminofén es bien tolerado, aunque en raras ocasiones puede provocar toxicidad hepática o renal. También se ha evidenciado que su uso reduce la cantidad total de opioides necesarios para el manejo del dolor postoperatorio en neonatos [39, 40].

Opioides

El manejo del dolor agudo en neonatos, especialmente durante procedimientos invasivos como la colocación de una sonda de tórax, puede implicar el uso de analgésicos opioides como la morfina y el fentanilo. Sin embargo, en cualquier niño que no tenga una vía aérea segura es esencial utilizar la menor dosis efectiva para minimizar los riesgos asociados. En lo que respecta a morfina, se recomienda una dosis de 0.05 mg/kg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea; mientras que el fentanilo, la dosis es de 0.5 mcg/kg por vía intravenosa. Para garantizar un nivel de sedación mínimo y seguro, las dosis no se deben administrar en intervalos menores a 30 minutos [13, 41]. Su uso para dolor moderado a severo, así como posibles efectos deletéreos se discutirán más adelante.

Manejo del Dolor Agudo Durante Procedimientos Moderadamente Invasivos

Intubación Endotraqueal

Los recién nacidos críticamente enfermos a menudo son sometidos a intubación endotraqueal, un procedimiento que provoca dolor y estrés extremo. La premedicación con analgésicos seguros y eficaces antes de la intubación endotraqueal no urgente no solo minimiza el trauma en las vías respiratorias, sino que también contribuye a reducir la inestabilidad fisiológica y la cantidad de intentos fallidos de intubación [42, 43]. Sin

embargo, a pesar del consenso sobre la relevancia de la premedicación, existe una notable variabilidad en su aplicación clínica, con una tendencia a utilizar combinaciones de medicamentos basadas en datos insuficientes [43].

El analgésico ideal para la intubación endotraqueal debería poseer un inicio rápido, una corta duración de acción y un impacto mínimo en la mecánica respiratoria. Los opioides, tales como el remifentanilo y el fentanilo, son opciones que ofrecen analgesia que en comparación con la morfina, no solo presentan un inicio más rápido, sino también una distribución casi inmediata y una vida media más corta [12].

En lo que respecta a la sedación para la intubación endotraqueal, se puede utilizar una benzodiazepina. El midazolam, produce sedación hipnótica en un intervalo de 1 a 2 minutos, con una vida media de eliminación plasmática de 6.3 horas en neonatos pretérmino. Cuando se emplea junto con analgésicos, el midazolam mejora notablemente las condiciones para la intubación, reduce las puntuaciones en la escala de dolor y disminuye la disrupción de la homeostasis fisiológica. Es crucial señalar que el midazolam debe utilizarse de forma aislada para la intubación endotraqueal, y no debe incluirse en la premedicación de neonatos pretérmino con menos de 34 semanas de edad gestacional corregida, ya que existe un riesgo de desaturación e hipotensión significativa en esta población [40, 41].

Investigaciones recientes han explorado el uso de propofol y ketamina como agentes únicos para la analgesia y la sedación previa a la intubación. El propofol ofrece analgesia, sedación y amnesia a través del agonismo de los receptores GABAA y el antagonismo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Este fármaco tiene la ventaja de una distribución casi inmediata y una vida media de eliminación de 13 minutos en el sistema nervioso central. En un ensayo aleatorizado de pequeña escala, el propofol facilitó una intubación exitosa, redujo los eventos de desaturación y proporcionó un tiempo de recuperación más corto en comparación con un enfoque de múltiples agentes [45, 46]. Por su parte, la ketamina, un antagonista de NMDA, tiene un inicio de acción rápido de 1-2 minutos, y una duración relativamente corta de 15-30 minutos. Datos observacionales preliminares en neonatos pretérmino han mostrado

puntuaciones de dolor más bajas y una menor incidencia de bradicardia vagal en comparación con la ausencia de premedicación. Dado el perfil de efectos adversos de propofol y ketamina, el uso de remifentanilo y fentanilo continúa siendo el estándar de atención antes de la intubación endotraqueal en neonatos, mientras que el midazolam se reserva para la sedación adyuvante en neonatos con más de 34 semanas de edad postmenstrual [47].

No hay consenso respecto a qué medicamentos e indicaciones son adecuados para intubaciones no electivas, lo que resalta la necesidad de protocolos específicos adaptados a las características individuales de cada paciente. Tanto estudios como revisiones de la última década evidencian la importancia del uso de premedicación antes de la intubación, y enfatizan que el dolor y sus efectos perjudiciales no deben ser desestimados [48, 49]. La Tabla 6 propone una serie de recomendaciones para llevar a cabo una secuencia de intubación.

Tamizaje por Retinopatía

Los exámenes de retinopatía del prematuro (ROP) en la UCIN comienzan con la aplicación de gotas oftálmicas midriáticas para dilatar las pupilas, seguidas de la inserción de un espéculo palpebral y una oftalmoscopia indirecta binocular con indentación escleral. Este procedimiento puede resultar incómodo para los bebés, causando dolor, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno y bradicardias. Además, las gotas midriáticas, que comúnmente contienen un agonista antimuscarínico y un alfa-adrenérgico, pueden provocar ardor y malestar. Un estudio reveló que un tercio de los lactantes experimentó un incremento significativo en las puntuaciones de dolor, medido con la escala PIPP, tras la administración de estas gotas antes de los exámenes de ROP.

En 2020, se llevaron a cabo investigaciones para reducir el dolor asociado con la aplicación de gotas midriáticas en prematuros. Los resultados mostraron que la combinación de sacarosa oral al 24% administrada dos minutos antes de las gotas, junto con técnicas de contención y acomodación, produjo una disminución significativa

del dolor en comparación con el uso exclusivo de las gotas. Los autores del estudio recomiendan implementar estas intervenciones no farmacológicas para mitigar el dolor y el estrés durante el procedimiento en los bebés prematuros [50].

Otros Procedimientos Dolorosos

La AAP recomienda el manejo rutinario del dolor durante procedimientos como la canalización de vías centrales, la inserción y extracción de sondas de tórax, entre otros [49]. La Tabla 8 enumera las distintas medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas que podemos utilizar durante procedimientos dolorosos.

Abordaje Clínico del Dolor y la Agitación en el Neonato Prematuro

La utilización juiciosa de evaluaciones y procedimientos de laboratorio es un componente fundamental de la atención intensiva neonatal. Se debe evitar el dolor y, cuando se presente, tratarlo con un algoritmo por etapas, que incluya intervenciones estandarizadas no farmacológicas y farmacológicas (Tabla 6 y 8). Se debe utilizar un sistema de puntuación sistemático antes, durante y después de procedimientos agudos dolorosos para todos los recién nacidos críticamente enfermos que ameriten cuidado intensivo, además de la puntuación regular en los momentos de atención. Cada UCIN debe desarrollar capacitación estandarizada para la puntuación y directrices sobre la gestión de la puntuación en relación con las intervenciones para el confort. Las intervenciones no farmacológicas, como el acurrucamiento facilitado, deben utilizarse de manera constante antes de procedimientos dolorosos leves a moderados. Si se utiliza sacarosa para mitigar las respuestas conductuales a procedimientos menores dolorosos, los clínicos deben administrar la dosis efectiva más baja menos de diez veces cada 24 horas junto con intervenciones no farmacológicas [35]. Se deben proporcionar agentes opioides de acción rápida con una duración de acción relativamente corta como el fentanilo o el remifentanil antes de procedimientos dolorosos moderados, incluidas las intubaciones. El estrés debe minimizarse durante la ventilación mecánica invasiva proporcionando un contención adecuada del recién nacido y un ambiente sensorial óptimo, incluidos niveles apropiados de luz, ruido y la máxima presencia de los padres

(Anexo 1). Actualmente, ninguna terapia farmacológica ha demostrado seguridad y efectividad para recién nacidos prematuros que requieren ventilación mecánica invasiva prolongada [51]. La pseudoanalgesia durante la ventilación mecánica prolongada será discutida más adelante.

DOLOR POSTOPERATORIO

Los neonatos pueden requerir diversas cirugías, que van desde hernioplastias simples hasta complejos procedimientos torácicos o abdominales. Es fundamental que el manejo del dolor postoperatorio se ajuste a la gravedad de la intervención y al entorno en el que se atiende al bebé. Las estrategias para el control del dolor abarcan desde analgésicos simples, como el paracetamol, hasta bloqueos neuroaxiales, como los bloqueos caudales o epidurales. Es crucial comprender que un neonato no es un "niño pequeño", ya que posee características anatómicas y fisiológicas únicas que afectan tanto la farmacodinámica como la farmacocinética de los medicamentos.

Esta guía proporciona recomendaciones para los clínicos en el manejo del dolor y la sedación postoperatoria. Dado que cada niño puede responder de manera diferente tanto al dolor como a los medicamentos administrados, es esencial tomar en cuenta el juicio clínico, las escalas de dolor, la edad gestacional, el diagnóstico subyacente, la exposición previa a opioides o sedantes, así como el tipo de procedimiento quirúrgico al abordar el manejo del dolor y la sedación.

El dolor es una consecuencia común de la cirugía, y un control adecuado del dolor en el período postoperatorio es esencial para mitigar las respuestas endocrinas y metabólicas del organismo. Un manejo efectivo del dolor mejora significativamente los resultados clínicos, el tiempo de recuperación y la curación, además de prevenir el desarrollo de dolor crónico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la exposición a opioides en ausencia de dolor puede afectar negativamente al cerebro en desarrollo y a los resultados del neurodesarrollo [52, 53]. Por lo tanto, el uso prudente de opioides en neonatos es crucial, y seguir un algoritmo de manejo del dolor ha

demostrado ser efectivo para garantizar un adecuado control del dolor, al tiempo que se minimiza la exposición a estos medicamentos [13].

Los procedimientos quirúrgicos se pueden clasificar en función del nivel y la ubicación de la lesión tisular, reconociendo que pueden causar dolor leve, moderado o intenso (Tabla 9).

Consideraciones Preoperatorias

El manejo preoperatorio debe incluir la evitación de análisis de laboratorio innecesarios para minimizar el dolor asociado a procedimientos invasivos, respetar las pautas establecidas de ayuno para evitar molestias innecesarias y establecer un plan de manejo del dolor previo a la cirugía. Deben considerarse las condiciones clínicas del paciente, la presencia de comorbilidades y la naturaleza del procedimiento quirúrgico.

Evaluación del dolor

Al inicio de este documento se discutieron las herramientas para la evaluación del dolor en neonatos. Para establecer una guía de manejo, utilizaremos el PIPP-R y el N-PASS como las escalas principales para la evaluación del dolor en la UCI neonatal.

Analgesia Sistémica

Analgésicos No Opioides

En medio de las controversias que existen en torno a la eficacia y seguridad de los opioides, se han utilizado analgésicos alternativos como el acetaminofén, para el tratamiento del dolor postoperatorio y procedimental en neonatos. Este ejerce su efecto analgésico central a través de la activación de las vías serotoninérgicas descendentes y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas [38].

Los análisis agrupados de los datos farmacocinéticos indican que una dosis oral adecuada sería de 25 mg/kg/día en neonatos prematuros de 30 semanas, 45 mg/kg/día

a las 34 semanas, 60 mg/kg/día en neonatos a término y 90 mg/kg/día a los 6 meses de edad [54]. Para las dosis intravenosas en neonatos de entre 32 y 44 semanas, se debería administrar una dosis de carga de 20 mg/kg, seguida por 10 mg/kg cada 6 horas. En el caso de los neonatos menores de 32 semanas, se recomienda una dosis de carga de 12 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 6 horas [55].

El perfil de seguridad del paracetamol podría haber influido en su uso creciente entre los neonatos a término y prematuros, a pesar de que su utilización en esta población se considera fuera de etiqueta [40, 54]. Un metaanálisis reciente y una revisión han indicado que los datos actuales no son suficientes para confirmar el papel del paracetamol en la disminución del dolor procedimental en neonatos; sin embargo, se ha observado que puede ayudar a disminuir la necesidad de morfina tras cirugías que generan dolor severo [37, 38].

Opioides

a. Morfina

La morfina es un medicamento comúnmente utilizado para la analgesia en neonatos. Tiene un inicio de acción lento con un tiempo medio de inicio de 5 minutos, alcanza su efecto máximo en 15 minutos y se metaboliza en el hígado a través de la glucuronidación, oxidación y sulfatación [56].

Se han recomendado diversos esquemas de dosificación por varios autores y sociedades científicas. Los últimos estudios de Anand et al., sugieren una dosis de carga de morfina de 100 mcg/kg en infusión durante una hora, seguida de infusiones continuas de 10 a 30 mcg/kg/h dependiendo de la edad gestacional. Este esquema no se asoció a un aumento en los efectos adversos neurológicos tempranos con el uso de morfina, a excepción de los lactantes hipotensos y los muy bajo peso al nacer que recibieron dosis altas de más de 10 mcg/kg/h [57].

Los efectos adversos agudos reportados incluyen depresión respiratoria, miosis, hipotensión, estreñimiento, aumento de la presión biliar, retención urinaria, tolerancia y síndrome de abstinencia [56, 57].

b. Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético que se caracteriza por su rápido inicio de acción, que ocurre entre 1 y 2 minutos, y por una duración intermedia de aproximadamente 30 minutos. A pesar de su uso, los estudios sobre la farmacocinética del fentanilo en neonatos y niños son limitados. Una revisión exhaustiva realizada por Ziesenitz et al. reveló cambios significativos relacionados con la edad en la cinética del fentanilo en recién nacidos prematuros, así como una gran variabilidad en su depuración, la cual presenta un amplio rango [58].

Un estudio reciente de farmacocinética indica que el umbral de depuración aumenta rápidamente en las primeras tres semanas postnatales en recién nacidos prematuros. Esto permite reducir la dosis de infusión en un 50% y en un 25% durante los días postnatales 0-4 y 5-9, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que disminuir la dosis de fentanilo podría ayudar a mitigar algunos de sus efectos adversos [59].

Entre los efectos adversos del fentanilo se encuentran la depresión respiratoria dependiente de la dosis, la rigidez de la pared torácica y la hipotensión arterial. Es importante mencionar que en un estudio retrospectivo que incluyó a prematuros extremos, se encontró que el fentanilo estaba asociado de manera independiente con la necesidad de inotrópicos [60]. Sin embargo, aún no está claro cómo afecta el fentanilo la presión arterial en neonatos.

Una revisión reciente de Cochrane, que abarcó 13 estudios independientes, concluyó que los opioides son más efectivos en la reducción de los puntajes de dolor [58]. En relación con el neurodesarrollo, un estudio a largo plazo realizado en lactantes tratados con fentanilo poco después del nacimiento no halló una

correlación significativa entre la exposición acumulativa al fentanilo y los resultados del desarrollo neurológico a los cinco años de edad [61]. Estos resultados están en línea con informes anteriores sobre infantes con bajo peso al nacer muy bajo a la edad de dos años [62].

Analgesia Regional

A pesar de que múltiples estudios han señalado los efectos perjudiciales del dolor no tratado en neonatos, es crucial también considerar la extensa evidencia que documenta los efectos adversos de los opioides en el entorno de la UCIN. Investigaciones han vinculado el uso de altas dosis de opioides con consecuencias como la reducción del volumen cerebeloso, peores resultados en áreas cognitivas y motoras, así como problemas de comportamiento a los 18 meses de edad. Sin embargo, los estudios que han empleado regímenes de dosis bajas no han mostrado deterioro en los resultados del neurodesarrollo a largo plazo ni en las neuroimágenes asociadas al uso de opioides [63]. Esto sugiere que estas dosis más bajas podrían ser seguras.

En este contexto, es fundamental explorar y maximizar el uso de terapias alternativas, como la analgesia regional, para el manejo del dolor posoperatorio en neonatos. La analgesia regional es reconocida en niños como una modalidad eficaz y segura para el control del dolor [64]. Ofrece grandes beneficios al bloquear la transmisión de señales nerviosas tanto a nivel del sistema nervioso periférico como central, todo ello sin los efectos secundarios sistémicos asociados a muchos analgésicos.

Los anestésicos locales actúan bloqueando los canales de sodio, impidiendo así la excitación neuronal y la propagación de los potenciales de acción al inhibir el paso de iones de sodio a través de estos canales. En los entornos postoperatorios, el uso de anestesia regional puede reducir o incluso eliminar significativamente la necesidad de analgésicos opioides [65, 66].

En 2024, se publicaron las guías de consenso británicas, que están basadas en las recomendaciones de Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), para el manejo

farmacológico del dolor neonatal en el período posoperatorio. Estas guías establecen dos recomendaciones principales para minimizar el uso de opioides: utilizar regularmente acetaminofén en la fase posoperatoria temprana y considerar la analgesia locorreional como una estrategia complementaria en situaciones adecuadas [67].

La Tabla 12 enumera los distintos tipos de analgesia regional, sus indicaciones y contraindicaciones.

Analgesia Caudal, Epidural o Espinal

El uso de analgesia caudal, epidural o espinal ha sido objeto de estudio en neonatos. Bilgen et al. demostraron que un enfoque caudal proporcionaba una analgesia adecuada para la circuncisión neonatal sin la necesidad de medicamentos analgésicos adicionales [68]. En estudio pequeño de pacientes con atresia biliar a los que se les realizó una portoenterostomía, aquellos que recibieron un catéter epidural presentaron puntajes de dolor más bajos, menor necesidad de opioides sistémicos y una mayor probabilidad de ser extubados en el quirófano en comparación con los que no recibieron la analgesia epidural [69]. Un análisis multicéntrico sobre la seguridad del uso de catéteres neuraxiales en neonatos reveló un bajo riesgo de complicaciones graves, siendo el mal funcionamiento del catéter, la contaminación y la punción vascular los eventos adversos más frecuentes [70].

Además de disminuir la exposición a opioides, se observó que los neonatos que se sometieron a una anestesia espinal-epidural combinada presentaron menos eventos adversos respiratorios y cardiovasculares que aquellos que recibieron anestesia general [71]. En un estudio controlado aleatorio, Gannam et al. encontraron que la combinación de anestesia general y epidural se asociaba con una recuperación más rápida de la función gastrointestinal y un menor riesgo de infección después de cirugías gastrointestinales en neonatos [72].

Tanto los catéteres caudales como los epidurales torácicos o lumbares proporcionan una analgesia excelente durante varios días postoperatorios. Sin embargo, la duración del catéter epidural caudal suele ser más corta debido a preocupaciones de contaminación vinculadas al uso de pañales, lo que puede comprometer la esterilidad. En caso de sospecha de falta de esterilidad, los catéteres caudales deben retirarse inmediatamente para reducir el riesgo de infección.

La literatura reciente es enfática la necesidad de establecer una iniciativa colaborativa entre las áreas de neonatología, anestesia y cirugía, con el objetivo de incrementar el uso de analgesia regional en las UCIN para pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos invasivos. En Ohio, se desarrolló un programa estructurado de analgesia regional para aumentar su uso en procedimientos quirúrgicos elegibles, buscando así reducir el uso de opioides sistémicos. Este programa propone un proceso estructurado que incluye comunicación multidisciplinaria, capacitación integral del personal y un protocolo claro para la colocación y manejo del catéter epidural. Los resultados de esta iniciativa mostraron un aumento significativo en el uso de analgesia epidural, una considerable disminución en la exposición total a opioides, una reducción del tiempo promedio hasta la extubación de 45 a 20 horas, además de un incremento en la tasa de extubación en el quirófano del 10.5% al 75% [73]. El Anexo 6 ilustra la metodología propuesta en este estudio.

Bloqueos de Nervios Periféricos

Los bloqueos del nervio periférico pueden ser altamente efectivos en neonatos para proporcionar analgesia tanto intraoperatoria como postoperatoria, así como en el tratamiento de procedimientos dolorosos. En este caso anestésicos locales se administran a nivel de los nervios periférico, esta distribución más restringida permite un enfoque analgésico mucho más específico. Dentro de las indicaciones se encuentran los bloqueos del nervio facial después de una craneotomía o para cirugías de labio leporino o mandibular, bloqueos de extremidades para cirugías ortopédicas, bloqueos abdominales como el plano transversal del abdomen; la vaina del recto y bloqueos ilioinguinales para procedimientos abdominales; bloqueos penianos para

procedimientos urológicos; y bloqueos paravertebrales, intercostales y del erector de la columna para diversas cirugías torácicas, abdominales e inguinales [66].

SEDACIÓN Y ANALGESIA EN EL NEONATO CRÍTICAMENTE ENFERMO

Ventilación Invasiva

La adecuada gestión del dolor y la agitación en neonatos es fundamental para garantizar una atención intensiva de calidad. Sin embargo, la evaluación del dolor, en especial en prematuros, a menudo resulta inconsistente y los tratamientos suelen ser insuficientes. Un estudio de cohorte prospectivo, denominado EUROPAIN, realizado en 243 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) europeas, reveló que solo el 34% de las admisiones y el 82% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica recibieron algún tipo de sedación o analgesia [42]. De manera similar, un estudio retrospectivo en 348 UCIN de Estados Unidos encontró que los bebés solo recibieron sedantes, analgésicos o relajantes musculares en el 33% de los días en que estuvieron bajo ventilación mecánica [51].

La ventilación mecánica invasiva puede generar un estrés sustancial en los pacientes, un fenómeno especialmente evidente en aquellos que pueden manifestar su malestar. En neonatos prematuros que requieren breves períodos de ventilación mecánica, así como en aquellos con menos de 28 semanas de edad gestacional, se aconseja evitar la sedación o la analgesia continua [74]. Por lo tanto, se vuelve esencial implementar intervenciones no farmacológicas, como una contención adecuada y la creación de un entorno sensorial favorable.

Investigaciones recientes mediante resonancia magnética han evidenciado que la exposición prolongada al dolor y al estrés en el cuidado neonatal puede repercutir negativamente en el desarrollo del tracto corticoespinal y la sustancia blanca subcortical. Se ha observado además una reducción en el volumen del tálamo

somatosensorial y cambios en la corteza, el sistema límbico y los ganglios basales, efectos que pueden persistir hasta la edad escolar [75].

Sedación del Neonato Prematuro Durante la Ventilación Mecánica Invasiva Prolongada

El uso de analgesia o sedación continua en neonatos prematuros con ventilación prolongada y agitación persistente genera controversias. Aunque aún no se ha encontrado un enfoque óptimo para el manejo del dolor y la sedación durante la ventilación mecánica prolongada, se debe considerar la sedación farmacológica dado el evidente estrés que provoca la ventilación invasiva. Esta situación es similar a la que se observa en pacientes mayores, donde se registran frecuentes elevaciones de las hormonas del estrés y problemas de sincronización con el ventilador, lo que sugiere la necesidad de una sedación más rutinaria. No obstante, este debate se complica por la falta de sedantes eficaces que ofrezcan información suficiente sobre su seguridad a corto y largo plazo para el uso en neonatos prematuros [13, 76].

El uso de benzodiazepinas en neonatos prematuros es un tema de gran preocupación debido a los riesgos significativos que estos medicamentos implican. En particular, se desaconseja su uso en esta población por el riesgo elevado de hemorragia intraventricular severa, leucomalacia periventricular y muerte. Estos suelen presentarse de forma aguda y están relacionados con la hipotensión transitoria y la disminución del flujo sanguíneo cerebral, especialmente cuando se administran en forma de bolo [76].

Además, estudios preclínicos han evidenciado que la exposición temprana a benzodiazepinas puede inducir neuroapoptosis y provocar déficits funcionales a largo plazo [77]. Una revisión sistemática de Cochrane, que evaluó el uso de midazolam en infusión para la sedación en recién nacidos prematuros, concluyó que no existe evidencia suficiente que respalde su recomendación. Entre los estudios analizados, se observó que neonatos tratados con benzodiazepinas presentaban una mayor incidencia de resultados neurológicos deficientes a los 28 días, en comparación con aquellos que recibieron morfina [78]. Por lo tanto, considerando la disponibilidad de alternativas

terapéuticas más seguras, la evidencia actual sugiere evitar el uso de benzodiazepinas en el paciente prematuro.

Por su parte, el uso de opioides en neonatos prematuros, especialmente aquellos que requieren ventilación mecánica, conlleva importantes consideraciones clínicas. La morfina y el fentanilo son comúnmente utilizados como analgésicos y sedantes; sin embargo, su administración puede producir efectos adversos como la prolongación de la ventilación y atrasar la tolerancia a la alimentación [79]. El ensayo NOPAIN sugiere que la morfina podría ser menos perjudicial que el midazolam en relación a las lesiones neurológicas, aunque otros estudios no demuestran mejoras en complicaciones asociadas, como las hemorragias intraventriculares [76]. Además, se ha encontrado que la exposición prolongada a opioides puede aumentar neuroapoptosis, afectando negativamente el desarrollo neurológico, siendo este efecto dependiente del tipo de opioide empleado y del grado de prematurez [77].

El fentanilo, considerado una alternativa con menos efectos adversos, tampoco ha mostrado capacidad para reducir la duración de la ventilación ni para prevenir daños en el desarrollo cerebral a largo plazo [80]. De hecho, algunos estudios indican que la acumulación de fentanilo podría resultar en un crecimiento cerebeloso disminuido [81]. Se sugiere un enfoque alternativo que consiste en administrar 0.5 mcg/kg/h durante los primeros cuatro días, seguido de 0.75 mcg/kg/h desde el día 5 hasta el 9, específicamente para neonatos prematuros nacidos antes de las 32 semanas, aunque se requiere una evaluación prospectiva para validar esta estrategia [63].

En cuanto a la morfina, algunos resultados preliminares son más optimistas, sugiriendo que un esquema de administración que incluya un bolo de 100 mcg/kg, seguido de una infusión de 10 mcg/kg/h durante siete días o menos, no presenta efectos neurológicos adversos a largo plazo. Esto resalta la necesidad de limitar la dosis acumulativa para fomentar un crecimiento cerebral óptimo [82]. En este contexto, tanto la Academia Americana de Pediatría (AAP) como la Sociedad Canadiense de Pediatría desaconsejan el uso rutinario de infusiones continuas de opioides en neonatos prematuros, salvo en

circunstancias excepcionales, dado sus posibles efectos negativos en el desarrollo neurológico.

El uso de agonistas alfa-2 como la dexmedetomidina y la clonidina, parecen ser una opción prometedora para proporcionar analgesia, ansiolisis y sedación en neonatos prematuros sometidos a ventilación mecánica crónica, mejorando así su confort. Aunque la evidencia clínica que compara su eficacia con tratamientos convencionales se basa principalmente en series de casos retrospectivos, estos estudios sugieren que la dexmedetomidina podría ser más efectiva que la infusión de fentanilo [83].

Entre los beneficios que se han observado, se destaca que la dexmedetomidina no provoca depresión respiratoria, lo que podría contribuir a reducir el tiempo de ventilación mecánica. Asimismo, se ha asociado con una mejor tolerancia a la alimentación enteral al no inducir dismotilidad, y puede disminuir la necesidad de analgésicos adicionales, lo cual favorece su perfil de riesgo a corto plazo. Además, investigaciones preclínicas apuntan a un posible efecto neuroprotector en el cerebro inmaduro [83]. Sin embargo, es importante señalar que la evidencia actual es limitada y presenta importantes sesgos metodológicos.

Sedación del Neonato de Término Durante la Ventilación Mecánica Invasiva

Tanto los neonatos de término como pretérminos tardíos en estado crítico pueden beneficiarse de la sedación, ya que esta ayuda a reducir el estrés asociado a su inestabilidad fisiológica y a los tratamientos necesarios para su supervivencia. La atención en estos casos se centra en tres aspectos fundamentales del tratamiento del distrés respiratorio: la reducción de la poscarga ventricular izquierda, la sincronización con el ventilador y la disminución de la demanda metabólica total.

Es importante destacar que, además de las diferencias fisiológicas entre ellos, la duración de la analgesia y la sedación para los neonatos a término debe ser significativamente más corta que para los prematuros. Sin embargo, en neonatos a término sometidos a ventilación mecánica, no existen directrices claras que orienten sobre la elección específica de sedantes o analgésicos más adecuados. En este contexto,

un enfoque multimodal podría ser beneficioso, ya que permite reducir la dosis de cualquier agente individual y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de efectos adversos [51]. Cualquiera que sea la combinación elegida, es esencial que la titulación de los fármacos se realice con base en los puntajes de sedación y que la duración del tratamiento se limite al periodo de la enfermedad pulmonar aguda o a su periodo crítico. Los detalles de cada uno de los sedantes disponibles en contexto de una UCIN serán discutidos más adelante.

Sedación Durante la Hipotermia Terapéutica

Asegurar el confort de los neonatos que se someten a hipotermia terapéutica después de una encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) es un componente clave del cuidado neurocrítico neonatal; formado parte de un conjunto más amplio que incluye analgesia adecuada, manejo de convulsiones, corrección de desbalances metabólicos y nutricionales [84].

Los marcadores fisiológicos de estrés están frecuentemente presentes en estos neonatos. La hipotermia en estos niños provoca vasoconstricción y disminución del gasto cardíaco, lo que reduce el flujo sanguíneo cerebral [85, 86]. Se ha observado que alrededor del 10% de los neonatos tratados con hipotermia presentan estrés moderado a severo, incluso con el uso común de morfina y midazolam [87]. Sin embargo, se necesita más investigación sobre cómo medir el estrés en neonatos a término con EHI que requieren hipotermia terapéutica y su relación con resultados a largo plazo [74]. Por lo tanto, al considerar la gestión del estrés durante la hipotermia, el clínico debe evaluar primero los enfoques de confort con el perfil de riesgo más favorable.

Enfoque No Farmacológico Durante la Hipotermia Terapéutica

Las medidas de confort no farmacológicas son fundamentales en el cuidado neonatal, beneficiando tanto a los pacientes como a sus padres. Los datos existentes sobre el tratamiento del malestar y los escalofríos durante la hipotermia terapéutica se centran en enfoques farmacológicos, de momento no se han evaluado sistemáticamente tratamientos no farmacológicos. Sin embargo, las estrategias de cuidado centradas en

la familia, como la alimentación oral con leche materna, la lectura y la participación activa de los padres en el cuidado, representan los estándares de atención en neonatos gravemente enfermos y deben ser contempladas en este contexto.

Recientes investigaciones sobre la EHI han revelado el trauma y el estrés que enfrenta la familia, en particular los padres, durante el tratamiento con hipotermia terapéutica. Un estudio realizado en el Reino Unido, que evaluó las percepciones de los padres, reveló que el 41% expresó inquietudes sobre el dolor o la angustia de su bebé, incluyendo la percepción de que la hipotermia es incómoda [88]. Además, las barreras que impiden el contacto cercano, como los colchones de enfriamiento y otros equipos médicos, dificultan el establecimiento de un vínculo afectivo y contribuyen a experiencias traumáticas para los padres [89]. La imposibilidad de sostener a su bebé se describe como “uno de los aspectos más emocionales” de la experiencia [90]. En este contexto, sostener al bebé sobre el colchón de enfriamiento se presenta como una alternativa al contacto piel con piel que no afecta negativamente la estabilidad cardiorrespiratoria [91]. Es fundamental reconocer que la separación parental puede ser estresante tanto para el padre como para el niño, afectando negativamente las interacciones y los resultados neurocognitivos. Por ende, es crucial involucrar a los padres en el cuidado de su hijo, incluyendo el contacto físico, siempre que las condiciones clínicas sean estables.

Por otra parte, la provisión de nutrición enteral mínima, preferentemente con leche materna, durante la hipotermia ha cobrado importancia en diversas unidades neonatales, mostrando beneficios potenciales para la integridad intestinal, la reducción de la inflamación sistémica y la mejora del confort del neonato [92].

Enfoque Farmacológico Durante la Hipotermia Terapéutica

La sedación forma parte del cuidado crítico compasivo, pero tienen el potencial de mitigar e intensificar la neurotoxicidad de una lesión hipóxico-isquémica. La morfina representa el estándar actual de atención, con un historial de utilización y datos farmacocinéticos extensos para guiar una dosificación segura y efectiva.

Es esencial considerar el impacto de la hipotermia en la farmacocinética de los medicamentos administrados a estos pacientes, especialmente cuando se presenta un insulto hipóxico-isquémico asociado con disfunción hepática o renal. La reducción de la temperatura corporal provoca una redistribución del flujo sanguíneo regional, lo que a su vez afecta la distribución y la eliminación de los fármacos. Las alteraciones en la función hepática y renal complican aún más el proceso de metabolismo de los medicamentos en los lactantes [93].

El uso de sedación farmacológica durante la hipotermia terapéutica es un tema de debate. Muchos ensayos clínicos han aplicado un enfoque intermitente de “por razón necesaria” (PRN) para la analgesia y sedación. Sin embargo, este método podría conducir a un tratamiento inadecuado del estrés en estos pacientes, dado que la validez de las herramientas de puntuación subjetiva es a menudo incierta. Además, la administración intermitente de sedantes da como resultado fluctuaciones en la concentración de los fármacos, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos tales como hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria. Ambas estrategias, PRN y preventivas, son consideradas válidas a la luz de la evidencia disponible. Una encuesta reciente reveló que el uso de infusiones de opioides preventivas es el estándar de cuidado durante la hipotermia en neonatos ventilados en el 86 % de los centros del Reino Unido y en el 50 % de los centros de Estados Unidos y Canadá; además, el 40 % y el 44 % de estos centros, respectivamente, emplearon morfina preventiva en neonatos no ventilados [94].

Se recomienda evitar el uso de benzodiazepinas para la sedación debido a su alto riesgo de efectos adversos hemodinámicos y su capacidad para potenciar el desarrollo neuronal y sináptico anormal en el contexto de lesiones hipóxicas [77]. Aunque la morfina es actualmente el medicamento con la base de evidencia más sólida para sedación farmacológica, es urgente realizar ensayos clínicos enfocados en la seguridad, eficacia y resultados a largo plazo. Se sugiere una dosis de carga de 0.05 mg/kg, seguida de una infusión continua de 5 µg/kg/hora [95, 96]. En casos de agitación o temblores agudos, se puede administrar un bolo adicional de 0.025 a 0.05 mg/kg, ajustando la infusión continua de manera cuidadosa, con incrementos no superiores a 2.5

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ y sin exceder los $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ en general [95, 96]. En la ausencia de complicaciones clínicas adicionales, las infusiones de morfina pueden interrumpirse en cualquier momento durante el proceso de recalentamiento sin necesidad de un proceso de desescalada.

La dexmedetomidina se presenta como una alternativa a la morfina, ofreciendo características atractivas como evidencias preclínicas que sugieren efectos neuroprotectores, así como la ausencia de depresión respiratoria y compromiso gastrointestinal [97, 98]. Para la hipotermia terapéutica, se recomienda una infusión a dosis bajas de 0.2 a 0.5 mcg/kg/hora, que debe disminuir durante el recalentamiento en incrementos de 0.1 mcg/kg/hora cada 6 horas, hasta alcanzar la dosis mínima de 0.2 mcg/kg/hora antes de discontinuar el tratamiento [99]. Es necesario realizar estudios farmacocinéticos robustos en neonatos con EHI tratados con hipotermia terapéutica para establecer un protocolo de dosificación seguro y efectivo.

Medicamentos Disponibles para la Sedación en la UCIN

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son efectivas para aliviar el estrés en los pacientes, pero carecen de acción analgésica, lo que limita su uso principalmente como complemento a los analgésicos y rara vez en procedimientos menores. El midazolam, una benzodiazepina de acción corta con propiedades sedantes y anticonvulsivantes, es el sedante más comúnmente utilizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Sus ventajas sobre otros sedantes radican en la rapidez de su inicio de acción y la breve duración de sus efectos [100].

Sin embargo, se han reportado efectos adversos en recién nacidos, que incluyen depresión respiratoria, hipotensión y disminución del flujo sanguíneo cerebral. Según la revisión más reciente de Cochrane sobre este fármaco, la duración de la estancia en la UCI neonatal fue significativamente más larga en el grupo de midazolam en comparación con el grupo placebo. Además, en uno de los estudios incluidos, la incidencia de un resultado adverso combinado que incluye muerte, hemorragia

intraventricular grave, y leucomalacia periventricular a los 28 días postnatales fue considerablemente mayor en el grupo de midazolam que en el grupo de morfina [75, 77]. Por lo tanto, los datos existentes limitados generan preocupaciones significativas sobre la seguridad de su uso en esta población vulnerable.

Ketamina

La ketamina es un agente analgésico y anestésico que se ha utilizado más con niños que en neonatos. Actúa como antagonista de los receptores N-metil D-aspartato (NMDA), del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y de otros receptores cerebrales, mostrando un efecto rápido. En neonatos, está indicada para la analgesia en procedimientos menores [101].

Se han empleado diversas vías de administración, incluyendo la intravenosa, intramuscular e intranasal. La dosis recomendada para analgesia y sedación en neonatos es de 0.5 a 2 mg/kg por vía intravenosa. En general, se considera que la ketamina proporciona estabilidad cardiorrespiratoria, ya que provoca ligeros incrementos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, mientras que sus efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral son mínimos [102].

Sin embargo, existen preocupaciones en torno al perfil de efectos adversos y la posible neurotoxicidad mediada por la ketamina en cerebros inmaduros, lo que subraya la necesidad de realizar más estudios para validar su uso en infusiones [103].

Agonistas Alfa-2

Los agonistas alfa-2 de acción central, como la clonidina y la dexmedetomidina, poseen propiedades sedantes, analgésicas y ansiolíticas. Los dos principales efectos adversos de los agonistas alfa-2 son la bradicardia y la hipotensión. Sin embargo, a diferencia de los opioides, no causan una depresión respiratoria significativa. Debido a esta ventaja, los agonistas alfa-2 se han utilizado en niños enfermos críticos como agentes sedantes adyuvantes junto con opioides y benzodiazepinas, ayudando a minimizar el uso de estos y así prevenir el síndrome de abstinencia [104].

a. Clonidina

La revisión Cochrane más reciente incluyó solo un pequeño ensayo que comparaba la clonidina con un placebo. Aunque los valores de la escala de sedación-dolor fueron más bajos entre los bebés tratados, la clonidina no se asoció con una reducción de la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica o la duración de su estancia en la UCI neonatal [105].

La clonidina también se ha utilizado para el síndrome de abstinencia neonatal. En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, se encontró que la clonidina era más eficaz que la morfina en cuanto a la duración del tratamiento, y mejor que el fenobarbital en la reducción de los días de tratamiento con morfina [106]. Los posibles efectos adversos de la clonidina incluyen hipotensión, hipertensión de rebote, bradicardia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y apnea postoperatoria.

b. Dexmedetomidina

La dexmedetomidina es eficaz en la obtención de sedación y analgesia en neonatos y en la reducción de la necesidad de agentes sedantes o analgésicos adyuvantes. Además, se encontró que disminuye el tiempo hasta la extubación y la duración de la ventilación mecánica [83]. En los últimos años, la dexmedetomidina ha atraído el interés de los neonatólogos como un agente analgésico y sedante debido a su posible efecto neuroprotector en la hipotermia terapéutica [97, 98].

En cuando a su dosificación, se recomienda una dosis inicial de 0.2 a 0.3 mcg/kg/h, aumentando en incrementos de 0.1 mcg/kg/h, dependiendo de las puntuaciones de evaluación de sedación-dolor, hasta una dosis máxima mediana de 1 mcg/kg/h. Los principales efectos secundarios de la dexmedetomidina son la bradicardia y la hipotensión, sobre todo en prematuros.

ABORDAJE DE LA TOLERANCIA

A pesar de los esfuerzos por minimizar la dosis y la duración de la sedación y la analgesia, los neonatos prematuros y a término con dependencia prolongada del ventilador pueden necesitar una exposición prolongada a opioides, benzodiazepinas y agonistas alfa-2. La tolerancia a los fármacos, o taquifilaxis, aumenta la necesidad de dosis en el neonato a menudo sin una mejoría en la eficacia clínica. Existen un número limitado de estrategias para combatir la taquifilaxis en neonatos.

La rotación de opioides puede utilizarse para maximizar el beneficio mientras se mitiga el riesgo de una mayor escalada de dosis y posibles efectos adversos consecuentes [107]. Existen datos limitados que guían la rotación de opioides en pacientes adultos; los estándares de atención en neonatos se han establecido exclusivamente por extrapolación de la literatura adulta considerando las propiedades farmacocinéticas únicas de los opioides en la población neonatal [108]. Aunque es un estándar de atención en el cuidado paliativo pediátrico, la adecuación de estos enfoques requiere una validación cuidadosa en neonatos.

Metadona

La metadona se ha utilizado como un opioide alternativo o adyuvante con la ventaja adicional de antagonismo del receptor NMDA y desensibilización delta-opioide. Se han establecido dosis, seguridad y eficacia para el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal [109]. A pesar de la consideración durante mucho tiempo, existen datos mínimos sobre la dosificación y la eficacia en el contexto del dolor neonatal crónico.

Gabapentina

La gabapentina ha surgido como una opción de tratamiento potencial para la hiperalgia visceral refractaria a las terapias convencionales. Los recién nacidos con antecedentes de morbilidad gastrointestinal, con o sin condiciones neurológicas concomitantes, pueden estar sufriendo de hiperalgia visceral si demuestran irritabilidad, hipertonia o intolerancia a la alimentación sin una etiología clara tras la evaluación diagnóstica. En estos lactantes, la gabapentina tiene el potencial de disminuir la irritabilidad, mejorar la fracción de alimentación oral y reducir los eventos cardiorrespiratorios [110]. Es

crítico determinar los objetivos de la terapia antes de iniciar este agente experimental y utilizar criterios objetivos para el éxito terapéutico, incluyendo una escala de sedación validada. Los lactantes que reciben gabapentina deben ser monitoreados cuidadosamente por bradicardia y nistagmus. Se necesitan ensayos prospectivos de manera para evaluar los beneficios y riesgos de la gabapentina en comparación con los estándares actuales de atención.

Otras Estrategias

Las estrategias, como el uso de agonistas alfa-2 y la analgesia regional discutidas previamente en este documento, parecen ser prometedoras; sin embargo, es necesario desarrollar protocolos individualizados para maximizar su impacto.

Abstinencia

El tratamiento farmacológico prolongado del dolor y la agitación puede producir dependencia iatrogénica a los fármacos. La exposición acumulativa, o la combinación de la dosis total y los días consecutivos de terapia, se correlaciona con la probabilidad de síntomas de abstinencia. Sin embargo, la frecuencia de la tolerancia y la abstinencia también varía según las diferentes estructuras químicas, las semividas biológicas y las interacciones con las proteínas quinasa neuronales [111]. Estudios colaborativos bien diseñados sobre pacientes con síndrome de abstinencia neonatal han avanzado en el conocimiento sobre la abstinencia a drogas en neonatos; sin embargo, existe evidencia limitada que informa sobre el enfoque específico para tratar la abstinencia iatrogénica [112].

Existe controversia sobre la duración adecuada de la reducción de la analgesia y la sedación. Investigaciones limitadas sugieren eficacia con reducciones relativamente cortas entre 5 a 10 días, independientemente de la duración de la exposición. Algunos expertos abogan por una duración de reducción proporcional a la duración de la exposición continua, con reducciones personalizadas que generalmente equivalen en duración a exposiciones menores a un mes y al menos la mitad de la duración de

exposiciones de más de un mes [112]. Se debe de sopesar los riesgos y beneficios de utilizar la misma herramienta de evaluación para la abstinencia neonatal y el retiro iatrogénico, en comparación con la introducción de una herramienta validada para la abstinencia iatrogénica en pacientes pediátricos mayores.

CONCLUSIONES

La atención a neonatos críticamente enfermos presenta múltiples desafíos, dados los frecuentes procedimientos dolorosos y los estímulos agitados a los que están expuestos, lo que puede tener repercusiones negativas en su desarrollo y calidad de vida a largo plazo. A pesar de la extensa investigación realizada, la identificación de un enfoque óptimo para la evaluación, el cuidado no farmacológico y la farmacoterapia continúa siendo poco clara. Es fundamental que los investigadores prioricen el diseño de estudios éticos que generen datos novedosos.

Incluso en ausencia de un consenso científico, las unidades neonatales deben establecer algoritmos para la prevención y el tratamiento del dolor y la agitación en contextos clínicos comunes, siempre considerando la seguridad a corto y largo plazo de las intervenciones disponibles. Las prácticas de analgesia y sedación actuales deben continuar solo donde haya respaldo de datos históricos adecuados, y en los casos en que no exista evidencia de eficacia y seguridad, se deben explorar nuevas intervenciones en la práctica clínica.

Es de suma importancia un enfoque multimodal en el manejo del dolor, que combine intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, y que se adapte a las características individuales de cada paciente. La revisión pone de relieve la relevancia de la analgesia preventiva para disminuir el riesgo de dolor crónico y ofrece directrices prácticas para el manejo del dolor agudo y postoperatorio, promoviendo un enfoque multidisciplinario que incluya la colaboración entre neonatólogos, enfermeras y farmacéuticos. Aunque hay evidencia que respalda el uso de ciertas medicaciones, se deben considerar los riesgos neuroconductuales asociados con la exposición prolongada a opioides y benzodiazepinas.

Finalmente, existe una necesidad urgente de futuras investigaciones que arrojen luz sobre los efectos a largo plazo de los diferentes métodos de sedación y analgesia en el desarrollo neonatal. Se hace un llamado a la creación de protocolos estandarizados y a la implementación de iniciativas colaborativas multidisciplinarias que mejoren la

calidad del manejo del dolor en esta población vulnerable, asegurando así un enfoque más efectivo y seguro en su cuidado.

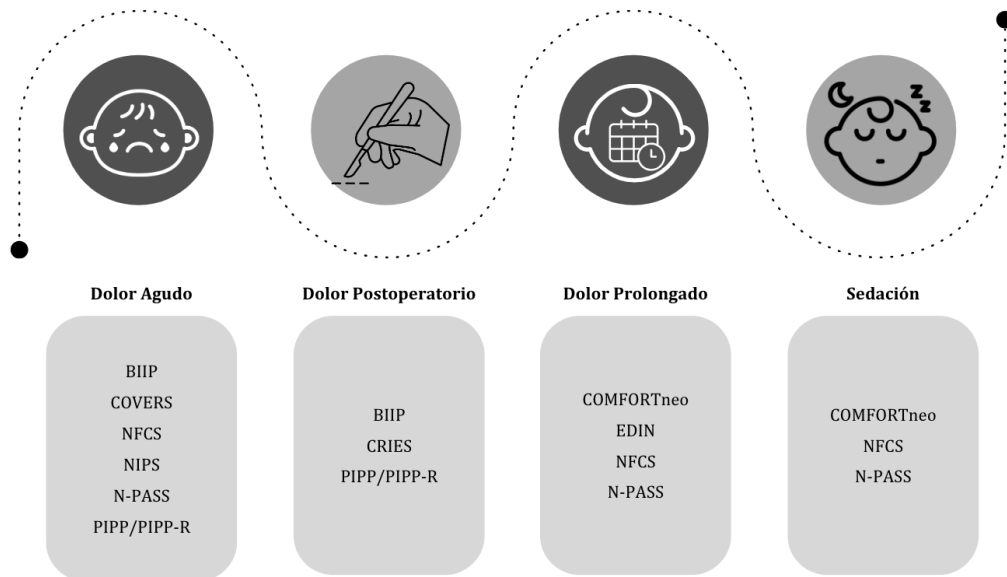
GRÁFICOS

Figura 1. Escalas de medición de dolor neonatal más utilizadas



Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos.

Figura 2. Las escalas más relevantes por aplicabilidad clínica



BIIP: Behavioral Indicators of Infant Pain; COVERS - Crying, Oxygen requirement, Vital signs, Expression, Resting, Signaling distress; CRIES - Crying, Requires increased oxygen administration, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness; EDIN - Échelle Douleur Inconfort Nouveau-Né; NFCS - Neonatal Facial Coding System; NIPS - Neonatal Infant Pain Scale; N-PASS - Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale; PIPP - Premature Infant Pain Profile.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos.

TABLAS

Tabla 1. Herramientas de evaluación del dolor neonatal de uso común

Herramienta	Tipo	Parámetros a Evaluar	Aplicación Clínica	Puntaje
<p>BIPP</p> <p>Indicadores Conductuales del Dolor Infantil</p>	Unidimensional	<ul style="list-style-type: none"> • Estado de comportamiento. • Expresión facial. • Movimientos de las manos. 	<p>Dolor agudo</p> <p>Dolor postoperatorio</p>	0 a 9
<p>BPN</p> <p>Escala de Dolor de Berna para Neonatos</p>	Multidimensional	<p><i>Ítems conductuales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de alerta. • Duración del llanto. • Tiempo para calmarse. • Expresión facial. • Postura/tono. <p><i>Ítems fisiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la FC. • Disminución de la SpO₂. • Patrón respiratorio. • Color de piel. <p><i>Contextual:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de comportamiento. 	Dolor agudo	<p>0 a 27</p> <p>Dolor: ≥ 11</p>
<p>COMFORTneo</p>	Unidimensional	<p><i>Ítems conductuales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Agitación/Calma. • Respuesta respiratoria a la ventilación mecánica o al llanto. • Movimientos corporales. • Expresión facial/Tensión facial. • Tono muscular. <p><i>Contextual:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de alerta. 	<p>Evaluación de rutina del dolor en la UCIN</p> <p>Ventilación Mecánica</p> <p>Agitación</p> <p>Dolor prolongado</p>	6 a 30
<p>CRIS</p> <p>Cry, Requires oxygen, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness</p>	Multidimensional	<ul style="list-style-type: none"> • Llanto. • Necesidad de oxígeno. • Signos vitales. • Expresión facial. • Nivel de alerta. 	<p>Dolor agudo</p> <p>Dolor postoperatorio</p>	0 a 10
<p>NFCS-R</p>	Unidimensional	<p>Evalúa la expresión facial en 5 ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceño fruncido. • Contracción de los ojos. 	<p>Dolor agudo</p> <p>Dolor Postoperatorio</p>	<p>0 a 8</p> <p>Dolor: > 3</p>

Sistema de Codificación Facial Neonatal Revisado		<ul style="list-style-type: none"> • Surco nasolabial profundo. • Estiramiento horizontal de la boca. • Lengua tensa. 		
NIPS Escala de Dolor Neonatal Infantil	Multidimensional	<p><i>Ítems conductuales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Expresión facial. • Llanto. • Tono de extremidades superiores e inferiores. <p><i>Ítems fisiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patrón respiratorio. <p><i>Contextual:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de vigilia. 	Dolor agudo	<p>0 a 7</p> <p>Leve: 0 a 2 Moderado: 3 a 4 Severo: > 4</p> <p><i>Ítems son puntuados de 0 a 1 a excepción del llanto que puntúa de 0 a 2</i></p>
N-PASS Escala de Dolor, Agitación y Sedación Neonatal	Multidimensional	<p><i>Ítems conductuales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Llanto/Irritabilidad. • Estado basal • Expresión facial. • Tono muscular en extremidades. <p><i>Ítems fisiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en los signos vitales. <p><i>Contextual:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad gestacional. • Estado conductual. 	<p>Dolor agudo</p> <p>Dolor posoperatorio</p> <p>Dolor prolongado</p> <p>Ventilación mecánica</p> <p>Nivel de sedación</p>	<p>Dolor 0 a 11</p> <p>Dolor: ≥ 3</p> <p>≤ 30 semanas un punto adicional</p> <p>Sedación 0 a -10</p> <p>Profunda -10 a-5 Leve -5 a -2</p>
PIPP-R Perfil de Dolor del Lactante Prematuro Revisado	Multidimensional	<p><i>Ítems conductuales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceño fruncido. • Contracción de los ojos. • Surco nasolabial. <p><i>Ítems fisiológicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la FC. • Disminución de la SpO2. <p><i>Contextual:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad gestacional. • Estado conductual (activo/tranquilo, despierto/dormido) 	<p>Dolor agudo</p> <p>Procedimientos</p>	<p>RNT: 0 a 18</p> <p>RNP: 0 a 21</p> <p>Dolor: > 6 Dolor intenso: ≥ 12</p> <p><i>Requiere observación del comportamiento basal antes y después del procedimiento doloroso</i></p>

EG: edad gestacional; FC: frecuencia cardiaca; SpO2: saturación de oxígeno.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 2. Perfil de Dolor del Lactante Prematuro Revisado (PIPP-R)

Indicador	0	1	2	3	Puntuación
Cambio en la FC Basal: ____	0 - 4 lpm	5 - 14 lpm	15 - 14 lpm	>24 lpm	
Disminución de la SpO2 Basal: ____	0 - 2.4%	2.5 - 4.9%	5 - 7.4%	>7.5%	
Entrecejo Fruncido	Ninguno (<3 segundos)	Mínimo (3-10 segundos)	Moderado (11-20 segundos)	Máximo (>20 segundos)	
Ojos Apretados	Ninguno (<3 segundos)	Mínimo (3-10 segundos)	Moderado (11-20 segundos)	Máximo (>20 segundos)	
Surco Nasolabial	Ninguno (<3 segundos)	Mínimo (3-10 segundos)	Moderado (11-20 segundos)	Máximo (>20 segundos)	
Sub-total:					
Estado Conductual (BS)	Activo, despierto	Quieto, despierto	Activo, dormido	Quieto, dormido	
Edad Gestacional (EG)	>36 semanas	32-35 semanas	28-31 semanas	<28 semanas	
Total:					
Instrucciones para la interpretación de la tabla					
Paso 1	Observar por 15 segundos en reposo y valorar signos vitales, así como comportamiento				
Paso 2	Observar por 30 segundos después del procedimiento y valorar cambios (FC máxima, SpO2 mínima y duración de cambios en expresión facial)				
Paso 3	Puntuación por edad gestacional corregida y estado conductual si la puntuación subtotal > 0				
Paso 4	Calcular la puntuación total sumando la puntuación subtotal + puntuación del estado conductual				

Fuente: Elaboración propia tomando como referencia "The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility" [17].

Tabla 3. Escala de Dolor, Agitación y Sedación Neonatal (N-PASS)

Criterio a Evaluar	Sedación		Sedación/Dolor	Dolor/Agitación	
	-2	-1	0	1	2
<i>Llanto e Irritabilidad</i>	<ul style="list-style-type: none"> No llora con estímulos. 	<ul style="list-style-type: none"> Gime o llanto mínimamente con estímulos doloroso. 	<ul style="list-style-type: none"> Llanto adecuado. Tranquilo. 	<ul style="list-style-type: none"> Se irrita o llora de forma intermitente. Se puede consolar. 	<ul style="list-style-type: none"> Llanto agudo o silencioso continuo. Inconsolable.
<i>Comportamiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> No se despierta con estímulos. No se mueve espontáneamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Se despierta mínimamente con estímulo. Escaso movimiento espontáneo. 	<ul style="list-style-type: none"> Adecuado para la EG. 	<ul style="list-style-type: none"> Inquieto, se retuerce. Se despierta seguido. 	<ul style="list-style-type: none"> Se arquea o patea. Despierto constantemente.
<i>Expresión Facial</i>	<ul style="list-style-type: none"> Boca relajada. Sin expresión. 	<ul style="list-style-type: none"> Escasa expresión con estímulo. 	<ul style="list-style-type: none"> Relajado. 	<ul style="list-style-type: none"> Demuestra dolor esporádicamente. 	<ul style="list-style-type: none"> Demuestra dolor continuamente.
<i>Tono Muscular</i>	<ul style="list-style-type: none"> Sin reflejo de agarre o palmar. Flácido. 	<ul style="list-style-type: none"> Reflejo de agarre o palmar débil. Tono muscular disminuido. 	<ul style="list-style-type: none"> Manos y pies relajados. Tono normal. 	<ul style="list-style-type: none"> Aprieta intermitentemente los dedos y puños. Cuerpo no está tenso. 	<ul style="list-style-type: none"> Aprieta continuamente los dedos y puños. Tenso.
<i>Signos Vitales</i>	<ul style="list-style-type: none"> No hay cambios con estímulos. Hipoventilación o apnea. 	<ul style="list-style-type: none"> Variación <10% con respecto a base con estímulos. 	<ul style="list-style-type: none"> En rango normal para EG. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de 10-20% por encima del basal. SpO₂ 76-86% con estímulos. Rápida recuperación. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento >20% sobre basal. SpO₂ ≤75% con estímulo. Lenta recuperación. Asincronía con el ventilador.

INTERPRETACIÓN DE LA TABLA

-10 a -5	Sedación profunda	<p align="center">Sedación</p> <p>Se valora cada parámetro de 0 a -2 y se suman. Puntaje es un número negativo de 0 a -10. Se da puntaje de 0 si la respuesta al estímulo es normal para la EG.</p>
-6 a +1	Sedación leve	
0 a +2	Sin dolor o sedación adecuada	
+4 a +7	Dolor moderado a severo	<p align="center">Dolor/Agitación</p> <p>Se valora cada parámetro de 0 a +2 y se suman. Puntaje total es un número positivo de 0 a +10. Se suman puntos a RNP según EG corregida. Intervención si puntaje >3.</p>
> 8	Dolor agudo	

EG: Edad Gestacional; SpO₂: Saturación de Oxígeno.

*En niños menores de 30 semanas se añadira un punto más al resultado final.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 4. Medidas no Farmacológicas para el Manejo del Dolor

Intervención	Beneficio
Succión no nutritiva	<ul style="list-style-type: none">• Efectiva para reducir la respuesta al dolor, especialmente en neonatos a término.• Fomenta la autorregulación y se disminuyen las respuestas fisiológicas y conductuales a procedimientos invasivos.
Contacto piel con piel	<ul style="list-style-type: none">• Beneficios significativos para la regulación del dolor.• Estimula la conexión entre el neonato y los padres.• Requiere formación del personal para su implementación segura.
Cangureo	<ul style="list-style-type: none">• Se asocia con mejoras en la reactividad ante el dolor y en el bienestar general del neonato.
Arropamiento o Acomodamiento facilitado	<ul style="list-style-type: none">• Mejora la reactividad dolorosa.• Ayuda en la regulación inmediata tras estímulos dolorosos.• Especialmente beneficioso para neonatos prematuros.
Leche materna	<ul style="list-style-type: none">• Mitiga la respuesta al dolor durante procedimientos menores.
Musicoterapia	<ul style="list-style-type: none">• Efecto calmante.• Reduce reacciones negativas ante el dolor.

Fuente: Elaboración propia tomando como referencia recomendaciones brindadas por la revisión “Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain.” [28].

Tabla 5. Indicaciones y Contraindicaciones para el uso de Sacarosa Oral

Edad recomendada	0 a 4 meses de edad.
Administración	0.1 A 0.5 ml/kg de sacarosa al 24% 2 minutos antes de comenzar el procedimiento.
Dosis máxima por administración	<ul style="list-style-type: none">• EG 27 a 31 semanas: 0.5 mL• EG 32-36 semanas: 1 mL• EG ≥37 semanas: 2 mL
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none">• Alivio del dolor prolongado.• Conocido, sospechado o con alto riesgo de enterocolitis necrotizante.• Atresia esofágica (con o sin fístula traqueoesofágica).• Hiperglucemia documentada.

EG: Edad gestacional.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 6. Datos clínicos para la selección de la premedicación óptima para la intubación endotraqueal

<u>Agente</u>	<u>Clase</u>	<u>Inicio de Acción</u>	<u>Vida Media</u>	<u>Características Clínicas</u>
Atropina	Vagolítico	1 minuto	2 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Elimina los eventos de bradicardia mediados por el vago durante la intubación. • Controversial.
Fentanilo	Opioide Analgésico	1 minuto	9.5 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Superior a remifentanilo cuando se administra en conjunto con un relajante muscular. • Tórax rígido con la administración rápida • Puede prolongar el tiempo necesario para una extubación exitosa.
Remifentanil	Opioide Analgésico	1 minuto	5.4 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora condiciones de intubación. • Extubación posible en 20 minutos. • Tórax rígido con la administración rápida.
Morfina	Opioide Analgésico	5 a 15 minutos	10 horas	<ul style="list-style-type: none"> • No hay impacto en los efectos adversos fisiológicos cuando se administra ≤ 5 minutos antes de la intubación.
Midazolam	Sedante Hipnótico	1 a 2 minutos	6.3 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuye dolor y reduce los cambios fisiológicos al combinarse con fentanilo. • Hipotensión clínicamente significativa en RNP <34 semanas de EG.
Propofol	Sedante Hipnótico	1 minuto	13 minutos	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora la SpO2 y minimiza el tiempo del procedimiento en comparación con los opioides. • Hipotensión clínicamente significativa en una gran proporción de RNP.
Succinilcolina	Relajante muscular	1 minuto	6 a 8 minutos	<ul style="list-style-type: none"> • En conjunto con atropina, reduce alteraciones fisiológicas. • Facilita una intubación exitosa más rápida.
Pancuronio	Relajante muscular	2 a 5 minutos	2 a 3 horas	<ul style="list-style-type: none"> • En conjunto con atropina, reduce alteraciones fisiológicas.

EG: Edad Gestacional; RNP: Recién Nacido Pretérmino; SpO2: Saturación de Oxígeno.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 8. Intervenciones Específicas para Procedimientos

Procedimiento	Intervención		
	1	2	3
Circuncisión	Sacarosa Lidocaína	Morfina	Morfina
Punción Lumbar	Sacarosa	EMLA*	--
Punción del palón, venopunción, punción arterial	Sacarosa	EMLA*	--
Colocación de PICC	Sacarosa	Morfina	--
Colocación de Línea Arterial	Sacarosa	EMLA* Morfina	--
Colocación de Sonda de Orográfica	Sacarosa	--	--
Colocación de sonda de Transpilórica	Sacarosa	Morfina	Acetaminofén
Colocación de Sonda de Tórax	Lidocaína	Morfina	Acetaminofén
Colocación Sonda Vesical	Sacarosa	--	--
Vacunas	Sacarosa	EMLA*	
Tamizaje por ROP	Sacarosa Tetracaína	--	--
Cambios de Apósitos o Vendajes	Sacarosa Removedores	Acetaminofén	--

EG: Edad Gestacional; PICC: Catéter Central de Inserción Periférica; ROP: Retinopatía del Prematuro.
**EMLA solo en >30 semanas de EG.*

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 9. Procedimientos Quirúrgicos en Función del Nivel de Dolor

Dolor Leve	Dolor Moderado	Dolor Severo
<ul style="list-style-type: none"> • Broncoscopia • Cirugías laparoscópicas • Inserción de DV o reservorio • Reparación de mielomeningocele • Cierre percutáneo de PCA • Creación de colostomía • Reparación de hernia inguinal sin complicaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Inserción de drenaje abdominal • Inserción de sonda de tórax • Traqueotomía • Hernioplastia encarcelada • Gastrostomía • Onfalocele pequeño • Cierre primario de gastrosquisis • Inserción de silo en gastrosquisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Reparación de HDC • Atresia esófago • Reparación traqueoesofágica • Ligadura del PCA • Toracotomía • Laparotomía (excluyendo colostomía) • Funduplicatura de Nissen • EAN quirúrgica • Cierre de gastrosquisis u onfalocele bajo tensión

DV: Derivación Ventricular; EAN: Enterocolitis Aguda Necrotizante; HDC: Hernia Diafragmática Congénita; PCA: Persistencia del Conducto Arterioso

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 10. Ventajas y desventajas de los agentes disponibles para la sedación continua de neonatos prematuros durante la ventilación mecánica.

Agente	Ventajas	Desventajas
Dexmedetomidina	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la sedación adyuvante en comparación con el fentanilo. • Disminución de la incidencia de delirio en comparación con las benzodiazepinas. • Depresión respiratoria mínima. • Impacto mínimo en la motilidad gastrointestinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión • Bradicardia
Fentanilo	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de las concentraciones de adrenalina y cortisol. • Menor impacto en la motilidad gastrointestinal en comparación con la morfina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongación de la ventilación mecánica. • Retraso en el paso del meconio. • Taquifilaxia rápida.
Morfina	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la sincronía con el respirador. • Disminución de las concentraciones de adrenalina. • Sin impacto en la incidencia de hemorragia intraventricular grave, encefalopatía multifocal progresiva o muerte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión. • Prolongación de la ventilación mecánica. • Prolongación del tiempo hasta la alimentación enteral completa. • Taquifilaxia.
Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de las puntuaciones de dolor durante la succión endotraqueal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de HIV grave, LPV o muerte. • Hipotensión • Mioclonías. • Delirio frecuente. • Taquifilaxia.

HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 11. Analgésicos y sedantes comúnmente utilizados en neonatos.

Medicamento	Mecanismo de Acción	Indicaciones Principales	Dosis	Efectos Adversos
Morfina	Opiáceo	Ventilación prolongada. Dolor postoperatorio.	<u>Inicial</u> (1-2h) 100–150 mcg/kg/h <u>Mantenimiento</u> 10–30 mcg/kg/h <i>Ajustar en caso de disfunción hepática y renal</i>	Depresión respiratoria. Hipotensión. Estreñimiento. Retención urinaria. Tolerancia y abstinencia.
Fentanilo	Opiáceo	Ventilación prolongada. Procedimientos dolorosos agudos.	<u>Carga</u> 1 a 5 mcg/kg <u>Mantenimiento</u> 0.5 a 3 mcg/kg/h <i>Dosis >5 mcg/kg se asociaron con una mayor incidencia de hipotensión</i>	Depresión respiratoria. Tórax rígido. Hipotensión.
Remifentanilo	Opiáceo	Premedicación previa a la intubación. Procedimientos y cirugías de corta duración.	1–3 mcg/kg	Tórax rígido. Hipotensión.
Acetaminofén	Activación de las vías inhibitoras serotoninérgicas descendentes	Dolor leve a moderado. Adyuvante a los opioides en dolor moderado a intenso. Reduce el uso de opioides.	<u>VO</u> 40 a 60 mg/kg/día <u>IV</u> 7.5 a 15 mg/kg/dosis En caso de dolor dar carga inicial de 20 mg/kg. <i>Dosis varían según EG</i>	Hepatotoxicidad. Bradicardia. Hipotensión.
Midazolam	Induce la función inhibitora del GABA a través de los receptores GABA-A	Complemento de los analgésicos.	<u>Sedación</u> 10 a 50 mcg/kg/min	Depresión respiratoria. Hipotensión. Disminución del flujo sanguíneo cerebral. Hiperexcitabilidad y mioclonías.

Ketamina	Receptor NMDA y otros antagonistas de los receptores cerebrales	Sedación durante procedimientos menores.	<u>Bolo</u> 0.5 a 2 mg/kg <u>Sedación</u> 10 a 50 mcg/kg/min	Aumento leve de la PA y la FC. Efectos mínimos sobre el flujo sanguíneo cerebral, supresión del impulso respiratorio y broncodilatación.
Propofol	Induce la función inhibidora del GABA a través de los receptores GABA-A	Intervenciones de corta duración <i>No hay recomendaciones prácticas.</i>	1 a 2 mg/kg	Hipotensión profunda con dosis altas.
Agonistas Alfa-2	Agonistas alfa-2 de acción central	Adyuvante a opioides y benzodiazepinas, reduciendo su uso. Hipotermia terapéutica. Síndrome de abstinencia neonatal. Postoperatorio en cirugías mayores.	6 a 9 mcg/kg/día	Hipotensión. HTA de rebote. Bradicardia.
			<u>Carga</u> 0.05 a 0.5 mg/kg en 10 a 20 minutos* <u>Mantenimiento</u> 0.1 a 1 mcg/kg/h**	Bradicardia. Hipotensión, sobre todo en prematuros.
<p><i>EG: Edad Gestacional; HTA: Hipertensión Arterial; IV: Intravenoso; VO: Vía Oral</i></p> <p><i>* Opcional</i></p> <p><i>** Dosis máximas reportadas hasta 2 mcg/kg/h</i></p>				

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Tabla 12. Tipos de Analgesia Regional

Tipo	Localización	Única vs Catéter	Indicaciones	Contraindicaciones
Espinal	Médula espinal y raíces nerviosas.	Inyección única.	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos cortos por debajo del ombligo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatía. • Infección local o sistémica. • Anomalías anatómicas de la columna vertebral. • Enfermedad neuromuscular degenerativa. • Presencia de DV.
Epidural o Caudal	Raíces nerviosas espinales.	Ambas	<p><u>Aplicación única</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adyuvante intraoperatorio. • Dolor posoperatorio en procedimientos abdominales e inguinales. <p><u>Cateter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos torácicos, abdominales y de las extremidades inferiores cuando se desea un control del dolor a largo plazo. 	<i>Mismas que para espinal.</i>
Bloqueo	Nervios periféricos	Ambas	<p><u>Aplicación única</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Afección de un área pequeña. <p><u>Cateter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugías ortopédicas dolorosas. • Procedimientos torácicos o abdominales en los que la epidural no es posible o es menos conveniente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatía.* • Infección local. • Anomalías anatómicas del sitio afectado. • Enfermedad neuromuscular degenerativa.*

DV: Derivación ventricular
 * Contraindicación relativa

Fuente: Basada en "Regional anesthesia for neonates. Neoreviews. 2023"

Tabla 13. Sedación Durante la Hipotermia Terapéutica.

Medicamento	Bolo	Infusión	Consideraciones
Dexmedetomidina	--	0.2 a 0.5 mcg/kg/h.	Con recalentamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir 0.1 mcg/kg/h cada 6h • Dosis mínima 0.2 mcg/kg/h, luego discontinuar
Morfina	0.05 mg/kg	5 mcg/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementos de no mayores a 2.5 mcg/kg/h • Dosis máxima 10 mcg/kg/h
Midazolam	<i>Evitar su uso durante la hipotermia terapéutica</i>		

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

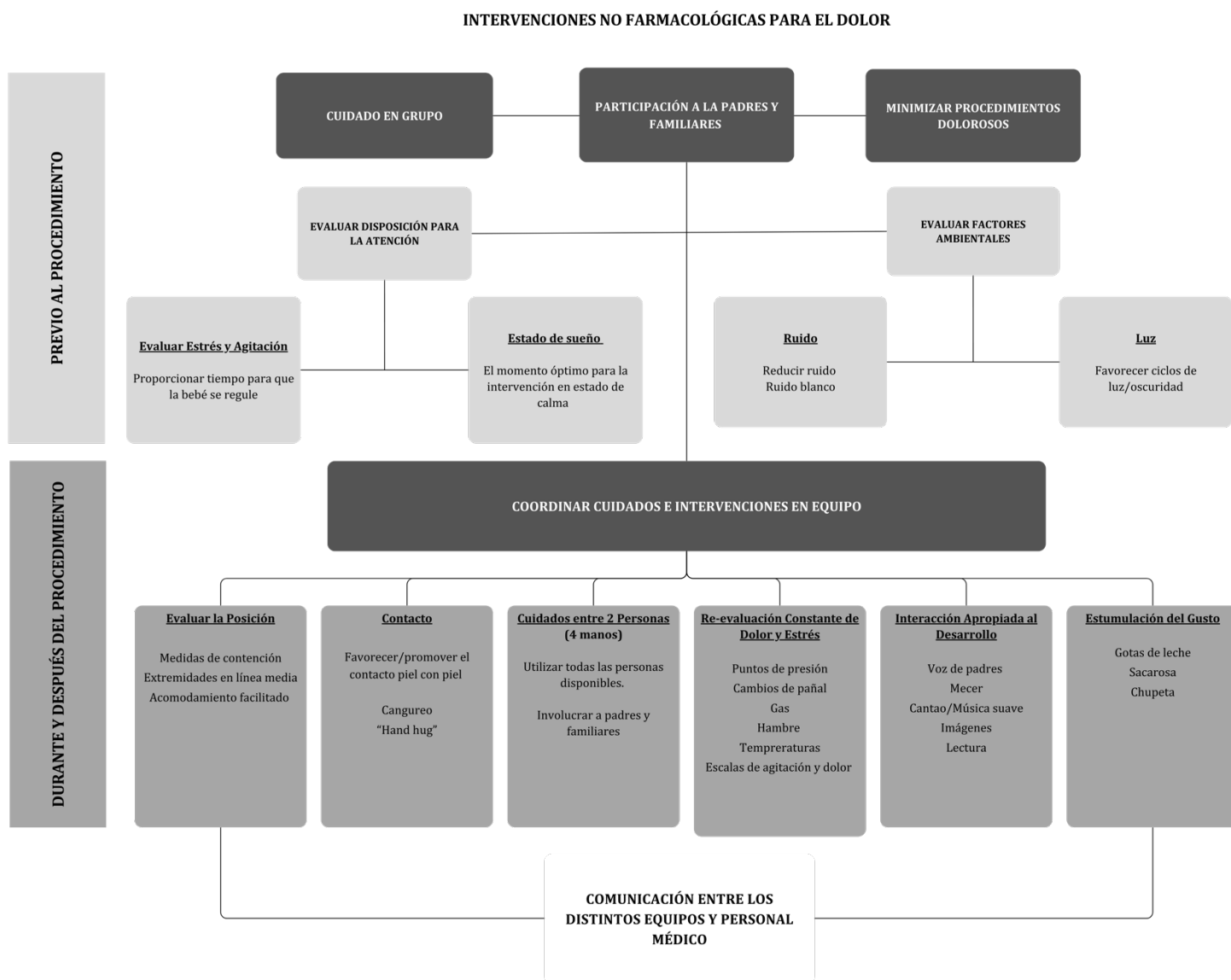
Tabla 14. Exposición Temprana a Sedantes/Analgésicos y Resultado a Largo Plazo

Agente	Datos Preclínicos	Datos Clínicos
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroapoptosis • Densidad neuronal reducida y longitud dendrítica. • Crecimiento cerebral reducido. • Actividad motora persistentemente disminuida. • Capacidad de aprendizaje persistentemente afectada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento cerebeloso reducido. • Aumento del tono muscular a las 36 semanas de edad postmenstrual. • Resultado cognitivo y motor afectado a los 18 meses de edad. • Puntuaciones más bajas en el dominio de análisis visual del cociente intelectual a los 5 años de edad. • Función ejecutiva superior según el informe de los padres a los 8-9 años de edad.
Benzodiazepinas	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroapoptosis. • Supresión de la neurogénesis. • Desarrollo motor retardado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno.
Agonistas alfa-2	<ul style="list-style-type: none"> • Neuroprotección y reducción del tamaño de la lesión en modelos de leucomalacia periventricular. • Neuroprotección y mejora del resultado del desarrollo en modelos de hipoxia-isquemia y exposición a isoflurano. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno.

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

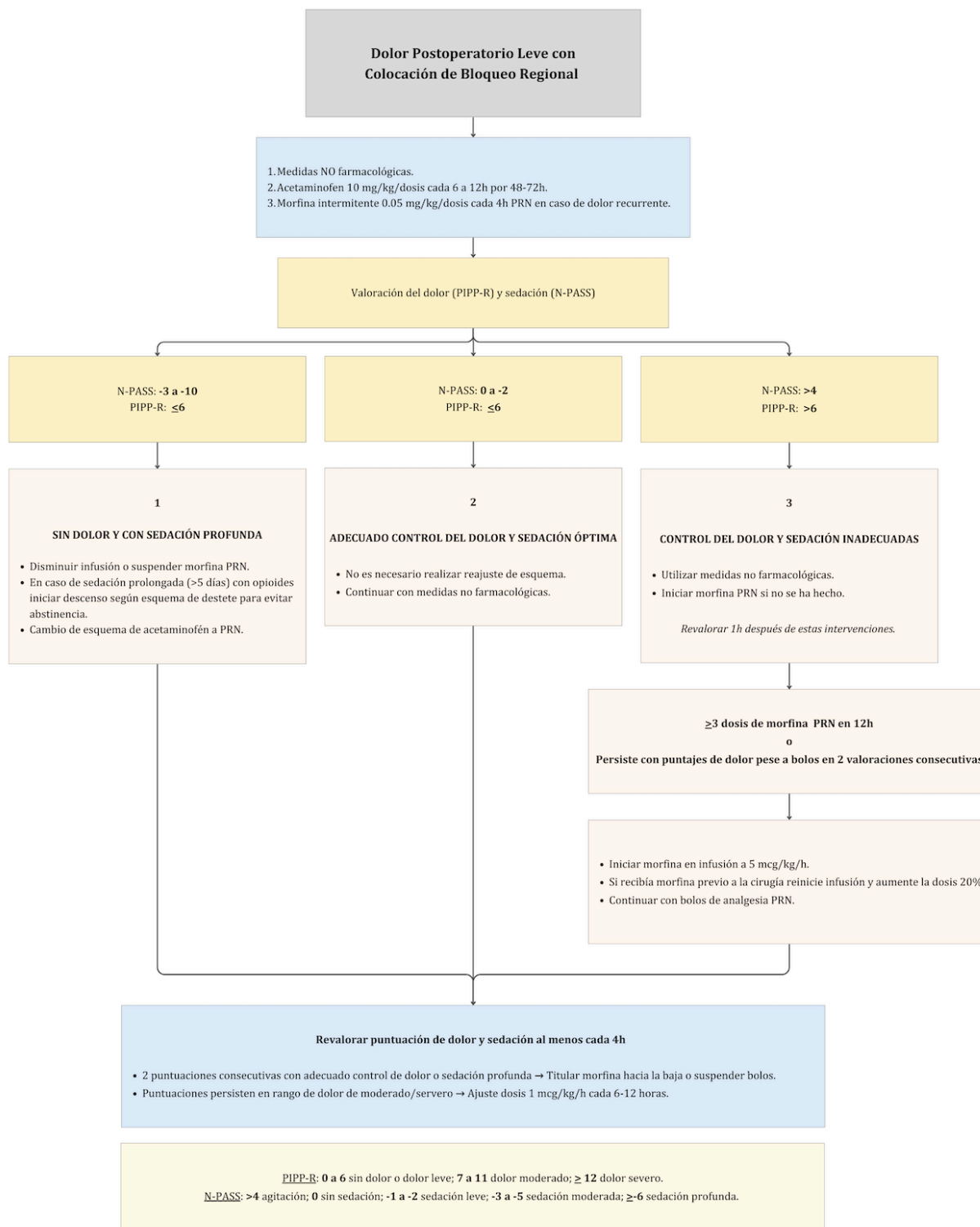
ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo para intervenciones no Farmacológicas para el Dolor



Fuente: Elaboración propia basándose en recomendaciones de guías Canadienses

Anexo 2. Algoritmo de Manejo del Dolor Postoperatorio Leve



Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Anexo 4. Algoritmo de Manejo del Dolor Postoperatorio Moderado/Severo

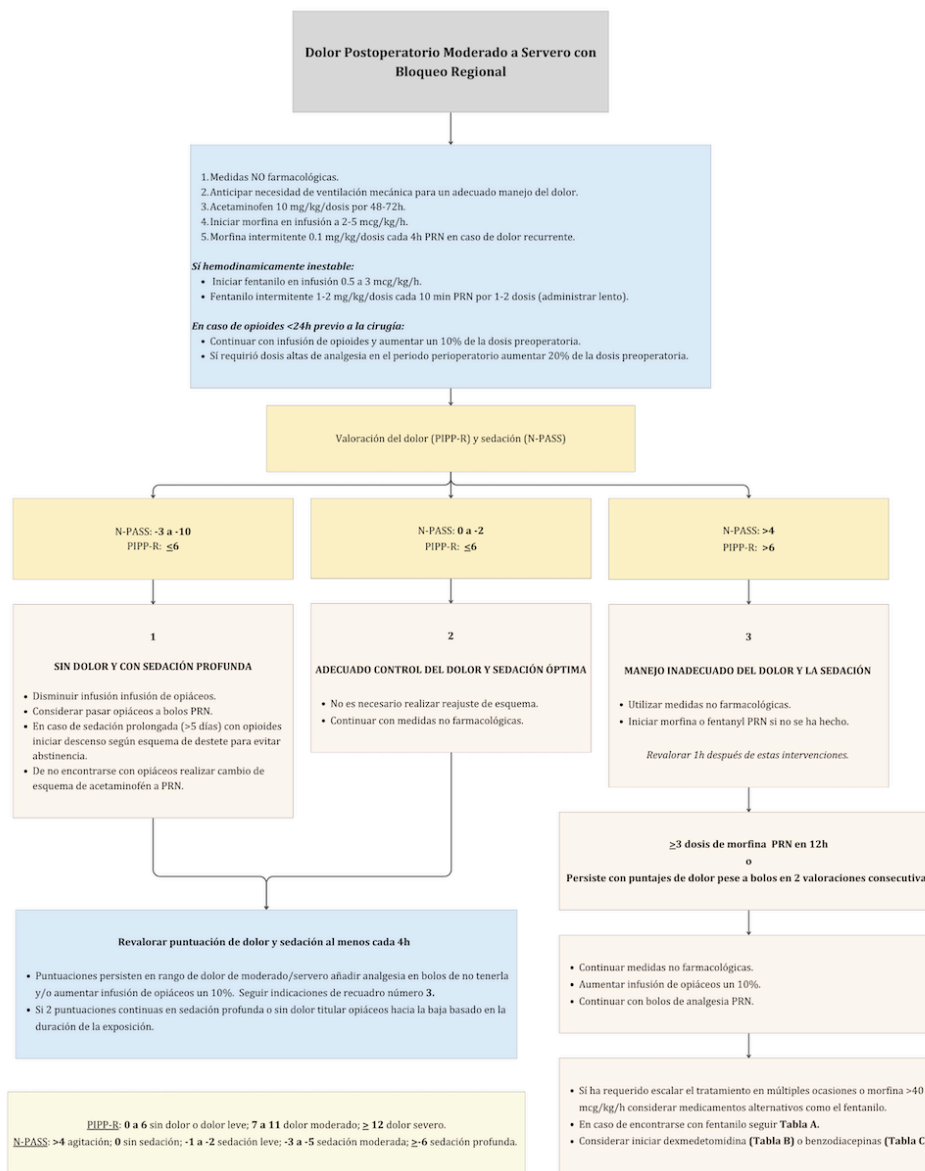


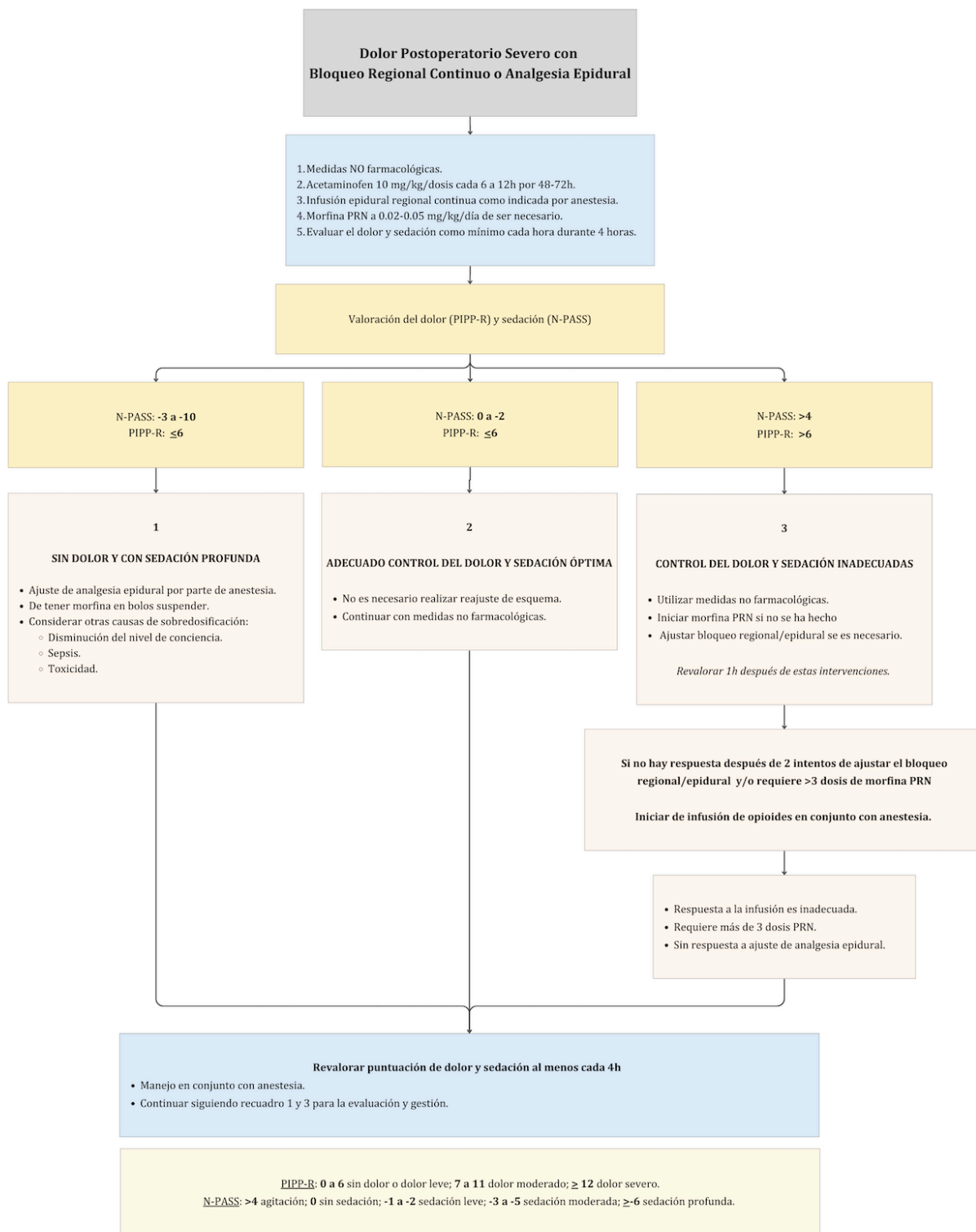
Tabla A. Uso de Fentanilo en el Manejo del Dolor Post-Operatorio
<ul style="list-style-type: none"> • La morfina es el agente farmacológico recomendado para el manejo del dolor postoperatorio. • El uso de fentanilo está indicado para el dolor procedimental de moderado a severo. • En neonatos proporciona sedación limitada a dosis bajas (<5 mcg/kg/h). • Debe reservarse para el manejo del dolor postoperatorio cuando la dosis de morfina ha aumentado a dosis altas y el dolor sigue siendo severo. • El uso de fentanilo como agente de manejo del dolor postoperatorio de primera línea puede estar indicado en caso de hipotensión o si hay preocupación por el desarrollo de hipotensión (por ejemplo, después de la ligadura del ducto arterioso persistente). • Se sugiere iniciar a 0.5 mcg/kg/h e incrementar de 0.1 a 0.2 mcg/kg/hora según sea necesario y reemplazar el fentanilo por morfina en el algoritmo. • La exposición al fentanilo durante más de 5 días requiere un proceso de reducción siguiendo las pautas clínicas para la prevención y tratamiento de la abstinencia a opioides y benzodiazepinas.

Tabla B: Dexmedetomidina como Sedación Adyuvante
<ul style="list-style-type: none"> • La dexmedetomidina es un agonista del receptor alfa2 de acción central que posee propiedades sedantes y analgésicas. • A diferencia de los narcóticos, no tiene un efecto apreciable sobre la capacidad respiratoria ni la motilidad gástrica. • Puede ser utilizada en el periodo postoperatorio para proporcionar sedación y analgesia mínima. • No es un sustituto del analgésico apropiado, pero su uso concurrente puede resultar en un menor uso de analgésicos y una recuperación más rápida.

Tabla C: Benzodiazepinas como Sedación Adyuvante
<ul style="list-style-type: none"> • Las benzodiazepinas no tienen actividad analgésica intrínseca. • El midazolam es la principal benzodiazepina utilizada en neonatos como un complemento de sedación para el manejo del dolor. • Las benzodiazepinas no son un sustituto del analgésico apropiado, pero su uso concurrente puede resultar en un menor uso de analgésicos y una recuperación más rápida. • Se debe considerar el uso de benzodiazepinas en el cuidado de infantes mayores de 34 semanas de edad gestacional. • Puede ocurrir depresión respiratoria y apnea, especialmente si se administran conjuntamente con opioides. • También puede ocurrir hipotensión si se administran conjuntamente con fentanilo. • La actividad mioclónica, similar a convulsiones, puede ocurrir con una administración rápida.

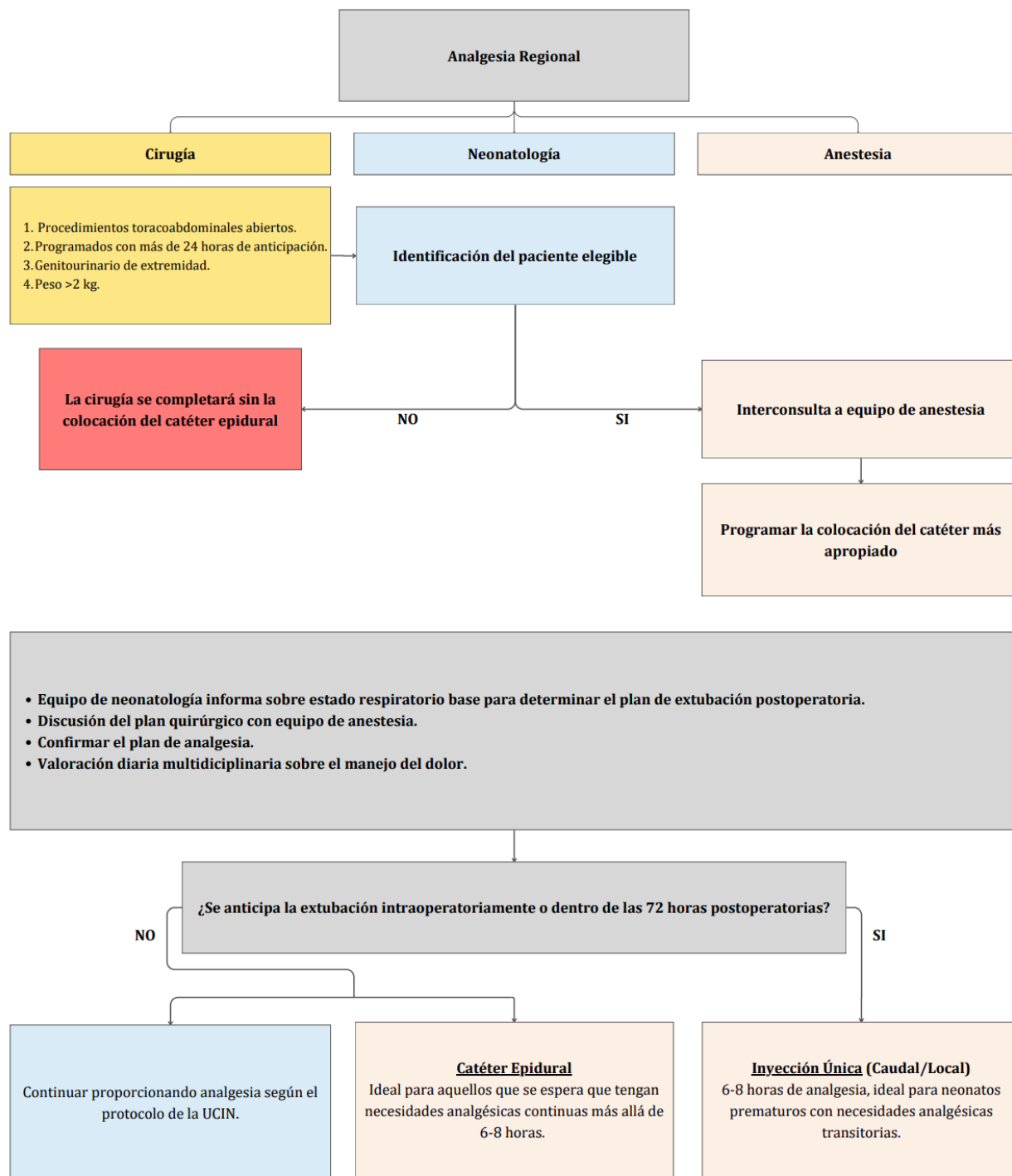
Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Anexo 5. Algoritmo Postoperatorio Severo con Analgesia Epidural



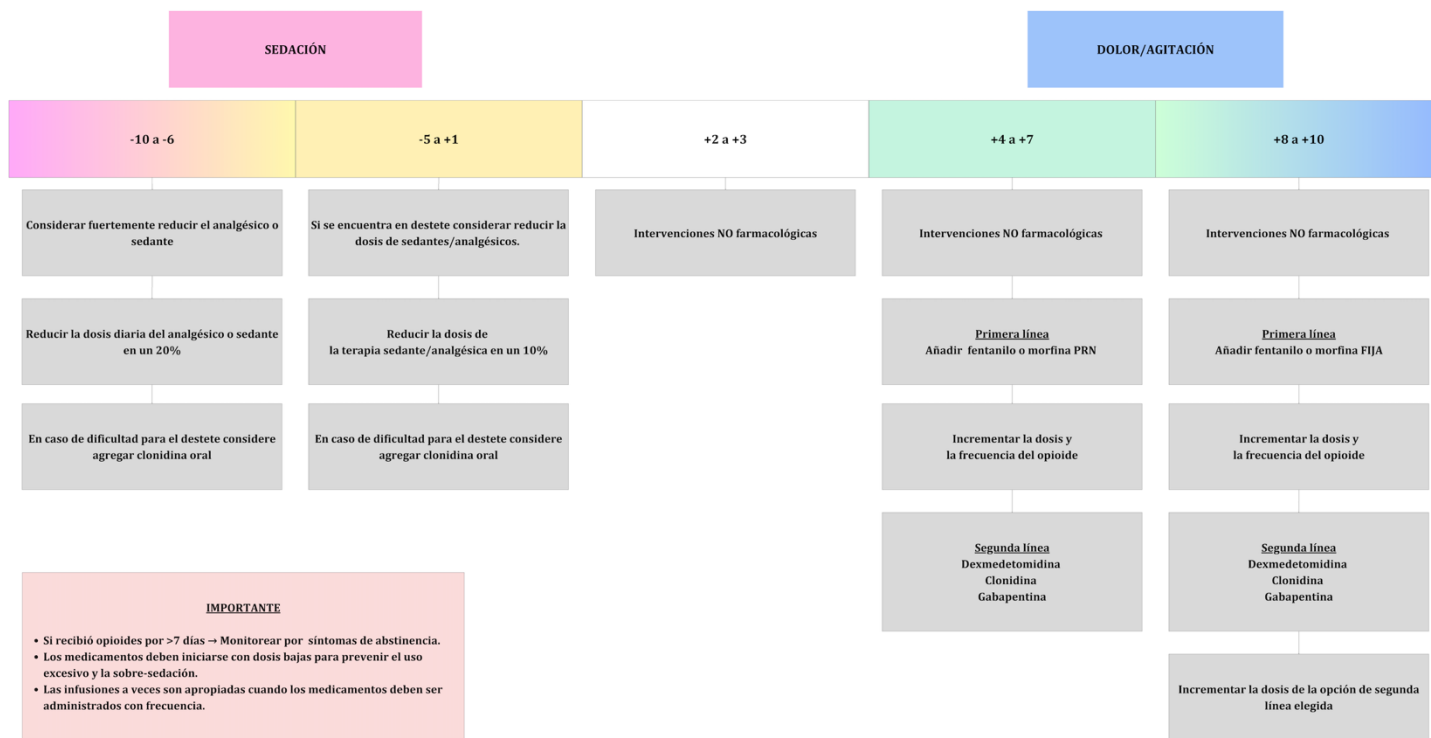
Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Anexo 6. Algoritmo para la Valoración de Necesidad de Bloqueo Regional



Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

Anexo 7. Algoritmo para el Manejo del Dolor Crónico y la Sedación Prolongada



Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos en base a bibliografía revisada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82.
2. Bellieni CV. New insights into fetal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(4):101001.
3. Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence: A systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA*. 2005;294(8):947–54.
4. Maxwell LG, Fraga MV, Malavolta CP. Assessment of pain in the newborn: An update. *Clinical Perinatology*. 2019;46(4):693–707.
5. Hartley C, Slater R. Neurophysiological measures of nociceptive brain activity in the newborn infant--the next steps. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):238–42.
6. Peñalva E, Ballarín A, Sanz N. Valoración del dolor neonatal: un reto para los profesionales. *Revista sanitaria de investigación*. 2022.
7. Benoit B, Martin-Misener R, Newman A, Latimer M, Campbell-Yeo M. Neurophysiological assessment of acute pain in infants: a scoping review of research methods. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1053–66.
8. Olsson E, Ahl H, Bengtsson K, Vejayaram DN, Norman E, Bruschetti M, et al. The use and reporting of neonatal pain scales: a systematic review of randomized trials: A systematic review of randomized trials. *Pain*. 2021;162(2):353–60.
9. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385–96.
10. Relland LM, Gehred A, Maitre NL. Behavioral and physiological signs for pain assessment in preterm and term neonates during a nociception-specific response: A systematic review. *Pediatric Neurology*. 2019;90:13–23.
11. Rodriguez PV, Sanchez MSR, Cabezas DM, Valencia SM, Canelón KEC, Orbes ACR. Tendencias actualizadas de escalas de medida de dolor neonatal en Colombia. *SEMJ*. 2022 [cited 2024 Oct 21];6(1):71–85.

12. McPherson C, Ortinau CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatology*. 2021;41(3):383–95.
13. 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.
14. Roué J-M, Morag I, Haddad WM, Gholami B, Anand KJS. Using sensor-fusion and machine-learning algorithms to assess acute pain in non-verbal infants: a study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(1):e039292.
15. Salekin MS, Zamzmi G, Hausmann J, Goldgof D, Kasturi R, Kneusel M, et al. Multimodal neonatal procedural and postoperative pain assessment dataset. *Data Brief*. 2021;35(106796):106796.
16. Giordano V, Edobor J, Deindl P, Wildner B, Goeral K, Steinbauer P, et al. Pain and sedation scales for neonatal and pediatric patients in a preverbal stage of development: A systematic review: A systematic review. *JAMA Pediatrics*. 2019;173(12):1186–97.
17. Ganguly A, Bhadesia PJ, Phatak AG, Nimbalkar AS, Nimbalkar SM. Pain profile of premature infants during routine procedures in neonatal intensive care: An observational study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(3):1517–21.
18. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain*. 2014;30(3):238–43.
19. Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, et al. Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early Hum Dev*. 2014;90:18993.
20. Fleishman RA, Mayock DE. Neonatal pain and stress. In: *Avery's Diseases of the Newborn*. Elsevier; 2018. p. 432-445.e6.
21. Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatology*. 2010;30(7):474–8.
22. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatology*. 2008;28(1):55–60.

23. Hillman BA, Tabrizi MN, Gauda EB, Carson KA, Aucott SW. The Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale and the bedside nurse's assessment of neonates. *J Perinatology*. 2015;35(2):128–31.
24. Meesters NJ, Dilles T, van Rosmalen J, van den Bosch GE, Simons SHP, van Dijk M. COMFORTneo scale: a reliable and valid instrument to measure prolonged pain in neonates? *J Perinatology*. 2023;43(5):595–600.
25. McNair C, Campbell-Yeo M, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacologic management of pain during common needle puncture procedures in infants. *Clin Perinatol [Internet]*. 2019;46(4):709–30.
26. Anand KJS. Discovering pain in newborn infants. *Anesthesiology [Internet]*. 2019;131(2):392–5.
27. McPherson C, Grunau RE. Pharmacologic analgesia and sedation in neonates. *Clinical Perinatology*. 2022;49(1):243–65.
28. Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Library*. 2015;2017(7).
29. Hatfield LA, Murphy N, Karp K, Polomano RC. A systematic review of behavioral and environmental interventions for procedural pain management in preterm infants. *J Pediatr Nurs*. 2019;44:22–30.
30. Benoit B, Campbell-Yeo M, Johnston C, Latimer M, Caddell K, Orr T. Staff nurse utilization of Kangaroo Care as an intervention for procedural pain in preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2016;16(3):229–38.
31. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Library*. 2016;2017(2).
32. Schneider J, Duerden EG, Guo T, Ng K, Hagmann P, Bickle Graz M, et al. Procedural pain and oral glucose in preterm neonates: brain development and sex-specific effects. *Pain*. 2018;159(3):515–25.
33. McPherson C, Grunau RE. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clinical Perinatology*. 2014;41(1):209–27.

34. Ranger M, Tremblay S, Chau CMY, Holsti L, Grunau RE, Goldowitz D. Adverse behavioral changes in adult mice following neonatal repeated exposure to pain and sucrose. *Front Psychology*. 2019;9.
35. Stevens B, Yamada J, Campbell-Yeo M, Gibbins S, Harrison D, Dionne K, et al. The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2018;18(1):85.
36. Biran V, Gourrier E, Cimerman P, Walter-Nicolet E, Mitanchez D, Carbajal R. Analgesic effects of EMLA cream and oral sucrose during venipuncture in preterm infants. *Pediatrics*. 2011;128(1):e63-70.
37. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Systematic Review*. 2020;1:CD011219.
38. Allegaert K, van den Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Medicine*. 2017;22(5):308-13.
39. Allegaert K, Naulaers G, Vanhaesebrouck S, Anderson BJ. The paracetamol concentration-effect relation in neonates. *Pediatric Anesthesia*. 2013;23(1):45-50.
40. Ceelie I, De Wildt SN, Van Dijk M, Van Den Berg MHMJ, Van Den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, et al. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: A randomized controlled trial. *Surv Anesthesiology*. 2013;57:239-43.
41. Lim Y, Godambe S. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update, American Academy of Pediatrics, 2016. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017 Oct;102(5):254-256.
42. Muniraman HK, Yaari J, Hand I. Premedication use before nonemergent intubation in the newborn infant. *Am J Perinatol [Internet]*. 2015;32(9):821-4.
43. Mari J, Franczia P, Margas W, Rutkowski J, Bebrysz M, Bokinić R, et al. International consensus is needed on premedication for non-emergency neonatal intubation after survey found wide-ranging policies and practices in 70 countries. *Acta Pediátrica*. 2020;109(7):1369-75.
44. Smits A, Thewissen L, Caicedo A, Naulaers G, Allegaert K. Propofol dose-finding to reach optimal effect for (semi-)elective intubation in neonates. *J Pediatrics*. 2016;179:54-60.e9.

45. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(4):F378–83.
46. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study. *Acta Paediatrica.* 2013;102(12):e534-8.
47. Naujorks S, Knob GH, Dotto PP, Henn R, Zamberlan C. Analgesia and sedation for intratracheal intubation in the neonatal period: an integrative literature review. *Journal of Pediatrics (Rio Janeiro).* 2023;99(2):112–9.
48. Walter-Nicolet E, Marchand-Martin L, Guellec I, Biran V, Muktari M, Zana-Taieb E, et al. Premedication practices for neonatal tracheal intubation: Results from the EIPPAIN 2 prospective cohort study and comparison with EIPPAIN 1. *Pediatric Neonatal Pain.* 2021;3(2):46–58.
49. Zimmerman KO, Smith PB, Benjamin DK, Laughon M, Clark R, Traube C, et al. Sedation, analgesia, and paralysis during mechanical ventilation of premature infants. *Journal of Perinatology.* 2017;180:99-104.e1.
50. Wang DN, Lavery K, Dagleish S, Howlett A, Hill VE, Dotchin SA. Reducing discomfort of eye drops prior to retinal examination in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology.* 2020;40(12):1857–62.
51. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatrica.* 2019;108(2):208–17.
52. Chau CMY, Ranger M, Bichin M, Park MTM, Amaral RSC, Chakravarty M, et al. Hippocampus, amygdala, and thalamus volumes in very preterm children at 8 years: Neonatal pain and genetic variation. *Front Behavioral Neuroscience.* 2019;13:51.
53. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, Poskitt KJ, Brant R, Vinall J, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol [Internet].* 2012;71(3):385–96.
54. Cuzzolin L, Antonucci R, Fanos V. Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn. *Curr Drug Metab [Internet].* 2013;14(2):178–85.

55. Mian P, Knibbe CAJ, Calvier EAM, Tibboel D, Allegaert K. Intravenous paracetamol dosing guidelines for pain management in (pre)term neonates using the paediatric study decision tree. *Curr Pharm Des.* 2017;23(38):5839–49.
56. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of common analgesic and sedative drugs used in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2019;46(4):673–92.
57. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1673–82.
58. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of fentanyl and its derivatives in children: A comprehensive review. *Clin Pharmacokinet [Internet].* 2018;57(2):125–49.
59. Völler S, Flint RB, Andriessen P, Allegaert K, Zimmermann LJI, Liem KD, et al. Rapidly maturing fentanyl clearance in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet].* 2019;104(6):F598–603.
60. Stathopoulou T, Agakidou E, Paschaloudis C, Kontou A, Chatzioannidis I, Sarafidis K. Strong association between inotrope administration and intraventricular hemorrhage, gestational age, and the use of fentanyl in very low gestational age infants: A retrospective study. *Children (Basel).* 2023;10(10).
61. Mills KP, Lean RE, Smyser CD, Inder T, Rogers C, McPherson CC. Fentanyl exposure in preterm infants: Five-year neurodevelopmental and socioemotional assessment. *Front Pain Res (Lausanne).* 2022;3:836705.
62. Lammers EM, Johnson PN, Ernst KD, Hagemann TM, Lawrence SM, Williams PK, et al. Association of fentanyl with neurodevelopmental outcomes in very-low-birth-weight infants. *Ann Pharmacother.* 2014;48(3):335–42.
63. Steinhorn R, Mcpherson C, Anderson PJ, Neil J, Doyle LW, Inder T. Neonatal morphine exposure in very preterm infants cerebral development and outcomes. *J Pediatr.* 2015;166:1200–7.
64. Jöhr M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review: An educational review. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(5):289–97.

65. Mansfield SA, Woodroof J, Murphy AJ, Davidoff AM, Morgan KJ. Does epidural analgesia really enhance recovery in pediatric surgery patients? *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2021;37(9):1201–6.
66. Wingert TEA, Hekmat D, Ayad I. Regional anesthesia for neonates. *Neoreviews*. 2023;24(10):e626–41.
67. Pilkington M, Pentz B, Short K, Marchand T, Aziz S, Lam JY, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) consensus recommendations for opioid-minimising pharmacological neonatal pain management. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8(1).
68. Bilgen S, Koner O, Menda F, Karacay S, Kaspar EC, Sozubir S. A comparison of two different doses of bupivacaine in caudal anesthesia for neonatal circumcision. A randomized clinical trial. *Middle East J Anesthesiol*. 2013;22(1):93–8.
69. Phelps HM, Robinson JR, Chen H, Lockett TR, Conroy PC, Gillis LA, et al. Enhancing recovery after Kasai portoenterostomy with epidural analgesia. *J Surg Res*. 2019; 243:354–62.
70. Long JB, Birmingham PK, De Oliveira GS Jr, Schaldenbrand KM, Suresh S. Transversus abdominis plane block in children: a multicenter safety analysis of 1994 cases from the PRAN (Pediatric Regional Anesthesia Network) database. *Anesth Analg*. 2014;119(2):395–9.
71. Somri M, Coran AG, Mattar I, Teszler C, Shaoul R, Tomkins O, et al. The postoperative occurrence of cardio-respiratory adverse events in small infants undergoing gastrointestinal surgery: a prospective comparison of general anesthesia and combined spinal-epidural anesthesia. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(11):1173–8.
72. Gannam-Somri L, Matter I, Hadjittofi C, Vaida S, Khalaily H, Hossein J, et al. Combined epidural-general anaesthesia vs general anaesthesia in neonatal gastrointestinal surgery: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(1):34–40.
73. Puthoff TD, Veneziano G, Kulaylat AN, Seabrook RB, Diefenbach KA, Ryshen G, et al. Development of a structured regional analgesia program for postoperative pain management. *Pediatrics*. 2021;147(3):e20200138.
74. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, Massaro AN, Inder TE. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res* [Internet]. 2020;88(2):168–75.

75. 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 trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 1999;153(4):331-8.
76. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. Pediatr Res [Internet]. 2010;67(2):117-27.
77. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. Cochrane Library. 2017.
78. Menon G, Boyle EM, Bergqvist LL, McIntosh N, Barton BA, Anand KJS. Morphine analgesia and gastrointestinal morbidity in preterm infants: secondary results from the NEOPAIN trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93(5):F362-7.
79. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. J Pediatrics. 2013;163(3):645-651.e1.
80. McPherson C, Haslam M, Pineda R, Rogers C, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and development in preterm infants exposed to fentanyl. Ann Pharmacother 2015;49(12):1291-7.
81. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. Pain. 2017;158(5):840-5.
82. Omara K, Gal P, Wimmer J. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. J Pediatric Pharmacology Therapy. 2012;17(3):252-62.
83. Portelli K, Kandraj H, Ryu M, Shah PS. Efficacy and safety of dexmedetomidine for analgesia and sedation in neonates: a systematic review. J Perinatology. 2024;44(2):164-72.
84. O'Dea M, Sweetman D, Bonifacio SL, El-Dib M, Austin T, Molloy EJ. Management of multi organ dysfunction in neonatal encephalopathy. Front Pediatrics. 2020;8:239.
85. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. Semin Fetal Neonatal Medicine. 2015;20(2):87-96.

86. Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiology*. 2011;32(11):2023–9.
87. Rouwer AJ, Been-Emanuel D, De Haan TR. Cooling and Comfort: the COMFORTNeo-scale during therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia. *J Neonatal Nurs*. 2018;24:313–7.
88. Thyagarajan B, Baral V, Gunda R, Hart D, Leppard L, Vollmer B. Parental perceptions of hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Medicine*. 2017;31(19):1–7.
89. Bäcke P, Hjelte B, Hellström Westas L, Ågren J, Thernström Blomqvist Y. When all I wanted was to hold my baby-The experiences of parents of infants who received therapeutic hypothermia. *Acta Paediatr*. 2021;110(2):480–6.
90. Nassef SK, Blennow M, Jirwe M. Parental viewpoints and experiences of therapeutic hypothermia in a neonatal intensive care unit implemented with Family-Centred Care. *J Clin Nurs*. 2020;29(21–22):4194–202.
91. Craig A, Deerwester K, Fox L, Jacobs J, Evans S. Maternal holding during therapeutic hypothermia for infants with neonatal encephalopathy is feasible. *Acta Paediatr*. 2019;108(9):1597–602.
92. Ojha S, Dorling J, Battersby C, Longford N, Gale C. Optimising nutrition during therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019.
93. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatology*. 2011;31:377–86.
94. Montaldo P, Vakharia A, Ivain P, Mendoza J, Oliveira V, Markati T, et al. Pre-emptive opioid sedation during therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105:108–9.
95. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, Su F, Wustoff CJ, Van Meurs KP. Decreased morphine clearance in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57:64–76.
96. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One*. 2019; 14:e0211910.

97. Cosnahan AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Perinatol*. 2021;41:2284–91.
98. Baserga M, DuPont TL, Ostrander B, Minton S, Sheffield M, Balch AH, et al. Dexmedetomidine Use in infants undergoing Cooling due to Neonatal Encephalopathy (DICE trial): A randomized controlled trial: Background, aims and study protocol. *Front Pain Res*. 2021;2:770511.
99. McAdams RM, Pak D, Lalovic B, Phillips B, Shen DD. Dexmedetomidine pharmacokinetics in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Anesthesiol Res Pract*. 2020;2020:2582965.
100. Pacifici GM. Clinical pharmacology of midazolam in neonates and children: effect of disease-a review. *Int J Pediatr*. 2014;2014:309342.
101. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018; 70:621–60.
102. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clin Perinatol*. 2012;39:239–54.
103. Huntsman RJ, Strueby L, Bingham W. Are ketamine infusions a viable therapeutic option for refractory neonatal seizures? *Pediatr Neurol*. 2020;103:8–11.
104. Hayden JC, Breatnach C, Doherty DR, Healy M, Howlett MM, Gallagher PJ, et al. Efficacy of α 2-agonists for sedation in pediatric critical care: A systematic review: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:e66-75.
105. Romantsik O, Calevo MG, Norman E, Bruschetti M. Clonidine for sedation and analgesia for neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD012468.
106. Ghazanfarpour M, Najafi MN, Roozbeh N, Mashhadi ME, Keramat-Roudi A, Mégarbane B, et al. Therapeutic approaches for neonatal abstinence syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Daru*. 2019;27:423–31.
107. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing “best practices” for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:418–25.

108. McPherson ML. Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia. *Ann Palliat Med*. 2020;9:537–41.
109. Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, et al. Comparison of safety and efficacy of methadone vs morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:741–8.
110. Burnsed JC, Heinan K, Letzkus L, Zanelli S. Gabapentin for pain, movement disorders, and irritability in neonates and infants. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:386–9.
111. Anand KJS, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125:e1208-25.
112. Hudak ML, Tan RC. Committee on Drugs, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics Neonatal drug withdrawal. 2012;129:e540–60.