



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Sedoanalgesia en las unidades neonatales



María Gracia Espinosa Fernández<sup>a</sup>, Noelia González-Pacheco<sup>b</sup>,  
María Dolores Sánchez-Redondo<sup>c</sup>, María Cernada<sup>d</sup>, Ana Martín<sup>e</sup>,  
Alejandro Pérez-Muñuzuri<sup>f</sup>, Hector Boix<sup>g</sup> y María L. Couce<sup>f,\*</sup>, en representación del  
Comité de Estándares. Sociedad Española de Neonatología

<sup>a</sup> Unidad de Neonatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Neonatología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>d</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Grupo de Investigación en Perinatología, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, IDIS, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>g</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 30 de julio de 2020; aceptado el 9 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2020

## PALABRAS CLAVE

Dolor;  
Exposiciones  
dolorosas;  
Recién nacido;  
Prematuro;  
Unidades de cuidados  
intensivos  
neonatales;  
Neurotoxicidad

**Resumen** El reconocimiento del dolor y su tratamiento en las unidades de cuidados intensivos neonatales continúa siendo un desafío para los profesionales sanitarios responsables de la atención de estos niños. Las exposiciones dolorosas repetidas a las que se someten muchos de estos pacientes de manera rutinaria han demostrado presentar efectos deletéreos a corto y largo plazo. Los recién nacidos prematuros, especialmente vulnerables, suponen una población de alto riesgo. Pese a las recomendaciones internacionales, el dolor sigue siendo evaluado actualmente en muchas ocasiones de manera inconsistente, sin protocolización, siendo patente, además, entre las diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales una variabilidad importante en cuanto a las pautas para el abordaje y tratamiento del mismo.

El objetivo de este artículo es revisar y valorar los principios generales del dolor en las etapas iniciales del desarrollo, su reconocimiento mediante el uso de escalas protocolizadas, y su prevención y manejo, con la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas; con el fin de establecer recomendaciones que ayuden a aliviar el dolor en la práctica clínica diaria optimizando el control del dolor y el estrés en las unidades de cuidados intensivos neonatales. © 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.luz.couce.pico@sergas.es](mailto:maria.luz.couce.pico@sergas.es) (M.L. Couce).

**KEYWORDS**

Pain;  
Painful exposures;  
Newborn;  
Preterm;  
Neonatal intensive  
care unit;  
Neurotoxicity

**Sedoanalgesia in neonatal units**

**Abstract** Pain recognition and management continues to be a challenge for health professionals in Neonatal Intensive Care Units. They are routinely exposed to repeated painful experiences with demonstrated short- and long-term consequences. Preterm babies are a vulnerable high-risk population. Despite international recommendations, pain remains poorly assessed and managed in many Neonatal Intensive Care Units. Due to there being no general protocol, there is significant variability as regards the guidelines for the approach and treatment of pain between the different Neonatal Intensive Care Units.

The objective of this article is to review and assess the general principles of pain in the initial stages of development, its recognition through the use of standardised scales. It also includes its prevention and management with the combination of pharmacological and non-pharmacological measures, as well as to establish recommendations that help alleviate pain in daily clinical practice by optimising pain and stress control in the Neonatal Intensive Care Units.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

Hace tan solo 30 años los recién nacidos (RN) eran sometidos a procedimientos quirúrgicos sin prácticamente analgesia peri- y postoperatoria. Hoy en día, el reconocimiento de la existencia de dolor en el RN no solo es un hecho, sino que su tratamiento se considera paradigma de la buena práctica clínica. En el entorno hospitalario habitual un RN es sometido rutinariamente a procedimientos dolorosos desde los primeros momentos de vida, como la administración intramuscular de la vitamina K o la punción del talón para las pruebas de cribado endocrinometabólico. Los neonatos que requieren cuidados intensivos pueden llegar a experimentar del orden de 10 a 15 procedimientos dolorosos al día<sup>1</sup>.

El Neonatal Pain control Group define el dolor como «una sensación somática o visceral desagradable asociada con el tejido real o potencial» y el estrés como «una alteración del equilibrio dinámico entre un RN y su entorno que resulta en una respuesta fisiológica del RN», ambas condiciones presentes a diario en el entorno de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN)<sup>2</sup>. Estrechamente relacionado con la definición de estrés y el «entorno» surge el concepto de confort (entendiendo disconfort como la ausencia del mismo) definido por Kolcaba y DiMarco como «el estado de relajación, ausencia de estrés y satisfacción fisiológica, emocional y social»<sup>3</sup>.

El proceso del parto, con la posterior adaptación a la vida extrauterina, ha sido descrita como un escenario estresante y la separación madre e hijo, asociada al ingreso en UCIN, ha sido calificada como nociva<sup>4</sup>. Además, es habitual que estas unidades, debido a su alta complejidad asistencial, presenten altos niveles lumínicos y sonoros, cuyos posibles efectos sobre el neurodesarrollo continúan siendo estudiados<sup>5</sup>. Por tanto, generar un entorno con las condiciones adecuadas para garantizar el confort debe ser una prioridad de todo el personal implicado en el cuidado de estos niños.

Cada vez son más los estudios que dirigen su atención hacia el daño neurológico derivado de una alteración general

en la trayectoria de maduración del cerebro, mostrando un especial interés en el dolor como factor modificable<sup>6</sup>. Esta atención especial se sustenta, por un lado, en un marco de mayor humanización de la actividad asistencial, y por otro, en el grado de evidencia que muestra que el dolor agudo provoca efectos adversos a corto plazo y las experiencias repetidas de dolor acaecidas durante el desarrollo temprano lo producen a largo plazo<sup>6,7</sup>. La valoración, el tratamiento y la prevención del dolor en UCIN deben constituir, por tanto, un desafío necesario de afrontar.

**Fisiología del dolor**

El dolor ha sido definido clásicamente como «una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita en tales términos». Sin embargo, esta definición ha recibido numerosas críticas porque excluye a aquellos sujetos que no presentan consciencia de su propio cuerpo o que no tienen capacidad para describirlo, siendo preciso considerar que el dolor se extiende mucho más allá de las definiciones convencionales.

La evidencia científica ha demostrado que tanto los RN a término como los prematuros (RNPT) poseen las vías neuroanatómicas necesarias para la nocicepción. Si bien clásicamente se ha defendido que para la percepción del dolor es necesaria la presencia de determinadas estructuras encargadas de las conexiones del tálamo a la corteza, otros autores afirman que las vías espinotalámicas son suficientes, permitiendo sentir el dolor a nivel subconsciente<sup>8</sup>.

La edad más probable para el inicio de la nocicepción es entre las 20 y las 22 semanas de edad de gestación. Los estímulos dolorosos se asocian con marcadores fisiológicos, hormonales y metabólicos ya en la semana 24. Es a esta misma edad gestacional cuando los sistemas aferentes son completamente funcionales; sin embargo, los sistemas autonómicos y neuroendocrinos autorreguladores (debido al

desarrollo incompleto de las vías inhibitorias descendentes) que modulan la experiencia sensorial son todavía inmaduros siendo esta la causa de la mayor vulnerabilidad al dolor de los RN prematuros frente a los a término<sup>9</sup>.

## Medidas generales en el manejo del dolor

Para garantizar que los RN reciban un control adecuado del dolor, se aconseja establecer una serie de medidas generales en las unidades neonatales:

- Evaluación sistemática y rutinaria del RN buscando signos de dolor con la valoración de escalas y posibles causas.
- Minimizar o limitar los estímulos dolorosos innecesarios, fomentando la presencia y colaboración de los padres.
- Prevenir / reducir el dolor agudo proporcionando analgesia de manera anticipada, incluyendo medidas no farmacológicas y farmacológicas. En el caso de que estas últimas fuesen necesarias, se administrarán de una manera escalonada en función del grado de dolor.
- Protocolos / guías estandarizadas de abordaje y manejo del dolor.

## Escalas de valoración del dolor

Una valoración adecuada del dolor resulta primordial para garantizar un abordaje y tratamiento correctos. Pese a las recomendaciones internacionales que existen en torno a este tema<sup>10</sup>, hay pocos protocolos específicos sobre la frecuencia y el tipo de valoración del dolor en la práctica clínica habitual en nuestro país<sup>11</sup>.

La expresión verbal de las características del dolor por parte del individuo constituye la forma más adecuada para conocer su naturaleza, localización y severidad. La incapacidad para la expresión verbal inherente a nuestros neonatos ha hecho necesario el desarrollo de herramientas alternativas para el correcto reconocimiento y evaluación del mismo. Las escalas para la valoración del dolor en el RN se basan en la observación y registro de las alteraciones fisiológicas y conductuales derivadas de este. Exigen un alto nivel de entrenamiento y experiencia por parte del observador. Aunque existe un número considerable de escalas validadas, solo 5 han demostrado tener un nivel de concordancia entre evaluadores adecuado (tabla 1)<sup>1,12</sup>.

Ninguna de ellas se puede considerar la ideal pues fallan a la hora de evaluar el dolor prolongado, en edades gestacionales más bajas o en situaciones clínicas menos frecuentes, pero es recomendable que cada unidad incorpore al menos una escala para el dolor asociado a procedimientos y que disponga de protocolos de analgesia asociados a los resultados de esta escala. Debido al carácter subjetivo y al alto grado de entrenamiento que requieren para su correcta interpretación, resultan fundamentales nuevas estrategias que permitan realizar una evaluación más objetiva y precisa. Además, existen estudios que señalan que el estrés ambiental de las UCIN podría influir en la respuesta conductual del RN. Así, las respuestas corticales nociceptivas de los niños con mayores niveles de estrés, aún presentando mayor amplitud, no se verían reflejadas en su comportamiento, conduciendo a valoraciones erróneas<sup>13</sup>.

Existe un creciente interés en el papel de la corteza cerebral en la neurofisiología del dolor y la transmisión de estímulos nocivos desde los nociceptores al sistema nervioso central; sin embargo, no se han alcanzado resultados concluyentes debido a la gran variabilidad metodológica<sup>14</sup>. La conductancia cutánea, basada en la respuesta del sistema nervioso simpático al estrés, es otra de las múltiples tecnologías que podrían resultar útiles para medir la respuesta al dolor<sup>15</sup>. Con idéntico fin se han desarrollado dispositivos que permiten estudiar la respuesta parasimpática del sistema nervioso autónomo a un estímulo doloroso, mediante un algoritmo que evalúa en tiempo real la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En ambos casos, estudios preliminares muestran resultados prometedores, si bien todavía no existe evidencia suficiente para generalizar su uso en el entorno clínico<sup>16</sup>.

## Tratamiento del dolor

### Medidas no farmacológicas

Dirigidas a promover la autorregulación y atenuar el estrés fisiológico y conductual causado por el dolor agudo durante procedimientos tipo punción venosa. Incluyen: lactancia materna, método canguro-contacto piel con piel, contención, succión no nutritiva, técnicas de distracción (música, olores, tacto, voz...), ambiente tranquilo, luz tenue, luz natural y administración de sacarosa. Recientemente está cobrando especial interés la presencia de los padres durante los procedimientos dolorosos<sup>17</sup>. A otras edades, la presencia de los padres es una medida ansiolítica comúnmente utilizada, pero en neonatología la incorporación de los padres se ha hecho como una medida más en el contexto de un cambio en la asistencia neonatal (unidades abiertas, piel con piel, NIDCAP...) y solo estudiada al respecto del dolor en escasos estudios observacionales, por lo que su influencia independiente como medida de manejo del dolor no está clara.

La colecistoquinina, un neuropéptido asociado con la analgesia, se libera cuando el RN está expuesto al olor familiar de la madre; por lo tanto, proporcionarle contacto piel con piel con la madre puede tener un efecto analgésico<sup>18</sup>.

Pese a que existen ensayos clínicos controlados que intentan evaluar de manera individual cada una de estas medidas, la dificultad y la heterogeneidad para el diseño de estos estudios, con el consecuente bajo grado de evidencia que se desprende de sus resultados, han hecho que durante tiempo muchas de estas medidas hayan sido infrutilizadas en la práctica clínica. Afortunadamente, cada vez son más las publicaciones en este campo de la investigación que refuerzan su valor, sobre todo cuando se utilizan de manera combinada<sup>19</sup>. La tabla 2 resume algunos de los ensayos clínicos y metaanálisis durante el período 2017-2020 con los resultados de estas intervenciones<sup>20-23</sup>.

La administración de sacarosa ha sido la estrategia más estudiada; su utilización está actualmente aprobada por prácticamente todos los consensos y guías de práctica clínica<sup>24</sup>. El mecanismo de acción no ha sido dilucidado por completo. Parece que podría estar relacionado con la liberación de opioides endógenos, indicando una

**Tabla 1** Escalas de valoración del dolor en neonatos

Escala	Tipo de medición e ítems empleados	Puntuación	Indicación
Neonatal Facial Cording System Revised (NFCS-R)	-Escala de medida unidimensional -Evalúa la expresión facial. Cinco ítems: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceño fruncido</li> <li>• Ojos apretados</li> <li>• Surco nasolabial profundo</li> <li>• Estiramiento horizontal de la boca</li> <li>• Mostrar la lengua</li> </ul>	0-5 Dolor: puntuación > 3	-Dolor agudo -Dolor prolongado -Postoperatorio
Premature Infant Pain Profile Revised (PIPP-R)	-Escala de medida multidimensional -Indicadores de conducta y fisiológicos. Siete ítems <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la FC</li> <li>• Disminución de la saturación de oxígeno</li> <li>• Ceño fruncido</li> <li>• Ojos apretados</li> <li>• Surco nasolabial</li> <li>• Edad gestacional</li> <li>• Estado basal de alerta</li> </ul>	0-18 RNT 0-21 RNPT < 28 SEG  Dolor: puntuación > 6 ≥ 12 dolor intenso  <i>Requiere observación del comportamiento basal antes y después del procedimiento doloroso</i>	-Dolor agudo -Procedimientos
Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale (N-PASS)	-Escala de medida multidimensional -Evaluación independiente del dolor y sedación. Cinco ítems <ul style="list-style-type: none"> <li>• Llanto / irritabilidad</li> <li>• Estado basal</li> <li>• Expresión facial</li> <li>• Tono muscular en extremidades superiores e inferiores</li> <li>• Signos vitales: FC y saturación de oxígeno</li> </ul>	<i>Dolor</i> 0-11 (≤ 30 semanas un punto adicional) Dolor: puntuación ≥ 3 <i>Sedación</i> 0 a-10 Profunda -10 a-5 Leve -5 a -2	-Dolor agudo / prolongado -Procedimientos en pacientes sometidos a ventilación mecánica -Dolor posoperatorio -Nivel de sedación
Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)	-Escala de medida multidimensional Indicadores de comportamiento. Seis ítems <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expresión facial</li> <li>• Llanto</li> <li>• Patrón respiratorio</li> <li>• Movimientos de extremidades superiores</li> <li>• Movimientos extremidades inferiores</li> <li>• Estado de vigilia</li> </ul>	0-7 Los ítems son puntuados de 0 a 1. Excepción el llanto puntúa de 0 a 2 <i>Dolor</i> 0-2 no dolor / dolor leve 3-4 dolor leve-moderado > 4 dolor severo	-Dolor agudo -Dolor prolongado
Bernese Pain Scale Neonates	-Escala de medida multidimensional <i>Dos ítems fisiológicos</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento FC</li> <li>• Disminución de la saturación de oxígeno</li> </ul> <i>Siete ítems conductuales</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sueño</li> <li>• Llanto (duración)</li> <li>• Consuelo</li> <li>• Color de la piel</li> <li>• Expresión facial</li> <li>• Postura</li> <li>• Patrón respiratorio</li> </ul>	0-27 Dolor: puntuación ≥ 11	-Dolor agudo

FC: frecuencia cardíaca; RNPT: recién nacidos prematuros; RNT: recién nacidos a término; SEG: semanas de edad gestacional.

posible implicación de las vías dopaminérgicas, colinérgicas o serotoninérgicas. Su administración es generalmente bien tolerada y la combinación con la succión no nutritiva (empleo de chupetes) potencia su efectividad. Los mejores resultados se han observado tras la administración de

sacarosa al 24%, 2 min previos al estímulo doloroso, con una duración del efecto analgésico durante aproximadamente 4 min. Los efectos adversos a corto plazo son raros, de presentación puntual, y transitorios e incluyen episodios de bradicardia o desaturación autolimitados. En cuanto a los

**Tabla 2** Características de estudios durante el período 2017-2020 en relación con el uso combinado de intervenciones no farmacológicas

Referencia	Tipo de estudio	Población (n)	Procedimiento doloroso	Medidas de intervención	Resultado
Peng et al. (2018)	EC aleatorizado	RNPT 29-37 SEG (n = 109)	Punción talón	1. Cuidados rutina 2. LM + SNN 3. LM + SNN + contención	Grupos 2 y 3: el dolor durante el procedimiento disminuyó de forma significativa respecto al 1 Grupo 3: la aplicación concomitante de la contención redujo el tiempo de recuperación
Gomes et al. (2020)	Revisión sistemática y metaanálisis de EC aleatorizados	RNPT < 37 SEG Escala dolor neonatal n = 664	Aspiración TET Punción talón	1. Contención 2. Cuidados de rutina con administración de glucosa durante la punción del talón	Grupo 1: Reducción significativa del dolor durante la aspiración de TET No diferencias en la punción del talón
Liu et al. (2017)	Revisión sistemática y meta-análisis de EC aleatorizados	RNT y RNPT 7 EC $\leq 37$ SEG $\leq 2.500$ g 37-42 SEG $\leq 4.000$ g (n = 599)	Fondo de ojo Punción talón	1. Sacarosa + SNN 2. SNN o sacarosa	Grupo 1: Reducción del dolor y acortaron también el tiempo de llanto. No se mostraron diferencias en cuanto a los episodios de bradicardia, taquicardia o desaturaciones
Wu et al (2020)	EC aleatorizado	RNPT 28-37 SEG (n = 140)	Punción venosa	Estimulación sensorial. Cuatro grupos 1. Cuidados de rutina propios de la unidad 2. LM olor o sabor 3. LM olor o sabor + sonido latido cardiaco materno 3. LM olor o sabor + sonido latidos cardiaco materno + SNN	Los RN del grupo 4 mostraron menor puntuación en las escalas de valoración del dolor en comparación con el grupo control Los RN de los grupos 2 y 3 mostraron menores puntuaciones en los casos de dolor leve respecto al grupo control Cuando se compararon los RN de los grupos 2 y 3 no hubo diferencias entre ambos

EC: ensayo clínico; LM: lactancia materna; RNPT recién nacido prematuro; RNT: recién nacido a término; SEG: semanas de edad gestacional; SNN: succión no nutritiva; TET: tubo endotraqueal.

efectos a largo plazo, los datos son escasos y poco concluyentes. Investigaciones acerca de la administración de múltiples dosis durante los primeros 7 y 28 días de vida en RNPT no hallaron diferencias en cuanto a los resultados neurológicos durante el período neonatal. Sin embargo, en el estudio de Johnston et al. de 2007, los neonatos que recibieron más de 10 dosis en 24h durante la primera semana de vida mostraban los peores resultados a nivel del neurodesarrollo<sup>25</sup>. Aunque no se ha determinado una dosis óptima, en general se acepta la administración de 0,2-0,5 ml/kg de sacarosa al 24%<sup>10</sup>. La [tabla 3](#) resume las dosis recomendadas de sacarosa estratificadas en función de la edad gestacional<sup>26</sup>.

En esta misma línea y con el objetivo de encontrar una medida eficaz y capaz de garantizar la seguridad de la intervención a largo plazo, se hace necesario considerar otra «solución dulce» como alternativa a la sacarosa. En este sentido resulta importante destacar el efecto analgésico de la administración de leche materna. Si bien es cierto que las revisiones publicadas hasta la fecha no han logrado señalar una clara superioridad frente a la sacarosa arrojando resultados similares en cuanto a eficacia, su inocuidad, además de sus múltiples efectos beneficiosos a otros niveles, deberían posicionarla como nuestra primera opción. Bem-bich et al.<sup>27</sup>, en un estudio reciente en el que se evalúa la respuesta de la corteza cerebral a la administración de

**Tabla 3** Dosis recomendada de sacarosa en función de la edad gestacional<sup>a</sup>

Edad gestacional (sem)	Dosis de sacarosa (ml)
24-26	0,1
27-31	0,25
32-36	0,5
37-44	1
45-60	2

ml: mililitros; sem: semanas.

<sup>a</sup> Dada la falta de datos concluyentes acerca de la dosis máxima acumulada y sus posibles efectos deletéreos a largo plazo, especialmente en recién nacidos prematuros, se recomienda no administrar más de 10 dosis al día.

diferentes pautas de analgesia no farmacológica, encuentran una mayor activación del córtex somatosensorial y somatomotor cuando se administra leche materna (tanto previamente extraída como con el RN alimentado directamente al pecho) frente a sacarosa, marcando de esta manera un nuevo camino para futuras investigaciones.

### Medidas farmacológicas

Las medidas farmacológicas están indicadas en el dolor moderado-grave, asociadas a medidas no farmacológicas para optimizar su acción. Son fármacos de metabolismo fundamentalmente hepático y eliminación renal, con una amplia variabilidad interindividual en su distribución y aclaramiento, más acentuada en RNPT.

Existen pocos estudios sobre la seguridad de estos fármacos en neonatos, y fundamentalmente en RNPT. La exposición del sistema nervioso central inmaduro a anestésicos volátiles, benzodiacepinas, propofol, barbitúricos y ketamina se ha asociado, en modelos animales, a la aparición de daño neuronal. La actividad agonista sobre el receptor ácido gamma aminobutírico y antagonista del receptor N-metil-D-aspartato de los anestésicos sistémicos parece responsable del efecto neurodegenerativo, en forma de neuroapoptosis generalizada, y del deterioro de la sinaptogénesis, que a largo plazo dan lugar a una alteración cognitiva y del comportamiento<sup>28</sup>. Sin embargo, los escasos estudios que han evaluado los efectos neurotóxicos en neonatos no han arrojado resultados concluyentes<sup>29</sup>. En correlación con los modelos animales, que han demostrado un mayor impacto sobre el neurodesarrollo con la asociación de varios fármacos y tras su uso prolongado, la exposición neonatal a un solo fármaco anestésico y durante un corto período de tiempo en sujetos sanos parece segura<sup>30,31</sup>, siendo necesario el desarrollo de estudios prospectivos para evaluar el impacto de dosis repetidas y tratamiento de larga duración con uno o más agentes anestésicos y en los pacientes más vulnerables, especialmente los RNPT.

El potencial efecto protector de la dexmedetomidina sobre el neurodesarrollo ha sido responsable de que este fármaco, con efecto sedante y analgésico, se haya

mostrado en los últimos años como una posible alternativa en neonatos; su administración, en modelos animales fetales y neonatales, ha demostrado no inducir neuroapoptosis e, incluso, disminuir la neurotoxicidad causada por anestésicos volátiles (isoflurane), propofol y ketamina, al administrarse conjuntamente<sup>32</sup>. Aunque es necesario el desarrollo de ensayos clínicos en neonatos para evaluar su efecto neuroprotector, actualmente su uso en esta población, incluyendo RNPT > 28 semanas, ha demostrado eficacia y buena tolerancia, sin asociar efectos secundarios agudos significativos<sup>33</sup>.

A pesar de haber sido un fármaco ampliamente utilizado en neonatos, los efectos neurológicos adversos asociados a la administración de midazolam en esta población (deterioro del nivel de conciencia, ausencia de seguimiento visual, hipertonía, hipotonía, movimientos discinéticos, mioclonías, apneas, bradicardias), en parte secundaria a hipotensión e hipoperfusión cerebral transitorios, han sido responsables de que actualmente exista recomendación de no ser utilizado en RNPT por debajo de las 32 semanas. En una revisión Cochrane de los únicos 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados comparando la infusión intravenosa continua de midazolam (20-60 mcg/kg/h) con placebo, uno de los ensayos incluidos mostró un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de efectos neurológicos adversos: muerte, hemorragia intraventricular severa, grados III-IV, y leucomalacia periventricular<sup>34</sup>.

El efecto neurotóxico de los opioides, secundario a su efecto modulador de la proliferación y apoptosis neuronal, también ha sido descrito en estudios experimentales. Del mismo modo, los estudios que han evaluado el impacto de estos fármacos sobre el neurodesarrollo en neonatos han arrojado resultados heterogéneos, aunque, de nuevo parecen indicar que los efectos adversos pueden estar asociados a la exposición a dosis altas y prolongadas, fundamentalmente en RNPT, pareciendo seguro el uso de dosis bajas de estos fármacos.

Todos estos datos apoyan la necesidad de seguir evaluando la eficacia, seguridad y titulación de la dosificación de los fármacos disponibles para su uso en neonatos, así como promover su uso en combinación con medidas no farmacológicas, con el objetivo de emplear la mínima dosis eficaz y minimizar los efectos secundarios. En la [tabla 4](#) se reflejan los ensayos clínicos en el período 2014-2020 sobre medidas farmacológicas para el dolor en el período neonatal<sup>35-45</sup>.

Existe gran variabilidad en el uso en la práctica clínica de estos fármacos entre distintas UCIN, tanto a nivel nacional como internacional<sup>46</sup>, no existiendo protocolos o consensos. Aunque en los últimos años las medidas encaminadas a la prevención y tratamiento del dolor secundario a procedimientos dolorosos se ha extendido en las unidades neonatales, sigue siendo controvertido el uso de sedoanalgesia en intervenciones subagudas o crónicas como es el caso de la ventilación mecánica invasiva<sup>35</sup>.

La [tabla 5](#) establece una recomendación sobre las medidas farmacológicas y no farmacológicas a adoptar en los procedimientos y situaciones específicas más frecuentes en neonatología<sup>47,48</sup>.

**Tabla 4** Estudios de ensayos clínicos sobre tratamiento farmacológico para el dolor en neonatos

Referencia (año)	Población (n)	Intervención	Resultados
Ancora et al. <sup>35</sup> (2013)	RNPT < 33 ss en VMI; primeras 72 hdv (N: 131)	<i>Fentanilo</i> 1 mcg/kg iv en 30 min --> 1 mcg/kg/h vs. <i>placebo</i> Fentanilo de rescate (bolos) para procedimientos invasivos o según escalas dolor	La ausencia de evidencia de efecto analgésico en dolor prolongado (EDIN) y el aumento de efectos secundarios (duración de VMI, retraso en meconiorrexis) asociado a la perfusión continua de fentanilo, no apoyan su uso en RNPT intubados y conectados a VMI La administración de bolos intravenosos antes de procedimientos invasivos o en base a la puntuación de escalas de dolor es igualmente eficaz (PIPP), minimizando los efectos secundarios de la infusión continua
Shin et al. <sup>36</sup> (2014)	RNPT < 32 ss en VMI Canalización de catéter central de acceso periférico (N: 12)	<i>Remifentanilo</i> 0,1 mcg/kg/min (dosis baja) vs. 0,25 mcg/kg/min (dosis altas)	Efecto analgésico únicamente a dosis altas (PIPP), aunque con aumento de efectos secundarios (apnea, bradicardia)
Avino et al. <sup>37</sup> (2014)	RN ≥ 28 ss Intubación electiva o semielectiva (N: 71)	<i>Remifentanilo</i> 1 mcg/kg iv vs. <i>Morfina</i> 100 mcg/kg iv + <i>midazolam</i> 50 mcg/kg iv (ambos grupos reciben atropina)	La premedicación con remifentanilo es al menos tan efectiva como morfina + midazolam, con mínimos efectos secundarios
Hünseler et al. <sup>38</sup> (2014)	RNT en VMI > 3 días, sedoanalgesiados previamente con fentanilo y midazolam (N: 112)	<i>Clonidina</i> 1 mcg/kg/h vs. <i>placebo</i>	Efecto sedante y analgésico (escalas Hartwig y COMFORTneo), reduciendo la necesidad de fentanilo/midazolam y el síndrome de abstinencia, sin efectos secundarios a corto plazo
Valkenburg et al. <sup>39</sup> (2015)	RNPT < 3 días en VMI < 8 h (N: 150)	<i>Morfina</i> 100 mcg/kg iv --> 10 mcg/kg/h vs. <i>placebo</i> <i>Morfina</i> de rescate (bolo + perfusión continua) por indicación médica	No evidencia de efecto analgésico (VAS, NIPS, PIPP) ni de asociación con eventos neurológicos adversos No diferencias en umbral del dolor, incidencia de dolor crónico ni neurodesarrollo a los 8-9 años
Kabatas et al. <sup>40</sup> (2016)	RNPT < 1.500 g Screening ROP (N: 114)	<i>Paracetamol</i> 15 mg/kg vo <i>placebo</i>	Efecto analgésico discreto (PIPP)
Roofthoof et al. <sup>41</sup> (2017)	RNPT < 32 ss Canalización de catéter central de acceso periférico (N: 80)	<i>Paracetamol</i> 10 vs. 15 vs. 20 mg/kg iv vs. <i>sacarosa</i> vo	No evidencia de efecto analgésico a ninguna dosis ni en comparación con la administración de sacarosa (PIPP y COMFORTneo)
Hartley et al. <sup>42</sup> (2018)	RNPT < 32 ss o < 1.501 g --> EPM 34-42 ss Punción talón + screening ROP (N: 31)	<i>Morfina</i> 100 mcg/kg vo vs. <i>placebo</i>	No evidencia de efecto analgésico (PIPP-R), con efectos adversos negativos (inestabilidad respiratoria)
Milési et al. <sup>43</sup> (2018)	RNPT < 37 semanas que precisan intubación en paritorio (N: 60)	<i>Midazolam</i> 0,2 mg/kg intranasal vs. <i>Ketamina</i> 2 mg/kg intranasal (1-2 dosis en función de escala de valoración del dolor: FANS)	Diferencias estadísticamente significativas a favor del midazolam (0,2-0,4 mg/kg), considerándose una buena alternativa como premedicación en ausencia de acceso vascular
Qiu et al. <sup>44</sup> (2019)	RNPT < 32 ss en VMI; primeras 72 hdv (N: 53)	<i>Fentanilo</i> 1 mcg/kg iv en 30 min --> 1 mcg/kg/h vs. <i>placebo</i>	Efecto analgésico (PIPP) en primeras 72 h de VMI con probable efecto neuroprotector

Tabla 4 (continuación)

Referencia (año)	Población (n)	Intervención	Resultados
Dekker et al. <sup>45</sup> (2019)	RNPT 26-36 <sup>+6</sup> ss. MIST (N: 78)	<i>Propofol</i> 1 mg/kg iv vs. <i>placebo</i>	Efecto analgésico (COMFORTneo) con mayor incidencia de desaturación y necesidad de ventilación mecánica no invasiva

EPM: edad posmenstrual; iv: intravenoso; RN: recién nacido; RNPT: recién nacido prematuro; RNT: recién nacido a término; ROP: retinopatía de la prematuridad; ss: semanas; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva; vo: vía oral.

Escalas de valoración del dolor: EDIN: Echelle Douleur Inconfort Nouveau-N; FANS: Faceless' Acute Neonatal pain Scale; NIPS: Neonatal Infant Pain Profile; PIPP: Premature Infant Pain Profile; PIPP-R: Premature Infant Pain Profile-Revised; VAS: Visual Analog Scale.

Tabla 5 Sedoanalgesia en situaciones específicas / procedimientos

Procedimiento	Intervención
Punción del talón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar punción venosa en RNPT tardíos y RNT (menos dolorosa y más efectiva).</li> <li>• Succión con LM o sacarosa 2 min antes</li> <li>• Arropamiento y contención vs. canguro</li> <li>• Uso de lanceta mecánica accionada por resorte</li> </ul>
Extracción venosa / inserción catéter venoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succión con LM o sacarosa 2 min antes</li> <li>• Arropamiento y contención</li> <li>• Anestésico tópico (EMLA<sup>®</sup>)</li> </ul>
Extracción sangre arterial / inserción catéter arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succión con LM o sacarosa 2 min antes</li> <li>• Arropamiento y contención</li> <li>• Anestésico tópico (EMLA<sup>®</sup>)</li> </ul>
Canalización vía central	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar infiltración subcutánea con lidocaína</li> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Anestésico tópico (EMLA<sup>®</sup>)</li> <li>• Valorar infiltración subcutánea con lidocaína</li> <li>• Considerar anestesia general: analgesia con opiáceos de acción rápida ± sedación</li> </ul>
Inserción catéter umbilical	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Evitar suturar o hacer hemostasia sobre la piel</li> </ul>
Inserción catéter central de inserción periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Anestésico tópico (EMLA<sup>®</sup>)</li> <li>• Considerar dosis única de opiáceo de acción rápida para control del dolor (infusión lenta)</li> </ul>
Punción lumbar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succión con LM o sacarosa 2 min antes</li> <li>• Posicionamiento y sujeción cuidadosa</li> <li>• Anestésico tópico (EMLA<sup>®</sup>)</li> <li>• Valorar infiltración subcutánea con lidocaína</li> <li>• Considerar dosis única de opiáceo de acción rápida para control del dolor en paciente intubado</li> </ul>
Inyección subcutánea / intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar esta vía de administración a favor de vía iv</li> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Valorar anestésico tópico (EMLA<sup>®</sup>)</li> </ul>
Intubación endotraqueal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Recomendada la premedicación salvo intubación urgente, aunque no existe una combinación de elección: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Administración de analgésico de acción rápida ± hipnótico/sedante</li> <li>-Recomendado el uso de relajante muscular de corta duración en personal con experiencia, excepto en paciente no vigoroso, incluidos RNPT extremos</li> <li>-Atropina (0,01-0,02 mg/kg)</li> </ul> </li> </ul>
Técnicas de administración de surfactante (LISA/MIST)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Succión con LM o sacarosa 2 min antes</li> <li>• Arropamiento y contención</li> <li>• Considerar premedicación: fármaco de acción rápida y corta duración (fentanilo, propofol)<sup>a</sup></li> </ul>



Tabla 5 (continuación)

Procedimiento	Intervención
Aspiración TET	Medidas no farmacológicas. Aspiraciones cortas, limitando la inserción de la sonda a la punta del TET. Considerar dosis baja de opiáceo de acción rápida.
Ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• No existe suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de sedo-analgésia</li> <li>• Previsión de corta duración y/o SDR relacionado con la prematuridad: bolos intermitentes de opioides previo a la realización de procedimientos invasivos (mínima dosis eficaz para un buen control del dolor mediante el uso de escalas validadas)</li> <li>• Previsión de larga duración en RNT/RNPT con insuficiencia respiratoria severa: valorar perfusión continua de opioides, titulando la dosis <math>\pm</math> benzodiacepina si hipertensión pulmonar (no recomendado en RNPT)</li> </ul>
Colocación de tubo de tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Valorar infiltración subcutánea con lidocaína</li> <li>• Considerar dosis única de opiáceo de acción rápida para control del dolor <math>\pm</math> sedante</li> </ul>
Colocación de sonda naso/orogástrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Usar lubricante e intentar rápida colocación</li> </ul>
Colocación de sonda vesical	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Gel lubricante estéril</li> </ul>
Exploración fondo de ojo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> </ul>
Hipotermia activa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> <li>• Considerar opioides a dosis bajas (metabolismo hepático y renal disminuidos por asfisia) y agonistas alfa-2 adrenérgicos</li> </ul>
Retirada de catéter, tubo de tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas no farmacológicas</li> </ul>

EMLA<sup>®</sup>: lidocaína y prilocaína; LM: lactancia materna; min: minutos; RNPT: recién nacido prematuro; RNT: recién nacido a término; SDR: síndrome de distrés respiratorio; TET: tubo endotraqueal.

EMLA<sup>®</sup>: Hasta 1 g y 10 cm<sup>2</sup> durante una hora; una única dosis en 24 h. Aunque por fecha técnica no se recomienda su uso en RNPT (< 37 semanas) debido al riesgo de metahemoglobinemia, el único ensayo clínico que ha evaluado la seguridad del EMLA<sup>®</sup> frente a placebo en RNPT de 30-36 semanas no encontró niveles de metahemoglobina clínicamente significativos (> 5%) en ninguno de los pacientes<sup>47</sup>.

<sup>a</sup> Actualmente no existe consenso sobre el uso de premedicación debido a la ausencia de un fármaco con un perfil farmacocinético predecible que permita mantener la respiración espontánea, evitando efectos adversos a corto y largo plazo; aunque es preciso el diseño de nuevos estudios encaminados a identificar la pauta de sedoanalgesia ideal para alcanzar al equilibrio entre el mantenimiento de la respiración espontánea y el tratamiento del dolor asociado a la técnica de administración del surfactante<sup>48</sup>.

## Conclusiones

La valoración del dolor debe establecerse de manera sistemática y protocolizada en las unidades neonatales con el objetivo de optimizar el control del mismo, cuando no pueda ser evitado, mediante el uso combinado de medidas farmacológicas y no farmacológicas, titulando la mínima dosis eficaz y minimizando los efectos adversos asociados. Es necesario diseñar ensayos clínicos controlados y aleatorizados encaminados a evaluar el impacto, a corto y largo plazo, de la exposición a los fármacos sedantes y analgésicos disponibles, y a establecer protocolos para el manejo del dolor y el estrés en esta población. La investigación en el campo de la neuroprotección podría facilitar el control adecuado del dolor en estos pacientes, protegiendo el cerebro en desarrollo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300:60–70.
2. Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, Buckman S, Capparelli EV, Carlo W, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics*. 2006;117:S9–22.
3. Kolcaba K, DiMarco M. Comfort Theory and its application to pediatric nursing. *Pediat Nurs*. 2005;31:187–94.
4. Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012;129:e232–46.
5. Cheong JLY, Burnett AC, Treyvaud K, Spittle AJ. Early environment and long-term outcomes of preterm infants. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127:1–8.
6. 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*. 2020;88:168–75.
7. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014;75:584–7.

8. Bellieni CV. New insights into fetal pain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24:101001.
9. Maxwell LG, Fraga MV, Malavolta CP. Assessment of pain in the newborn: An update. *Clin Perinatol.* 2019;46:693–707.
10. Committee on fetus and newborn and section on Anesthesiology and Pain Medicine. Prevention and management of procedural pain in neonates: An update. *Pediatrics.* 2016;137:e20154271.
11. Avila-Alvarez A, Carbajal R, Courtois E, Pertega-Diaz S, Anand KJ, Muñiz-García J, Grupo español del proyecto European. Clinical assessment of pain in Spanish neonatal intensive care units. *An Pediatr (Barc).* 2016;85:181–8.
12. Kappesser J, Kamper-Fuhrmann E, de Laffolie J, Faas D, Ehrhardt H, Franck LS, et al. Pain-specific reactions or indicators of a general stress response?: Investigating the discriminant validity of 5 well-established neonatal pain assessment tools. *Clin J Pain.* 2019;35:101–10.
13. Jones L, Fabrizi L, Laudiano-Dray M, Kimberley Whitehead K, Meek J, Verriotis M, et al. Nociceptive cortical activity is dissociated from nociceptive behavior in newborn human infants under stress. *Curr Biol.* 2017;27:3846–51.
14. 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;106:1053–66.
15. Hu J, Modanloo S, Squires JE, Harrold J, Harrison D. The validity of skin conductance for assessing acute pain in infants: A scoping review. *Clin J Pain.* 2019;35:713–24.
16. Cremlieux C, Makhlof A, Pichot V, Trombert B, Patural H. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. *Eur J Pain.* 2018;22:1071–9.
17. McNair, Campbell-Yeo M, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacologic management of pain during needle puncture procedures in infants: Current research evidence and practical considerations: An update. *Clin Perinatol.* 2019;46:709–30.
18. Hebb AL, Poulin JF, Roach SP, Zacharko RM, Drolet G. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: Interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:1225–38.
19. Lago P, Garetti E, Bellieni CV, Merazzi D, Levet PS, Ancora G, et al. Systematic review of nonpharmacological analgesic interventions for common needle-related procedure in newborn infants and development of evidence-based clinical guidelines. *Acta Paediatr.* 2017;106:864–70.
20. Peng HF, Yin T, Yang L, Wang C, Chang YC, Jeng MJ, et al. Non-nutritive sucking, oral breast milk, and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: A prospective, randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2018;77:162–70.
21. Gomes Neto M, Lopes SA, Morais Araujo AC, Silva Oliveira L, Bernardone Saquetto M. The effect of facilitated tucking position during painful procedure in pain management of preterm infants in Neonatal Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2020;179:699–709.
22. Liu Y, Huang X, Luo B, Peng W. Effects of combined oral sucrose and nonnutritive sucking (NNS) on procedural pain of NICU newborns, 2001 to 2016: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6108.
23. Wu HP, Yin T, Hsieh KH, Lan HY, Feng RC, Chang YC, et al. Integration of different sensory interventions from mother's breast milk for preterm infant pain during peripheral venipuncture procedures: A prospective randomized controlled trial. *Journal of Nursing Scholarsh.* 2020;52:75–84.
24. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD001069.
25. Johnston C, Filion F, Snider L, Limperopoulos C, Majnemer A, Pelousa E, et al. How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics.* 2007;119:226.
26. Kanwaljeet Anand JS. Prevention and treatment of neonatal pain. *Uptodate.* 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-neonatal-pain>.
27. Bembich S, Cont G, Causin E, Paviotti G, Marzari P, Demarini S. Infant analgesia with a combination of breast milk, glucose, or maternal holding. *Pediatrics.* 2018;142:e20173416.
28. Montana MC, Evers AS. Anesthetic neurotoxicity: New findings and future directions. *J Pediatr.* 2017;181:279–85.
29. Lin EP, Lee JR, Lee CS, Deng M, Loepke AW. Do anesthetics harm the developing human brain? An integrative analysis of animal and human studies. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;60:117–28.
30. Sun LS, Li G, Miller TLK, Salorio C, Byrne MW, Bellinger DC, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA.* 2016;315:2312–20.
31. McCann ME, de Graff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): An international, multicenter, randomised controlled equivalence trial. *Lancet.* 2019;393:664–77.
32. Andropoulos DB. Effect of anesthesia on the developing brain: Infant and fetus. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43:1–11.
33. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera-Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, García da Rocha M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr.* 2014;164:276–82.
34. Ng\_E, Taddio\_A, Ohlsson\_A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD002052.
35. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr.* 2013;163:645–51.
36. Shin SH, Kim HS, Lee J, Choi KY, Lee JH, Kim EK, et al. A comparative study of two remifentanyl doses for procedural pain in ventilated preterm infants: A randomized, controlled study. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:451–5.
37. Avino D, Zhang WH, de Villé A, Johansson AB. Remifentanyl versus morphine-midazolam premedication on the quality of endotracheal intubation in neonates: A noninferiority randomized trial. *J Pediatr.* 2014;164:1032–7.
38. Hünsele C, Balling G, Röhlig C, Blickheuser R, Trieschmann U, Lieser U, et al. Continuous infusion of clonidine in ventilated newborns and infants: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:511–22.
39. Valkenburg AJ, van den Bosch GE, de Graaf J, van Lingen RA, Weisglas-Kuperus N, van Rosmalen J. Long-term effects of neonatal morphine infusion on pain sensitivity: Follow-up of a randomized controlled trial. *J Pain.* 2015;16:926–33.
40. Kabatas EU, Dursun A, Beken S, Dilli D, Zenciroglu A, Okumus N. Efficacy of single dose oral paracetamol in reducing pain during examination for retinopathy of prematurity: A blinded randomized controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2016;83:22–6.
41. Roofthoof D, Simons S, van Lingen RA, Tibboel D, van den Anker J, Reiss I. Randomized controlled trial comparing different single doses of intravenous paracetamol for placement of peripherally inserted central catheters in preterm infants. *Neonatology.* 2017;112:150–8.
42. Hartley C, Moultrie F, Hoskin A, Green G, Monk V, Bell J. Analgesic efficacy and safety of morphine in the Procedural Pain in Premature Infants (Poppi) study: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:2595–605.
43. Milési C, Baleine J, Mura T, Benito-Castro F, Ferragu F, Thiriez G. Nasal midazolam vs ketamine for neonatal intubation in the

- delivery room: A randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103:F221–6.
44. Qiu J, Zhao L, Yang Y, Zhang JH, Feng Y, Cheng R. Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:3734–40.
  45. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RNGB, Hooper SB, Te Pas AB. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104:F378–83.
  46. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): Results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:796–812.
  47. Foster JP, Taylor C, Spence K. Topical anaesthesia for needle-related pain in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD010331.
  48. Vento M, Bohlin K, Herting E, Roehr CC, Dargaville PA. Surfactant administration via thin catheter: A practical guide. *Neonatology.* 2019;116:211–26.