

Tratamiento del dolor y protocolo de manejo del recién nacido a término y prematuro

Oinaziaren tratamendua eta epeko jaioberri eta prematuroaren erabilerako protokoloa

L. Román Echevarría, A. Valls i Soler

Unidad Neonatal, Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo la creencia errónea de la inmadurez funcional del sistema anatómico para la percepción del dolor en el recién nacido⁽¹⁾, así como la dificultad para expresarlo e interpretarlo en esta etapa de la vida, ha motivado que su tratamiento haya sido inadecuado. Si bien es cierto que estos niños reciben analgesia en relación con procesos quirúrgicos, lo hacen en menos ocasiones cuando se trata de abordar patologías dolorosas y prácticamente nunca cuando durante su hospitalización son sometidos a distintas maniobras diagnosticoterapéuticas.

Afortunadamente la sensibilización por parte de los neonatólogos para la administración de analgésicos ha variado, y siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, el tratamiento del dolor debe ser considerado individualmente en cada recién nacido enfermo y encaminado a proporcionarle la máxima situación de bienestar⁽²⁾.

NEUROANATOMÍA DEL DOLOR

Una vez ocurrida la agresión dolorosa, los diferentes nociceptores conducen el dolor por las fibras A y C a través de los haces ascendentes espinalámicos y espinoreticulares hasta la corteza cerebral y el sistema límbico. Este sistema ascendente es modulado por otro descendente, inhibitorio con la producción de endorfinas. Para que toda esta unidad anatómica resulte funcional, precisa de sustancias neurotransmisoras que van a ejercer una función excitatoria o inhibitoria⁽³⁾.

Hoy se sabe que desde edades muy tempranas de la vida fetal están presentes los primeros nociceptores cutáneos y que, si bien es cierto que existe una menor mielinización, esto está contrarrestado por una me-

nor distancia interneuronal e interneuromuscular, alcanzándose la madurez funcional hacia las 25 semanas de gestación. De esta manera podemos afirmar que el recién nacido a término y el niño prematuro tienen desarrollado su potencial neurológico para percibir dolor, lo siente igual que el paciente adulto y lo único que varía es la capacidad para expresarlo^(1,4,5). Además, como respuesta al dolor se van a producir alteraciones fisiológicas (aumento de la tensión arterial, presión intracraneal, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria), que conllevarán cambios en el flujo cerebral con riesgo potencial para neonatos, especialmente si son prematuros⁽⁶⁾. Por tanto, la edad gestacional debe ser tomada en cuenta a la hora de establecer tratamiento analgésico.

DEFINICIÓN Y DETERMINACIÓN DEL DOLOR

La I.A.S.P. (International Association for the Study of Pain) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular potencial o real⁽⁷⁾.

Al ser de carácter subjetivo, es muy difícil su valoración en pacientes que no tienen capacidad de expresión verbal. Además, no siempre la intensidad del dolor se va a corresponder con el estímulo que lo produce.

A diferencia de lo que ocurre en el niño mayor, no existe ningún "score" que sirva completamente en la etapa neonatal donde se manejan recién nacidos de características tan diferentes⁽⁸⁻¹⁰⁾. La combinación de distintos tipos de medidas fisiológicas y conductuales ha dado lugar a algunos de los más utilizados para valorar el dolor a esta edad. Podemos destacar:

- **El Premature Infant Pain Profile⁽¹¹⁾**. Se puede aplicar, tanto a prematuros, como a recién nacidos a término. Estima

TABLA I. PREMATURE INFANT PAIN PROFILE

Process	Indicator	0	1	2	3	Score
Chart	Gestational age	36 weeks and more	32-35 weeks, 6 days	28-31 weeks, 6 days	Less than 28 weeks	
Observe infant 15 s	Behavioral state	Active / awake eyes open facial movements	Quiet / awake eyes open no facial movements	Active / sleep eyes closed facial movements	Quiet / sleep eyes closed no facial movements	
Observe baseline	Heart rate					
Observe infant 30 s	Oxygen saturation					
	Max	0-4 beats / min increase	5-15 beats / min increase	15-24 beats / min increase	25 beats / min or more increase	
	Oxygen saturation	0-2,4% decrease	2,5-4,9% decrease	5,0-7,4% decrease	7,5% or more decrease	
	Min					
	Brow bulge	None 0,-9% of time	Minimum 10-39% of time	Moderate 40-69% of time	Maximum 70% of time or more	
	Eye squeeze	None 0,-9% of time	Minimum 10-39% of time	Moderate 40-69% of time	Maximum 70% of time or more	
	Nasolabial furrow	None 0,-9% of time	Minimum 10-39% of time	Moderate 40-69% of time	Maximum 70% of time or more	
					Total score	

siete «items» que se puntúan en una escala de 0 a 3. Un cómputo total superior a 12 refleja dolor moderado a severo (Tabla I).

- **El “Score” CRIES⁽¹²⁾.** Determina el dolor en neonatos desde las 32 semanas de gestación hasta los 3 meses de edad. La máxima puntuación es 10. Un total de 4 o más requiere tratamiento analgésico (Tabla II).

De todas las alteraciones conductuales del recién nacido, el llanto es el más valorable seguido de la postura y el gesto facial, ya que, a diferencia de lo que ocurre posteriormente, la expresión de la cara en la etapa neonatal no está influenciada por otros factores^(13, 14).

CAUSAS DEL DOLOR

De todas las situaciones que pueden de-

TABLA II. SCORE CRIES

	0	1	2
Crying	No	Llanto enérgico	Inconsolable
Requires O ₂ for saturation > 95%	No	< 30 % O ₂	> 30 % O ₂
Increased vital signs	FC y FR = o < preoperatorio	Aumento en la FC o FR < 20 % preoperatorio	Aumento en la FC o FR > 20 % preoperatorio
Expresión	Ninguna	Muecas	Muecas / Quejidos
Sleepless	No	Despierto a intervalos recurrentes	Constantemente despierto

sencadenar este síntoma en el recién nacido hay que destacar:

1. Cirugía.
2. Enterocolitis necrotizante.
3. Hipertensión intracraneal.
4. Maniobras diagnosticoterapéuticas (lancetazos de talón, venopunción, intubación endotraqueal, punción lumbar y pleural, retirada de parches de monito-

rización y esparadrapos, etc.). Se debe prestar especial atención a este último apartado, porque supone una actuación muy frecuente en niños hospitalizados.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR

Podemos dividirlo en 2 aspectos:

A. Tratamiento profiláctico

Muy efectivo y a veces suficiente en procesos dolorosos leves. *Debe utilizarse siempre*, ya que reduce las dosis necesarias de fármacos. Consiste en aplicar una serie de medidas antes, durante y después del estímulo doloroso como por ejemplo⁽¹⁵⁾:

- Arropar.
- Proteger.
- Tranquilizar.
- Administrar chupete.
- Estímulos táctiles suaves.
- Acunar.
- Colocar en postura cómoda.
- Mejorar técnicas de extracción de laboratorio.
- Sacarosa.

De todas ellas conviene insistir en mejorar las técnicas de extracción de laboratorio⁽¹⁶⁾ y en la administración de 2 mL de sacarosa (del 12%-25% según autores) antes del estímulo doloroso. Esto puede disminuir la intensidad del llanto en más de un 50%, siendo mayor su efecto en la etapa neonatal que en edades posteriores⁽¹⁷⁻²¹⁾.

B. Tratamiento farmacológico

Hay un amplio arsenal terapéutico. Consideraremos los fármacos de uso más extendido en esta etapa y especialmente en los que se tiene más experiencia:

1. Analgésicos menores (no narcóticos, periféricos).
2. Analgésicos mayores (narcóticos, centrales).
3. Analgesia local y locoregional.
4. Medicación coadyuvante no analgésica.

1. Analgésicos menores

Indicados en caso de dolor leve o moderado. Todos estos productos tienen un efecto de «techo», es decir, por encima de una dosis determinada no producen ninguna analgesia suplementaria. Si se utilizan en asociación con opioides también son úti-

les en dolores agudos, y pueden reducir la cantidad necesaria de los mismos⁽²²⁾.

Paracetamol: es el más utilizado. Carece de propiedades antiinflamatorias. Tiene buena tolerancia digestiva. Se debe tener precaución en hepatopatías. Dosis: 10-20 mg/kg/4 h oral (p.o.). El proparacetamol para administración por vía intravenosa (i.v.) a dosis de 20 a 30 mg/kg/6 h constituye una buena alternativa cuando no se puede utilizar la vía oral.

AINEs: llevan consigo posibles efectos hemotopoyéticos, digestivos y renales por lo que sustancias como el *naproxeno*, el *ibuprofeno* o la *indometacina* tienen escasa indicación como tratamiento analgésico a esta edad. El *ácido acetilsalicílico* a dosis de 10 a 15 mg/kg/4-6 h p.o. o i.v. tiene ocasionalmente utilidad en procesos febriles. Su alternancia con el paracetamol disminuye su requerimiento.

Metamizol (Nolotil): su uso en neonatos es controvertido. Puede ser válido en el dolor moderado del recién nacido que no requiera ventilación mecánica. Utilizado en cortos espacios de tiempo no se han observado complicaciones y sería útil en la enterocolitis necrotizante, estados postoperatorios, dolor de la musculatura lisa e hipertensión intracraneal. Dosis: 30-50 mg/kg/6-8 h. p.o. o i.v.

2. Analgésicos mayores

Indicaciones: dolor intenso de cualquier etiología. Producen depresión respiratoria, por lo que su administración requerirá especial atención en niños que no estén sometidos a ventilación mecánica.

Fentanilo: opioide sintético cien veces más potente que la morfina. Acción rápida (30-60 sg.), y duración corta (aproximadamente. 1h). A dosis anestésicas disminuye la presión de la arteria pulmonar, estando especialmente indicado en cirugía cardíaca (CCV) y cuadros de hipertensión pulmonar (HTP). Provoca menos inestabilidad he-

modinámica y broncoespasmo que la morfina. Los efectos adversos revierten con Naloxona (0,1 mg/kg/dosis, i.v.). Los síntomas de dependencia son frecuentes y pueden aparecer precozmente, por tanto, la retirada debe ser lenta y progresiva. Es aconsejable la disminución de un 10% de la dosis cada 6 u 8 horas hasta la retirada completa del tratamiento⁽²³⁻²⁵⁾.

Dosis: 0,5-2 µg/kg/h, Bolus i.v.

1-10 µg/kg/h, infusión i.v. continua (en HTP y CCV)

A dosis anestésicas puede aparecer rigidez torácica, siendo conveniente administrar vecuronio 0,1 mg/kg/4-6 h. i.v.

Soluciones compatibles: dextrosa (Dx) al 5%, 10% y suero salino fisiológico (SSF). Se puede administrar por la misma vía con adrenalina, alimentación parenteral, (AP) bicarbonato sódico, cimetidina, cloruro potásico, dobutamina, dopamina, enalapril, heparina, hidrocortisona, midazolam, morfina y vecuronio.

Incompatibilidades: pentobarbital y tiopental⁽²⁶⁾.

Morfina: menos utilizada actualmente que el fentanilo⁽²⁷⁾. Su acción es más duradera pero más lenta. Puede provocar broncoespasmo. Revierte con naloxona.

Dosis: 0,2-0,5 mg/kg/4h, p.o.

< 3 meses: 5-10 µg/kg/h. infusión continua intravenosa (i.c.i.v.).

> 3 meses 20-50 µg/kg/h. (i.c.i.v.)

Soluciones compatibles: Dx 5%, Dx 10%, SSF y AP. Se puede administrar por la misma vía con adrenalina, atropina, cloruro potásico, digoxina, dobutamina, dopamina, enalapril, fentanilo, furosemida, heparina, hidrocortisona, vecuronio y la mayoría de los antibióticos utilizados habitualmente.

Incompatibilidades: fenobarbital, fentoina y pentobarbital⁽²⁶⁾.

Otros opioides no mejoran los efectos de estos fármacos y prácticamente no tienen indicaciones en neonatología. Se debe asociar el tratamiento opiáceo con analgés-

sicos menores o con sedantes, con lo que se podrá disminuir la dosis total de los mismos.

3. Analgésicos locales:

Lidocaína (0,5-1%): procesos quirúrgicos menores (suturas, drenajes de abscesos, etc.). Mezclada con adrenalina provoca vasoconstricción, retrasa la absorción en el lugar de aplicación, disminuye su toxicidad y prolonga la duración del efecto.

Crema EMLA (2,5% lidocaína+2,5% prilocaína): indicada en técnicas diagnósticoterapéuticas dolorosas (punción lumbar, pleural, cateterizaciones, etc.). Es de acción lenta. Debe ser aplicada al menos 1 h antes de la maniobra y su duración es de unas 2 h. Está contraindicada en niños con riesgo de metahemoglobinemia y en recién nacidos con menos de 32 semanas de gestación. Poco utilizada en neonatos. El área máxima de cobertura por EMLA en niños de menos de 10 kg. de peso es de 100 cm² una vez al día⁽²¹⁻²⁹⁾.

4. Medicación coadyuvante

Benzodiazepinas: El *midazolam* es el más utilizado en procesos dolorosos graves, sobre todo asociado a opiáceos. Produce sedación y a altas dosis anestesia general. Es amnésico. No presenta actividad analgésica intrínseca. La administración por otras vías que no sea la i.v. está indicada especialmente en niños en los que se requiera una sedación leve.

Dosis: 0,05-0,1 mg/kg. bolus i.v.

0,3-0,5 mg/kg. p.o.

0,2-0,3 mg/kg. nasal o sublingual.

0,1-0,2 mg/kg. intramuscular. (i.m.)

0,3-1 mg/kg. rectal

1-2 µg/kg/min (i.c.i.v.).

En neonatos deben ser evitados los bolus intravenosos por provocar hipotensión.

Soluciones compatibles: Dx 5%, SSF, AP y agua estéril. Se puede administrar por la misma vía con adrenalina, atropina, cefa-

zolína, cefotaxima, cimetidina, gluconato Ca, dobutamina, dopamina, digoxina, fentanilo, morfina, nitropusiató sódico, prostaglandina E1, tobramicina, vancomicina y vecuronio.

Incompatibilidades: ampicilina, bicarbonato sódico, ceftazidima, cefuroxima, dexametasona, fenobarbital, furosemida y pentobarbital⁽²⁶⁾.

Otros medicamentos, como los **antiepilépticos y el hidrato de cloral** estarían indicados en procesos no dolorosos que requieran inmovilidad: tomografía axial computarizada, resonancia nuclear magnética, electroencefalograma, etc.⁽³⁰⁾.

Hidrato de cloral: dosis: 20-50 mg/kg. p.o. o rectal.

Muy útil en técnicas exploratorias. No se recomiendan dosis mantenidas por posible riesgo de acúmulo de metabolitos activos, acidosis metabólica e hiperbilirrubinemia directa y conjugada⁽³¹⁾.

PROTOCOLO DE MANEJO DEL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO Y PREMATURO

Actualmente las Unidades Neonatales pueden atender a prematuros que nacen 16 semanas antes del término. Los cambios del desarrollo que ocurren en el cerebro entre la 24 y 40 semanas de gestación son considerables, de manera que estos niños nacen y viven en presencia de una gran variedad de estímulos para los que pueden no estar preparados. Hay evidencia de la gran influencia del ambiente, a través de todos los sentidos, sobre el desarrollo del SNC en los niños pretérmino⁽⁶⁾.

Por todo esto, las Unidades que atienden a niños < 1.500 gramos, deben establecer un protocolo o sistema de actuación integrada en el que quede establecidas e interaccionadas normas en cuanto:

A. Horario de actuación⁽³²⁾.

B. Tratamiento postural^(33, 34).

C. Tratamiento ambiental: ruido y luz⁽³⁴⁾.

D. Maniobras generales^(32, 34).

La aplicación de todas ellas procuran a estos niños una situación de máximo confort. Desde finales del año 1998, y con la colaboración del personal de enfermería, contamos en la Unidad Neonatal del Hospital de Cruces con el siguiente protocolo de actuación.

A. Horario de actuación

- Los horarios de actuación general quedarán establecidos de la siguiente manera:

8:00-10:00 horas:

- Constantes directas (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura)/6 h. en niños monitorizados. Asegurar buena señal del monitor cardiorrespiratorio.
- Baño-cambios de cuna o incubadora.
- Peso-talla-perímetro craneal.
- Analítica programada y controles de unidad.
- Alimentación (control de retención si estuviese indicado).
- Rx. ordinarias.

12:00, 15:00, 18:00, 21:00, 24:00, 03:00, 06:00 Horas:

- Alimentación (control de retención si estuviese indicado).
- Cambios posturales.
- Constantes directas (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura)/6 h.

15:00, 24:00 Horas:

- Cambios de cuna o incubadora.

- Otras actuaciones como medicaciones, curas, determinaciones de la tensión arterial, fisioterapia y aspiración, así como la no realización de lo habitualmente establecido, quedará reflejado en las órdenes de tratamiento.
- No se realizará ninguna analítica ni manipulación del niño durante la *pausa ho-*

raria establecida de TRES horas, salvo en casos urgentes o bajo estricta orden médica.

- Agrupar los cuidados en los horarios permitidos y coordinar las extracciones del laboratorio con las determinaciones habituales de la Unidad.
- Siempre que sea posible, hacer coincidir los cuidados habituales cuando el niño esté despierto.
- Este horario no interferirá con la visita de los padres, los cuales, supervisados por el personal de enfermería, podrán tocar a sus hijos en los períodos de descanso.

B. Tratamiento postural:

Estas normas son de aplicación para todos los recién nacidos pretérmino < 2.000 gr en incubadora, incluyendo a los de muy bajo peso y a los que están en cuidados intensivos que por sus especiales características serán los que más se beneficiarán de ellas. La ventilación mecánica, los catéteres umbilicales y venosos epicutáneos no impedirán que estas normas se lleven a cabo.

La postura preferente será en decúbito prono, en segundo lugar decúbito lateral y cuando no sea posible ninguna de las anteriores en decúbito supino. Independientemente de la postura elegida se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Evitar la hipertensión del cuello. Mantener la cabeza en posición neutra y orientada en la línea media.
- Insistir en la flexión de rodillas y caderas evitando su separación excesiva, colocando al niño en *decúbito prono o supino* dentro de un *nido almohadillado* y poniendo este sistema entre las piernas si está en *decúbito lateral*.
- Intentar siempre que las manos se acerquen a la cara y a la boca.
- Realizar cambios posturales que favorezcan lo anterior y eviten deformidades y escaras por decúbito.

- No realizar cambios posturales ni manipulaciones innecesarias en niños inestables.
- En *decúbito prono o lateral* el niño debe estar *siempre* monitorizado.

C. Tratamiento ambiental:

- Favorecer los cambios de intensidad de luz para establecer ritmo circadiano, colocando paños en incubadoras o cunas en niños estables o monitorizados. Conviene apagar las luces que no se utilicen.
- Tapar los ojos del niño sólo cuando esté con fototerapia o paralizado.
- Abrir y cerrar las puertas de las incubadoras con cuidado, sin golpearlas.
- Colocar las *alarmas sonoras sólo cuando sea estrictamente necesario*, manteniéndolas lo más bajas posibles para poder detectarlas. Apagar las alarmas con rapidez.
- Asegurarse que el agua de los tubos del respirador se vacía frecuentemente.
- No golpear nunca la incubadora.
- *No hablar en voz alta*. Hacer los *pases de visita alejados de la zona asistencial directa* (límite de ruido establecido por "British Safety Standards": 60 decibelios).

D. Maniobras generales:

- *Lavados minuciosos de manos al entrar en la Unidad, y antes y después de tocar al niño*.
- Colocar incubadoras servo-control y calor húmedo al 80% evitando la condensación en la primera semana de vida de los recién nacidos < 1.200 gramos. Después de este tiempo disminuir la humedad al 50% durante la segunda y tercera semana. Estas pautas de humedad podrán ser menores si se utilizan sustancias tópicas que disminuyan las pérdidas insensibles a través de la piel.
- Procurar colchones antiescaras en re-

cién nacidos < 1.200 gramos y en postoperados con inmovilización prolongada.

- Asegurar que los procedimientos invasivos se realicen en períodos cortos de tiempo. Ninguna maniobra debería durar más de 15 min, dando tiempo para la recuperación del niño antes de un nuevo intento.
- Utilizar catéteres epicutáneos opacos, procurando una posición adecuada con el mínimo control radiológico.
- No poner directamente la placa de Rx sobre el recién nacido. El personal de enfermería encargado del mismo será responsable de colocarla.
- No realizar fisioterapias respiratorias ni aspiraciones traqueobronquiales rutinarias. Cuando se realicen, *no* introducir la sonda de aspiración hasta el tope con la carina y colocar el límite de succión en 60 mmHg.
- Utilizar analgesia si fuera necesario.
- Enseñar y estimular a los padres para que participen del cuidado y desarrollo del niño.

RESUMEN

En la etapa neonatal se inician las primeras conexiones entre el individuo y el mundo exterior. Aparecen sensaciones y estímulos que inciden en el desarrollo posterior del ser humano. Cualquier situación que altere esta homeostasis, como ocurre con el disconfort y el dolor, provocarán alteraciones fisiológicas con repercusiones desfavorables, sobre todo, cuanto más prematuro sea el recién nacido. Por ello, la edad gestacional debe ser tomada en cuenta a la hora de establecer tratamiento analgésico.

Durante el ingreso de estos pacientes hay que aplicar una serie de maniobras que les procuren una situación de máximo confort y así contrarrestar la agresión que supone la propia hospitalización. Debemos

recordar que estos niños están sometidos a decenas de punciones de talón; tienen insertados o son recolocados drenajes torácicos; llevan catéteres umbilicales suturados a su piel o son intubados. Todo ello sin recibir analgesia o sedación. Esto no es humano y puede incluso ser arriesgado⁽³⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1321-1329.
- Newborns Experience Pain and Should Receive Relief*. AAP News Release. Feb 7, 2000.
- Anand KJS, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns, infants and children. *Ped Clin North Am* 1989; **36**: 795-822.
- Merino JM, Madero L. Dolor en Pediatría. *Rev Esp Pediatr* 1992; **48**: 259-276.
- Fitzgerald M. Pain in infancy: Some unanswered questions. *Pain Reviews* 1995; **2**: 77-91.
- Craig KD, Whitfield MF. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 1993; **52**: 287-299.
- Anand KJS, Craig KD. Editorial. News perspectives on definition of pain. *Pain* 1996; **67**: 3-6.
- Johnston CC, Stevens BJ. Differential response to pain by very premature neonates. *Pain* 1995; **61**: 471-479.
- Grunau RVE, Whitfield MF. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm at full-term controls. *Pain* 1994; **58**: 341-346.
- Johnston CC, Stevens BJ. Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996; **98**: 925-930.
- Stevens BJ, Johnston CC. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain* 1996; **12**: 13-22.
- Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Pediatr Anesth* 1995; **5**: 53-61.
- Grunau RVE, Johnston CC. Neonatal facial and cry response to invasive and non-invasive procedures. *Pain* 1990; **42**: 295-305.
- Johnston CC, Stevens BJ. Development changes in pain expression in premature, full-term and two-and four month old infants. *Pain* 1993; **52**: 201-208.
- Wolf AR. Neonatal Sedation. More art than Science. *Lancet* 1994; **344**: 628-629.
- Larsson BA, Tannfeldt G. Venipuncture is more effective and less painful than heel lancing for blood tests in neonates. *Pediatrics* 1998; **101**: 882-886.
- Haouari N, Wood C. The analgesic effect of sucrose in full term infants: a randomised controlled trial. *BMJ* 1999; **310**: 1498-1500.
- Bucher HU, Moser T. Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study. *Pediatr Res* 1995; **38**: 332-335.
- Abad F, Díaz-Gómez NM. Acción analgésica de las soluciones de sabor dulce en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1995; **43**: 351-354.
- Abad F, Díaz-Gómez NM. Oral sweet solution reduces pain-related behaviour in preterm infants. *Acta Pediátrica* 1996; **85**: 854-854.
- Benini F, Johnston CC. Topical anesthesia during circumcision in newborn infants. *JAMA* 1993; **270**: 850-853.
- Bhatt-Mehta V. Current Guidelines for the treatment of acute pain in children. *Drugs* 1996; **51**: 760-776.
- Mangues MA. Tratamiento del dolor en el período neonatal: aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. *Dolor* 1997; **12**(Supl 3): 20-21.
- Valdivielso A. Farmacocinética y farmacodinámica de los analgésicos opioides. *An Esp Pediatr* 1998; **48**: 429-440.
- Orsini AJ. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996 Jul; **129**(1): 140-145.
- Young TE., Barry Mangum O. *Neofax*. Twelfth Edition, 1999
- Saarenmaa E, Huttunen P. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth; A randomized trial. *J Pediatr* 1999 Feb; **134**(2): 144-150.
- García OC, Reichberg S. Topical anesthesia for line insertion in very low birth weight infants. *J Perinatol* 1997; **17**: 477-480.
- Taddio A, Sherinan A. Safety of lidocaine-prilocaine creme in the treatment of preterm neonates. *J Pediatr* 1995; **127**: 1002-1005.
- McQuay H, Carroll D. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; **311**: 1047-1052.
- Vade A, Sukhani R. Cloral hydrate sedation of children undergoing CT and MR imaging: safety as judged by American Academy of Pediatrics Guidelines. *Am J Roentgenol* 1995; **165**: 905-909.
- Minimal Touch Protocol*. The Division of Neonatology. Department of Pediatrics. Jackson Memorial Center of Miami.
- Ewer AK, James ME. Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal* 1999 Nov; **81**(3): F201-205.
- Jeanine Young. *Developmental Care of the Premature Baby*. Department of Child Health, University of Bristol.
- Robert M. Spear. Anesthesia for premature and term infants. Perioperative implications. *J Pediatr* 1992; **120**: 165-176.