



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

MANEJO DE LA SEDACIÓN Y LA ANALGESIA EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES ESPAÑOLAS

Alejandro Ávila Álvarez

TESIS DOCTORAL
AÑO 2016

Manejo de la sedación y la analgesia en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas

Autor: Alejandro Ávila Álvarez

Tese de doutoramento UDC / Ano 2016

Director: Javier Muñiz García

Programa de doutoramento en Ciencias da Saúde¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

¹ Programa regulado polo RD 99/2011



Don Javier Muñiz García, doctor en medicina y cirugía y profesor titular del área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de A Coruña.

Certifica que el trabajo titulado

Manejo de la sedación y la analgesia en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas

Cuyo autor es D. Alejandro Ávila Álvarez, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el tribunal correspondiente en la Universidade da Coruña.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente

En A Coruña, 3 de Mayo de 2016

Javier Muñiz García

Alejandro Ávila Álvarez

A mis padres

Agradecimientos

Cuando no era más que un estudiante de Medicina entusiasmado con la profesión que había elegido, fantaseaba con la posibilidad de llegar algún día a presentar una tesis doctoral. Pues bien, ese momento ha llegado incluso antes de lo que esperaba. Como casi todo en la vida, el mérito no es solo del que firma el trabajo, sino que a lo largo de estos años son muchas las personas y circunstancias que me han ayudado a llegar hasta aquí, y este es un buen momento para agradecerlo.

En primer lugar, me gustaría agradecer a **Javier Muñiz** su confianza y disposición, sustentadas tan solo por la impresión que tuvo de mi cuando llamé a la puerta de su despacho hace dos años.

A **Sonia Pértega** por su inestimable ayuda y paciencia a la hora de afrontar mis dudas con la estadística y la metodología de la investigación. Su aportación a mi formación como médico e investigador va mucho más allá de lo que supone esta tesis doctoral.

A **Ricardo Carbajal** y a los investigadores del proyecto Europain, por ser el germen de este trabajo y por su ayuda en los momentos difíciles.

A los compañeros de trabajo que he tenido a lo largo de mi vida profesional, especialmente al **Servicio de Pediatría** del Complejo Hospitalario de A Coruña y al **Servicio de Neonatología** del Hospital La Paz. Mención especial merecen mis compañeros en la unidad neonatal, **Trisac, Rafa, Maribel, Sole y Suso**, así como todo el equipo de enfermería, por proporcionarme el ambiente adecuado para desarrollar mis aspiraciones profesionales y por darme la seguridad de que la neonatología en nuestro hospital tiene un gran futuro por delante. Estoy convencido que esta no es más que una primera tesis doctoral de otras muchas que están por venir.

A **Xacarandaina**, a todos los que la conforman y a todo lo que representa, porque lo que allí he aprendido de pasión, dedicación, orgullo por lo propio y altruismo ha sido y será directamente aplicable a mi profesión como médico.

A los **recién nacidos** y sus familias, porque ayudarlos es el fin último de mi trabajo.

A mis **amigos**, porque ellos mejor que nadie me hacen recordar de donde vengo, y porque su orgullo incondicional hacia mi es el mejor estímulo que puedo tener para avanzar en mi carrera como médico y como persona.

A mis hermanos **Ficos y Vicente**, porque son esos mejores amigos que nunca tuve que elegir y porque siempre me he sentido como un nexo de unión entre ambos, intentando imitar a uno y servir de ejemplo para el otro.

A **mis padres**, por la educación y los valores que me han sabido transmitir y que procuro aplicar cada día como médico.

A **Ana**, la mujer de mi vida, por entender mis tardes delante del ordenador, por admirar mi pasión por la medicina, por saber sacarme esa sonrisa cada día, por su capacidad para restarle importancia y relativizar los obstáculos del camino, por presumir siempre de mi, porque sé que siempre estará a mi lado.

Resumen

El manejo del dolor y la sedación es hoy en día una prioridad de los cuidados intensivos neonatales, sin embargo la mayoría de las pautas de sedoanalgesia y de valoración del dolor en edad neonatal han sido poco estudiadas.

Diseñamos un estudio con el objetivo de determinar la práctica clínica actual en relación al manejo del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales en España.

El estudio es de tipo observacional, longitudinal y prospectivo.

Participaron 30 unidades y se incluyeron 468 neonatos. De éstos, 198 (42,3%) recibieron medicación sedante o analgésica. En total se usaron durante el período de estudio 19 fármacos distintos, de los cuales el más utilizado fue el fentanilo. Se usaron hasta 14 pautas distintas de fármacos en perfusión, siendo las más frecuentes la infusión de fentanilo y la combinación de fentanilo y midazolam.

Se evaluó el dolor con una escala clínica en 78 de los 468 neonatos (16.7%). Se observó una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes en los que se evaluó el dolor y en las escalas utilizadas entre las distintas unidades. De hecho, veinte unidades (66.7%) no realizaron evaluación del dolor con una escala clínica en ningún paciente.

La necesidad de ventilación mecánica invasiva fue el factor más asociado tanto al hecho de recibir fármacos sedantes y/o analgésicos como a recibir valoración del dolor con una escala clínica.

Nuestros resultados permiten conocer las pautas reales de manejo del dolor utilizadas en España. Este visión global de la situación puede servir de base para la elaboración de guías de práctica clínica a nivel nacional.

Resumo

O manexo da dor e a sedación é hoxe en día unha prioridade dos cuidados intensivos neonatais, con todo a maioría das pautas de sedoanalxesia e de valoración da dor en idade neonatal foron pouco estudadas.

Deseñamos un estudo co obxectivo de determinar a práctica clínica actual en relación ao manexo da dor en unidades de cuidados intensivos neonatais en España.

O estudo é de tipo observacional, lonxitudinal e prospectivo.

Participaron 30 unidades e incluíronse 468 neonatos. Destes, 198 (42,3%) recibiron medicación sedante ou analxésica. En total usáronse durante o período de estudo 19 fármacos distintos, dos cales o máis utilizado foi o fentanilo. Usáronse ata 14 pautas distintas de fármacos en perfusión, sendo as máis frecuentes a infusión de fentanilo e a combinación de fentanilo e midazolam.

Avaliouse a dor cunha escala clínica en 78 dos 468 neonatos (16.7%). Observouse unha gran variabilidade na porcentaxe de pacientes nos que se avaliou a dor e nas escalas utilizadas entre as distintas unidades. De feito, vinte unidades (66.7%) non realizaron avaliación da dor cunha escala clínica en ningún paciente.

A necesidade de ventilación mecánica invasiva foi o factor máis asociado tanto ao feito de recibir fármacos sedantes e/ou analxésicos como a recibir unha valoración da dor cunha escala clínica.

Os nosos resultados permiten coñecer as pautas reais de manexo da dor utilizadas en España. Este visión global da situación pode servir de base para a elaboración de guías de práctica clínica a nivel nacional.

Abstract

Pain and sedation management is a priority of neonatal intensive care, however most practices of pain treatment and assessment in neonatal period have been little studied.

Our aim was to know current pain management practices among neonatal intensive care units in Spain.

The study is observational, longitudinal and prospective.

30 units participated and 468 infants were included. Of these, 198 (42.3%) received sedative or analgesic medication. 19 different drugs were used during the study period of which the most used was fentanyl. Up to 14 different patterns of drug infusions were used, the most frequent were the infusion of fentanyl and the combination of fentanyl and midazolam.

Pain was evaluated with a clinical scale in 78 of the 468 infants (16.7%). A great variability among units was observed, both in the percentage of patients assessed for pain and in the scales used. In fact, twenty units (66.7%) did not perform evaluation of pain with a clinical scale in any patient.

The need for invasive mechanical ventilation was the factor most associated both to receiving sedatives and/or analgesics as to pain assessment with a clinical scale.

Our results provide insight into the actual pain management practices used in Spain. This overview of the situation can serve as a basis for the development of national clinical practice guidelines.

Listado de abreviaturas

AAP: Academia Americana de Pediatría

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

CRIES: Crying Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression, Sleeplessness

FDA: Food and Drug Administration

N-PASS: Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIPP: Premature Infant Pain Profile

S/A: Sedación y analgesia (o sedantes y analgésicos)

SNC: Sistema Nervioso Central

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VM: Ventilación mecánica

Índice de figuras

	Página
Figura 1 <i>Esquema que representa la fisiología del dolor, desde el estímulo periférico hasta la percepción a nivel cortical.</i>	29
Figura 2 <i>Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud</i>	40
Figura 3 <i>Diagrama de flujo (“flow-chart”) de las unidades invitadas a participar en el estudio</i>	52
Figura 4 <i>Localización geográfica de las 30 unidades participantes en el estudio</i>	52
Figura 5 <i>Porcentaje de unidades con y sin guías locales de tratamiento y valoración del dolor.</i>	61
Figura 6 <i>Porcentajes de unidades con líder del dolor médico, líder de dolor en enfermería y equipo del dolor.</i>	62
Figura 7 <i>Distribución de los pacientes (n=468) según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el período de estudio</i>	63
Figura 8 <i>Distribución de los pacientes (n=468) según su grupo de edad gestacional en semanas.</i>	65
Figura 9 <i>Proporción de neonatos que recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica y su modo de administración según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el período de estudio.</i>	67
Figura 10 <i>Porcentaje de uso de los principales fármacos en los pacientes que sí recibieron algún tipo de sedoanalgesia (n= 198).</i>	69
Figura 11 <i>Representación gráfica del uso de los fármacos más habituales en cada una de las 30 unidades participantes. La línea horizontal señala el porcentaje de cada variable en la muestra total. Cada punto representa el porcentaje de pacientes que reciben cada fármaco en cada una de las unidades participantes</i>	69
Figura 12 <i>Duración de la perfusión de fentanilo en los pacientes que lo recibieron (n=97)</i>	72
Figura 13 <i>Duración de la perfusión de midazolam en los pacientes que la</i>	72

	<i>recibieron (n=40)</i>	
Figura 14	<i>Duración de la perfusión de morfina en los pacientes que sí la recibieron (n=23)</i>	72
Figura 15	<i>Duración de la perfusión de relajante muscular en los pacientes que sí lo recibieron (n=10)</i>	73
Figura 16	<i>Porcentaje de uso de soluciones dulces orales en la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.</i>	74
Figura 17	<i>Porcentaje de pacientes que recibieron al menos una valoración del dolor con una escala clínica, en la muestra total, en el grupo que recibió ventilación mecánica invasiva, y en el grupo que recibió sedantes o analgésicos mayores (benzodiazepinas, propofol, opiáceos o ketamina).</i>	79
Figura 18	<i>Porcentaje de valoración de dolor y de administración de fármacos sedantes o analgésicos en las 30 unidades participantes</i>	80
Figura 19	<i>Porcentaje de valoración de dolor y de administración de fármacos sedantes o analgésicos en las 30 unidades participantes</i>	80
Figura 20	<i>Número de valoraciones del dolor por paciente durante el período de estudio en aquellos pacientes en los que se valoró al menos una vez (n=78)</i>	81
Figura 21	<i>Porcentaje de días-paciente en los que se valoró el dolor con una escala clínica</i>	81
Figura 22	<i>Porcentaje de días-paciente con al menos una valoración del dolor en los días-paciente durante los cuales el neonato recibió algún sedante o analgésico mayor o ventilación mecánica.</i>	82
Figura 23	<i>Porcentaje de utilización de cada escala sobre el total de neonatos que recibieron alguna valoración del dolor.</i>	83
Figura 24	<i>Porcentaje de valoración del dolor con una escala clínica en las unidades participantes según la presencia de guías locales de evaluación del dolor. Cada punto representa una el porcentaje de una unidad y las líneas horizontales el porcentaje medio en cada grupo.</i>	86
Figura 25	<i>Representación gráfica (en escala logarítmica) de los odds</i>	87

ratio del análisis multivariante para la variable valoración del dolor (si o no).

- | | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 26 | <i>Porcentaje de pacientes a los que se les diagnosticó un síndrome de abstinencia durante el periodo de estudio sobre el total de pacientes que recibieron opiáceos o benzodiazepinas.</i> | 89 |
| Figura 27 | <i>Porcentaje de utilización de fármacos sedantes y/ analgésicos en los países participantes en el estudio Europain.</i> | 96 |
| Figura 28 | <i>Figura tomada del estudio Europain (ref 45) comparando las prácticas de administración de fármacos sedantes y/o analgésicos (A), de opiáceos (B) y de sedantes (C) en 2142 neonatos ventilados mecánicamente en los distintos países participantes.</i> | 97 |
| Figura 29 | <i>Porcentaje de pacientes que recibió al menos una valoración del dolor con una escala clínica en el estudio Europain. Se muestran los datos por países.</i> | 123 |

Índice de tablas

	Página
Tabla 1 <i>Fármacos analgésicos de uso potencial en cuidados intensivos neonatales</i>	41
Tabla 2 <i>Principales fármacos sedantes de uso potencial en cuidados intensivos neonatales.</i>	42
Tabla 3 <i>Características asistenciales de las 30 unidades participantes.</i>	62
Tabla 4 <i>Características de los neonatos incluidos en el estudio, en la muestra total y en base a la asistencia respiratoria máxima recibida durante el período de estudio.</i>	64
Tabla 5 <i>Principales diagnósticos al alta en los 468 pacientes incluidos en el estudio</i>	65
Tabla 6 <i>Proporción de pacientes tratados con los diferentes fármacos sedantes o analgésicos durante el período de estudio y modo de administración. Se muestran los porcentajes del total de pacientes (n=468) que reciben cada fármaco.</i>	68
Tabla 7 <i>Fármacos más utilizados en la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.</i>	70
Tabla 8 <i>Uso de fármacos en perfusión intravenosa continua, solos o en combinación con otro fármaco.</i>	71
Tabla 9 <i>Combinaciones de fármacos en perfusión más usadas</i>	71
Tabla 10 <i>Duración de la infusión de los fármacos más usados en perfusión intravenosa continua</i>	71
Tabla 11 <i>Fármacos usados en bolos intermitentes durante el periodo de estudio y número de bolos de cada fármaco.</i>	73
Tabla 12 <i>Porcentaje de uso de soluciones dulces orales en la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.</i>	74
Tabla 13 <i>Variables cualitativas asociadas al hecho de recibir alguna</i>	76

medicación sedante o analgésica. Análisis bivalente

Tabla 14	<i>Variables cuantitativas asociadas al hecho de recibir alguna medicación sedante o analgésica. Análisis bivalente</i>	77
Tabla 15	<i>Modelo multivariante de regresión logística, mediante ecuaciones de estimación generalizada, de factores asociados al uso de sedación o analgesia en neonatos.</i>	77
Tabla 16	<i>Número de valoraciones del dolor con escalas clínicas por paciente y día de estancia según las características de la unidad. Análisis bivalente</i>	84
Tabla 17	<i>Porcentaje de valoración del dolor con escalas clínicas según las características de la unidad. Análisis bivalente.</i>	84
Tabla 18	<i>. Variables del paciente asociadas a la valoración del dolor con escalas clínicas. Análisis bivalente.</i>	86
Tabla 19	<i>Fármacos usados específicamente para tratar o prevenir los síntomas de abstinencia (n=28). Algún neonato pudo ser tratado con más de un fármaco durante el período de estudio</i>	89
Tabla 20	<i>Porcentaje de uso de los principales fármacos sedantes y/o analgésicos por países en el grupo de pacientes con ventilación mecánica invasiva reclutados en el estudio Europain (n=2142). Fuente: material suplementario de la referencia 45.</i>	100
Tabla 21	<i>Características de los opiáceos más usados en cuidados intensivos.</i>	102
Tabla 22	<i>Esquema del contenido de la ficha técnica para fármacos analgésicos y sedantes en el periodo neonatal.</i>	110
Tabla 23	<i>Recomendaciones para la valoración del dolor en neonatología.</i>	117
Tabla 24	<i>Respuestas del recién nacido al dolor</i>	118
Tabla 25	<i>Características de las principales escalas para valoración del dolor usadas en periodo neonatal.</i>	119
Tabla 26	Escala CRIES	121
Tabla 27	Escala PIPP	121

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. Fisiología del dolor	29
1.2. Importancia del dolor en neonatología	35
1.2.1. Perspectiva histórica	35
1.2.2. Repercusión del dolor en edad neonatal	35
1.3. Fármacos sedantes y/o analgésicos en neonatología	39
1.4. Escalas de valoración del dolor en neonatología	45
1.5. Estado actual del manejo del dolor	47
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	49
3. MATERIAL Y MÉTODOS	51
3.1. Contexto	51
3.2. Población	51
3.3. Diseño	51
3.4. Unidades	51
3.5. Período de inclusión	52
3.6. Seguimiento	52
3.7. Criterios de inclusión y exclusión	53
3.8. Tamaño muestral	53
3.9. Recogida de datos	53
3.10. Control de calidad	53
3.11. Aspectos éticos	55
3.12. Análisis estadístico	56
4. RESULTADOS	59
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS UNIDADES	61
4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES	63
4.3. MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA SEDACIÓN Y LA ANALGESIA	67
4.3.1. Perspectiva general fármacos	67
4.3.2. Fármacos en perfusión	70

4.3.3. Fármacos en bolos	73
4.3.4. Relajantes musculares	73
4.3.5. Soluciones dulces orales	74
4.3.6. Factores asociados al tratamiento farmacológico	75
4.4. VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR	79
4.4.1. Frecuencia de valoración del dolor	79
4.4.2. Escalas clínicas	82
4.4.3. Factores asociados a la valoración del dolor	83
4.5. ABSTINENCIA A FÁRMACOS SEDANTES Y/O ANALGÉSICOS	89
4.5.1. Incidencia	89
4.5.2. Fármacos y escalas clínicas	89
5. DISCUSIÓN	91
5.1. Guías locales de tratamiento y valoración de dolor	93
5.2. Manejo farmacológico de la sedación y la analgesia	95
5.2.1. Frecuencia de uso de fármacos sedantes y/o analgésicos	95
5.2.2. Fármacos analgésicos	100
5.2.3. Fármacos sedantes	105
5.2.4. Uso <i>off-label</i> de fármacos sedantes y/o analgésicos	109
5.2.5. Soluciones dulces orales	111
5.2.6. Variabilidad entre unidades	112
5.2.7. Factores asociados a recibir fármacos sedantes y/o analgésicos	113
5.2.8. Abstinencia a fármacos sedantes y/o analgésicos	114
5.3. Valoración clínica del dolor	117
5.3.1. Métodos para evaluar el dolor en el neonato	117
5.3.2. Escalas clínicas	118
5.3.3. Frecuencia de uso de las escalas clínicas	122
5.3.4. Factores asociados a la valoración del dolor	125
5.4. Limitaciones	127
6. CONCLUSIONES	129
7. ANEXOS	131
7.1. Informe de aprobación Comité de ética asistencial	
7.2. Informe de aprobación Agencia Española del Medicamento	

- 7.3. Artículo original en Anales de Pediatría, Agosto 2015
- 7.4. Artículo original en Anales de Pediatría, 2016 (*In Press*)
- 7.5. Artículo original en The Lancet RM, Septiembre 2015 (formando parte de un estudio colaborativo a nivel europeo)
- 7.6. Editorial en Anales de Pediatría, Agosto 2015
- 7.7. Unidades participantes y colaboradores
- 7.8. Cuaderno de recogida de datos
- 7.9. Hoja de consentimiento informado
- 7.10. Hoja de información

1. INTRODUCCIÓN

Se ha definido el dolor como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño (1). Aunque esta definición no es aplicable completamente en período neonatal, nos proporciona dos conceptos de mucha importancia, por un lado la subjetividad asociada a la experiencia de dolor y por otro su íntima relación con mecanismos de lesión tisular y, por tanto, con la enfermedad y la asistencia sanitaria. El correcto tratamiento del dolor es hoy en día una prioridad y un importante parámetro de calidad de la asistencia médica (2). De hecho, además de la obligación ética y moral de aliviar el dolor, no hay duda de que la aplicación de fármacos analgésicos ha jugado un papel tremendamente importante en el desarrollo de la medicina moderna.

La neonatología (palabra compuesta del griego véo-, néo-, "nuevo"; del latín natus, "nacido" y del griego -λογία, -logía, "estudio" o "conocimiento") es una subespecialidad de la Pediatría que se dedica al cuidado del recién nacido, entendiendo como tal los primeros 28 días de vida. Los principales pacientes de la neonatología son los recién nacidos antes de la edad a término (prematuros), los pacientes con infecciones perinatales y los neonatos con malformaciones congénitas (principalmente cardíacas y de la vía digestiva). Un aspecto fundamental y casi único de la neonatología es su capacidad para influir en un organismo todavía en pleno desarrollo, lo cual es especialmente cierto en los neonatos nacidos grandes prematuros, que realizan el desarrollo madurativo de muchos órganos correspondiente al tercer trimestre fuera del útero materno, en las propias unidades neonatales.

A lo largo de la primera mitad del siglo XX las mejoras en los datos de mortalidad perinatal y neonatal estuvieron en relación principalmente a una mejor atención de la gestación y el proceso del parto. Posteriormente, sobretudo desde la década de los ochenta, el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) trajo

consigo la supervivencia de neonatos con patologías previamente consideradas incurables, y ha llevado las cifras de morbilidad y mortalidad neonatal a mínimos históricos en los países desarrollados. Como un efecto colateral, este cambio también ha conllevado un aumento de los procesos invasivos inherentes al tratamiento de neonatos críticamente enfermos, y muchos de estos procedimientos son agresiones potencialmente dolorosas. En esos años iniciales de la neonatología moderna se creía que los neonatos carecían de las vías fisiológicas necesarias para padecer dolor, lo que unido a su limitada capacidad de expresión y rechazo de los estímulos dolorosos, motivó un infratratamiento histórico del dolor en este grupo de edad. Hoy en día el adecuado tratamiento del dolor y el estrés es un aspecto fundamental de la neonatología y en especial de los cuidados intensivos neonatales.

La presente tesis doctoral pretende aportar conocimiento en un campo en continuo desarrollo y esencial en la asistencia médica del recién nacido: el manejo de la sedación y la analgesia.

1.1. FISIOLÓGÍA DEL DOLOR

El conocimiento de la fisiología del dolor no es solo un aspecto puramente conceptual o teórico, sino que también es importante desde un punto de vista clínico. Entre las clasificaciones de los distintos tipos de dolor, algunas de ellas tiene una base fundamentalmente clínica (dolor agudo y dolor crónico) pero otras se sustentan sobre una base fisiológica (dolor nociceptivo y dolor neuropático). Además, todos los fármacos analgésicos tienen su mecanismo de acción orientado a intervenir en alguno de los procesos fisiológicos del dolor, por lo que para su correcta comprensión es necesario un estudio en profundidad de los mecanismos que van desde el factor desencadenante a la percepción.

El dolor es, en esencia, un mecanismo de defensa del organismo ante estímulos potencialmente dañinos, por lo que el primer paso en la vía del dolor suele ser un estímulo nocivo. De forma esquemática, los procesos fisiológicos del dolor son cuatro:

- Transducción
- Transmisión
- Modulación
- Percepción

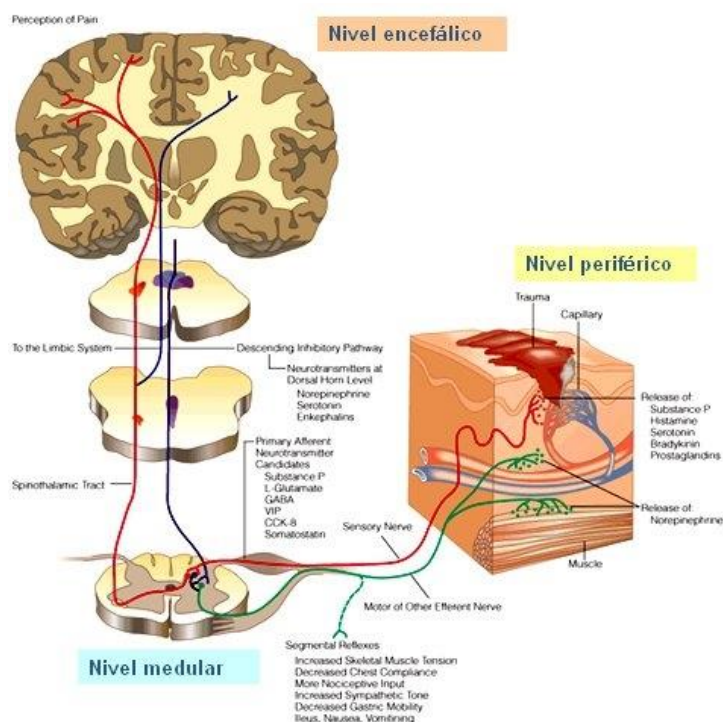


Figura 1. Esquema que representa la fisiología del dolor, desde el estímulo periférico hasta la percepción a nivel cortical.

El estudio de la fisiología, y fisiopatología, del dolor puede afrontarse desde un punto de vista neuroanatómico o desde un punto de vista neuroquímico. En los siguientes párrafos intentaremos hacer una descripción de la fisiología del dolor desde ambas perspectivas.

RECEPTORES DEL DOLOR. TRANSDUCCIÓN

Los receptores del dolor son terminales nerviosas libres que se encuentran en la piel y otros tejidos. Estos receptores son estimulados por tres tipos de mecanismos excitatorios: mecánicos, térmicos y químicos. Una característica diferencial de los receptores del dolor con respecto a otros tipos de receptores sensitivos es su falta de adaptación, es decir, que no modifican su umbral a pesar de que el estímulo persista en el tiempo. Esta característica constituye un eficaz mecanismo de defensa porque gracias a ella el paciente se mantiene siempre informado de que el estímulo lesivo causante de dolor sigue actuando.

El proceso del dolor se inicia con la activación y sensibilización periférica, y aquí es donde tiene lugar la transducción, por la cual un estímulo nociceptivo se transforma en un impulso eléctrico (potencial de acción). Estos nociceptores, además de desencadenar la señal nerviosa, liberan mediadores como la sustancia P, que producen respuestas locales: vasodilatación, extravasación de plasma, desgranulación de mastocitos, así como producción y liberación de otros mediadores inflamatorios.

TRANSMISIÓN DEL DOLOR

La fibra nerviosa estimulada periféricamente, o primera neurona, inicia un impulso nervioso que es conducido hasta la segunda neurona localizada en el asta dorsal de la médula y desde aquí son transmitidos al sistema nervioso central a través de un doble sistema de fibras nerviosas periféricas, rápidas y lentas. Todos los nervios periféricos pueden ser clasificados en grupos según su diámetro, su velocidad de conducción y su mielinización. Así, en el ser humano disponemos de fibras A, B y C, y a su vez las tipo A se dividen en A α , A β y A δ . Las implicadas en la transmisión del dolor son las fibras de

tipo A δ y C. Las fibras pequeñas tipo A δ son fibras mielínicas que transmiten estímulos dolorosos predominantemente mecánicos a velocidades que varían entre 6 y 30 m/seg, es decir de forma rápida o aguda. En cambio el dolor lento, habitualmente crónico, se transmite por fibras tipo C amielínicas, también llamadas polimodales, a velocidades que oscilan entre 0.5 a 2 m/seg. Frecuentemente un mismo estímulo doloroso es transmitido por este doble sistema, de forma que hay un dolor rápido agudo que alerta al individuo de la existencia de un factor lesivo y provoca su reacción, y un dolor lento más prolongado que induce respuestas más mantenidas.

Tanto las fibras nerviosas aferentes lentas como las rápidas penetran en la médula espinal por las raíces dorsales terminando en la sustancia gris del asta posterior medular. La sustancia gris está diferenciada en diez láminas o capas (capas de Rexed). Las fibras A δ cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V, y las fibras tipo C terminan en la lámina II (sustancia gelatinosa), y en menor proporción en la lámina I y III. Las fibras procedentes de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, y los nociceptores viscerales de tipo C, en las láminas I, V, y X. Los campos receptivos de las astas dorsales son más grandes en el neonato que en el adulto o el niño, y además son más excitables, lo cual resulta en una reducida discriminación espacial y un aumento del estímulo a la tercera neurona (neuronas talámicas y motoras) (3) .

También a este nivel hay un doble sistema de transmisión de la señal del dolor en su camino hacia el encéfalo. Las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos: el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal, y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque también existen fibras que ascienden homolateralmente. Los fascículos o haces ascendentes mejor definidos anatómicamente son: el espinotalámico, el espinoreticular y el espinomesencefálico.

MODULACIÓN

Además de estos circuitos de transmisión ascendente del dolor, existen otros circuitos neuronales que intervienen en la modulación del dolor y que están implicados en sus factores afectivos y emocionales. Las estructuras de estos circuitos moduladores poseen receptores sensibles a los opioides endógenos (encefalinas, endorfinas) y exógenos. A diferentes niveles de la transmisión del dolor los neurotransmisores y sus receptores amplifican o atenúan la señal. A nivel del asta posterior de la médula hay sinapsis entre la primera y la segunda neurona, mediante la liberación de los neurotransmisores y neuromoduladores. Estas sustancias son producidas por el soma de las células del ganglio raquídeo, transportados y almacenados en vesículas y liberados al espacio sináptico para activar los receptores de la segunda neurona y así transmitir la información nociceptiva. Existen diversos neurotransmisores y algunos de los cuales se encuentran simultáneamente en una misma fibra como cotransmisores. En vías descendentes, desde el cerebro a la médula espinal, existen también neurotransmisores inhibitorios que son capaces de modular la transmisión al córtex e inhibir las respuestas al dolor.

Los neurotransmisores presentes en la médula espinal se pueden clasificar en:

- Péptidos opioides endógenos.
- Péptidos no opioides endógenos.
- Sistema monoaminérgico.
- Sistema inhibitorio del GABA.
- Aminoácidos excitatorios.

A la hora de abordar el dolor en neonatología hay que tener en cuenta que los mecanismos excitatorios alcanzan antes la madurez que los mecanismos inhibitorios, de tal forma que a menor edad gestacional habrá una mayor sensibilidad (mayor excitabilidad) a los estímulos dolorosos, independientemente de la capacidad para expresar respuestas complejas a tales estímulos.

PERCEPCIÓN

Las neuronas medulares transportan la señal al tálamo contralateral, desde donde es conducida a la corteza frontal y a la somatosensitiva, en donde se produce la percepción consciente y localización del dolor. Estas conexiones tálamo-corticales se empiezan a establecer desde la semana 24 de gestación, pero no se desarrollan completamente hasta la edad a término (4). Estudios recientes, sin embargo, demuestran que el dolor agudo activa el córtex sensorial incluso en los neonatos grandes prematuros (5).

Es importante conocer que, como se ha dicho anteriormente, no todas las fibras llegan hasta el tálamo y de ahí a la corteza, sino que existen terminaciones en regiones inferiores al encéfalo que son importantes en el padecimiento y en la distinción de los distintos tipos de dolor. En estudios animales se ha observado que la sección por encima del mesencéfalo no se acompaña de la ausencia signos evidentes de sufrimiento ante estímulos lesivos (5).

1.2 IMPORTANCIA DEL DOLOR EN NEONATOLOGÍA

1.2.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Durante muchos años el dolor fue infravalorado e infratratado en el recién nacido y el lactante. Las principales razones que llevaban a no tratar con fármacos analgésicos y/o sedantes a los neonatos se pueden resumir en cuatro **creencias erróneas**:

- Los neonatos tienen un sistema nervioso central inmaduro con fibras no mielinizadas y por tanto incapaces de transmitir dolor
- Los neonatos no tienen memoria del dolor
- El dolor no puede ser evaluado correctamente en edad preverbal
- Los fármacos analgésicos y/o sedantes tienen más perjuicios que beneficios.

Todas estas creencias han ido siendo desmentidas en las últimas décadas por distintos estudios de investigación y por la propia experiencia clínica. En los años 80, coincidiendo con el desarrollo de la neonatología moderna y los cuidados intensivos neonatales, los pioneros en el estudio del dolor en el feto y el recién nacido, especialmente KJS Anand y colaboradores, alertaron de los efectos perjudiciales del dolor no tratado en período neonatal (6). Sucesivos estudios demostraron que el ser humano dispone de los mecanismos fisiológicos necesarios para padecer dolor desde la semana 24 de gestación y que el dolor no tratado tiene repercusiones a corto y a largo plazo (4,6).

1.2.2. REPERCUSIÓN DEL DOLOR EN EDAD NEONATAL

La Academia Americana de Pediatría (AAP) viene publicando desde el año 1987 distintas recomendaciones al respecto del manejo del dolor en el neonato. En las más recientes, las del año 2006 y las del 2016 se cita específicamente que el dolor no tratado aumenta la morbilidad y altera las ulteriores respuestas al dolor (1)(7) . Dejando a un lado aspectos éticos o emocionales que ya en sí mismos justificarían un adecuado tratamiento del dolor a cualquier edad, hoy en día no existen dudas de la repercusión del dolor neonatal a tres niveles:

Sedación y analgesia en neonatología

- En los resultados a corto plazo
- En los resultados a largo plazo
- En la posterior percepción y procesamiento del dolor.

Desde una perspectiva teórica, se sabe que las hormonas de estrés liberadas en respuesta a estímulos dolorosos pueden exacerbar el daño tisular e impedir una adecuada curación, pero no fue hasta finales de los años ochenta cuando el grupo de Anand et al fueron los primeros en demostrar que la evolución de la cirugía cardíaca en neonatos mejoraba sensiblemente si se añadía un opiáceo a la anestesia tradicional, consistente únicamente en un relajante muscular y óxido nitroso. Esta constatación dio como resultado tanto una concienciación sobre la necesidad de tratar y prevenir el dolor en neonatos para evitar complicaciones médicas, como la aparición de un gran número de estudios sobre el dolor neonatal en los siguientes años. Más recientemente, estudios de experimentación animal y estudios clínicos con pacientes reales han concluido que el dolor en edad neonatal, sobre un cerebro en desarrollo, tiene consecuencias que no se observan a otras edades (1,8,9). Hoy en día sabemos que el dolor no tratado en período neonatal aumenta la incidencia de daño cerebral en el neonato prematuro, especialmente la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular (10), y que un adecuado tratamiento del dolor se asocia a una menor estancia hospitalaria y a unos mejores resultados (11) . En estos recién nacidos grandes prematuros, además, se suele producir un fenómeno de doble golpe (*double hit*) en el que son precisamente los recién nacidos más vulnerables los que reciben un mayor número de agresiones dolorosas (1). El número de estos procedimientos se asocia a retrasos del crecimiento postnatal, a un neurodesarrollo temprano pobre, a un peor desarrollo motor y cognitivo al año de vida, a alteraciones de los ritmos corticales y menor coeficiente intelectual en edad escolar (11–13).

Por otra parte, diferentes estudios demuestran que experiencias dolorosas en edad temprana son, al menos, uno de los factores implicados en el umbral del dolor a edades posteriores (14–16). El primer estudio que demostró claramente que dolor neonatal no tratado generaba efectos a largo plazo en la percepción y procesamiento del dolor incluyó a 87 niños, y mostró que aquellos que habían sido circuncidados en

los primeros 5 días de vida sin analgesia (n=26) manifestaban más dolor al ser vacunados entre cuatro y seis meses después (14). Posteriormente, en el año 2002, se publicó un estudio de cohortes prospectivo que demostraba que los neonatos que habían sido sometidos a pinchazos con aguja en periodo neonatal inmediato mostraban respuestas anticipatorias y más intensas al dolor de una venupunción posterior que los neonatos del grupo control (15).

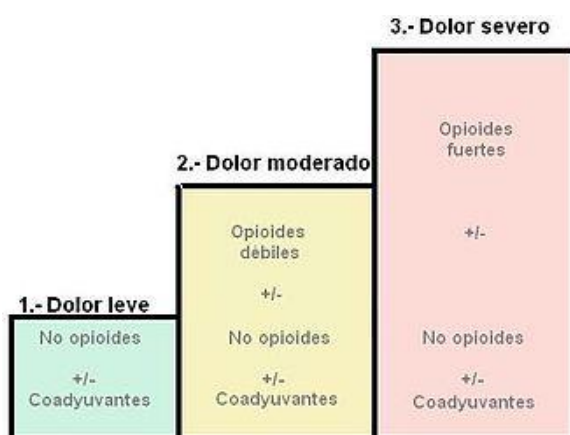
1.3. FÁRMACOS SEDANTES Y/O ANALGÉSICOS EN NEONATOLOGÍA

Los dos grupos principales de fármacos analgésicos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opiáceos. Dentro de los AINEs, el paracetamol es habitualmente estudiado por separado por su diferente mecanismo de acción, que le confiere algunas propiedades farmacológicas peculiares y que hace que no tenga actividad antiinflamatoria pero sí analgésica y antipirética.

Tanto los AINEs propiamente dichos, principalmente aspirina e ibuprofeno, como el paracetamol son fármacos de uso muy extendido como tratamiento del dolor de intensidad leve-moderada y conforman lo que se ha denominado primer escalón de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta escalera o escala analgésica es una expresión original (en inglés 'WHO's Pain Ladder' & 'WHO's Pain Relief Ladder') acuñada en el año 1984 en Ginebra y publicada en 1986 por OMS para describir un método o protocolo de tratamiento y control del dolor en el cáncer(17). Aunque en principio el objetivo fundamental de la OMS era su difusión a los países del tercer mundo, su uso se ha extendido por todos los países y se considera un principio general para el tratamiento de todos los tipos de dolor. Se basa en la administración gradual de fármacos analgésicos asociada a la evolución e incremento del dolor que deben conseguir que el enfermo esté libre de dolor. La estructura básica de la escalera de tres escalones es la siguiente:

- Escalón primero o inferior (dolor leve): No opioides +/- coadyuvantes
- Escalón segundo o intermedio (dolor moderado): Opioides débiles +/- No opioides +/- coadyuvantes
- Escalón tercero o superior (dolor severo): Opioides fuertes +/- No opioides +/- coadyuvantes

Figura 2. Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud



Hoy en día esta escalera tiene importantes limitaciones, y se ha puesto en duda su vigencia y su soporte con evidencia científica. Desde luego, no es aplicable directamente en el ámbito de la neonatología. Sin embargo no hay duda de que ha supuesto un gran avance a nivel educativo en el manejo del dolor a cualquier edad y en cualquier situación clínica.

Los opiáceos son los fármacos analgésicos por excelencia, y son con mucho los fármacos analgésicos más usados en cuidados intensivos a todas las edades, en los cuidados postoperatorios y en el dolor moderado-grave. Suelen ser considerados como analgésicos puros, aunque en neonatos y lactantes tienen cierto efecto sedante. Dentro de este grupo la morfina es el fármaco de referencia, aunque en algunas situaciones clínicas ha sido desplazada por opioides sintéticos como el fentanilo y el remifentanilo.

Los sedantes son fármacos con acción depresora del SNC, lo que se traduce en una disminución del nivel de conciencia y ansiolisis. Aunque algún sedante puede poseer algún efecto analgésico no deben ser tratados como fármacos para tratar el dolor, y algunos incluso pueden aumentar la percepción dolorosa. El tipo y la profundidad de la sedación varía desde la sedación consciente o ansiolisis hasta la sedación profunda o hipnosis. En la ansiolisis se deprime mínimamente la conciencia de forma controlada, preservando la permeabilidad de la vía aérea y la respuesta a la estimulación física o verbal.

Los fármacos sedantes por excelencia son las benzodiazepinas, que además de su efecto sedante tienen acción hipnótica, miorelajante, anticomitial y amnésica. Las distintas benzodiazepinas son farmacológicamente parecidas entre sí, aunque algunas propiedades farmacocinéticas y de biodisponibilidad han hecho que las indicaciones de unas y otras sean distintas o que algún fármaco sea especialmente indicado para una determinada situación. En los cuidados intensivos, para la sedación asociada a procedimientos y para garantizar la confortabilidad se usa especialmente el midazolam, a pesar de que recientemente se ha alertado sobre sus riesgos en periodo neonatal y específicamente en la población de neonatos prematuros (18).

En las tablas 1 y 2 se detallan los principales fármacos analgésicos y sedantes que se usan en cuidados intensivos neonatales. Es de destacar que muchos de estos fármacos no están específicamente aprobados en la ficha técnica para su uso en recién nacidos, de forma que su utilización es *off-label*, con las implicaciones a nivel clínico e incluso legal que puede tener esta práctica cuando se realiza de forma rutinaria (19).

Tabla 1. Fármacos analgésicos de uso potencial en cuidados intensivos neonatales

FÁRMACOS ANALGÉSICOS EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES				
Fármaco	Dosis intermitente	Dosis perfusión iv	Presentación	Observaciones
Paracetamol	15 mg/Kg cada 6-8 horas iv vo Neonatos 7.5-10 mg/Kg iv vo		Gotas 100 mg/ml Comp 160, 250, 650, 1000 mg Sobr 1000 mg Supo 150, 250, 300, 500 Vial 100 ml (10 mg/ml)	Contraindicado en disfunción hepática
Ibuprofeno	4-10 mg/Kg vo cada 6-8 horas		Comp / Sobr 200, 400, 600 mg Soluc 100 mg/5 ml Soluc 200 mg/5 ml	Contraindicado en disfunción renal o hepática y en coagulopatía
Metamizol	20-40 mg/Kg cada 6-8 horas		Cáps / Sobr 500, 1000 mg	Pocos estudios

	iv, im, vo (máx 2 gr/dosis)		Amp 2 g/5 ml	
Cloruro Mórfico	0.1 mg/Kg iv im sc	10-50 mcg/Kg/h	Vial 1mg/ml 10 mg/ml 20 mg/ml	Ojo en inestabilidad hemodinámica
Fentanilo	0,5-2 mcg/Kg iv 2-4 mcg/Kg sublingual o intranasal	1-5 mcg/Kg/h	Amp 150 mcg/3 ml	Rigidez torácica en bolo iv rápido
Remifentanilo	1-3 mcg/Kg iv 2-4 mcg/Kg sublingual o intranasal	0.05-1 mcg/Kg/min	Vial 1 mg/3 ml 2 mg/5 ml 5 mg/10 ml	Ideal para procedimientos de corta duración Vida media 5 minutos
Ketamina	0.5-1 mg/Kg iv	1-2 mg/Kg/h	Amp 50 mg/ml	Asociar benzodicepina Contraindicado en HTIC Broncorrea y sialorrea

Tabla 2. Principales fármacos sedantes de uso potencial en cuidados intensivos neonatales.

SEDANTES EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES			
FARMACO	DOSIFICACIÓN	PRESENTACIÓN	COMENTARIOS
Midazolam	Bolo IV: 0,1-0,2 mg/kg. Neonatos: 0,05 mg/kg. (Máx.:10mg/dosis) Perfusión: 0,1-0,8 mg/kg/min Oral-Sublingual-Nasal: 0,2-0,7 mg/kg/dosis	Comp 7,5mg Amp 3ml=15mg 5ml=5mg 5ml=25mg 10ml=50mg	Dudas sobre su influencia en el neurodesarrollo
Lorazepam	IV: Sedación/Crisis convulsiva: 0,02-0,2mg/kg/dosis(en 2min) (Máx. 4mg) Oral: Insomnio: 1-2mg/dosis.	Amp 1ml=4mg Comp: 1y 5mg	Ideal como ansiolítico vo
Diazepam	Sedación: -IV: 0,04-0,3 mg/kg. -Oral.:0,1-0,3 mg/kg	Amp 10mg Comp 2,5,10 y 25 mg. Gotas 1ml=2mg	

	Crisis convulsiva: -IV: 0,2-0,5mg/kg. Máximo 5 mg/dosis en <7años y 10mg/dosis en >7 años		
Propofol	Sedación: 0,5-1mg/kg /dosis. Perfusion: 1-4mg/kg/h. Anestesia/Convulsiones: 2-3mg/kg/dosis	Vial 50 ml 1% (10mg/ml) Vial 50 ml 2% (20mg/ml)	No usar más de 48 horas
Tiopental	Bolo IV: Neonatos 3-4 mg/kg, Lactantes 4-8 mg/kg, Niños 3-6 mg/kg. Infusión continua: 1-7 mg/kg/h (en hipertensión intracraneal se aconseja bolo previo de 1-10 mg/kg)	Vial de 0,5 y 1g.	Puede producir broncoespasmo y laringoespasmo
Fenobarbital	Crisis convulsiva: Bolo:15-20mg/kg. Repetir 5-10mg/kg cada 20min si no cede. Mantenimiento:2-8mg/kg/día (cada 12-24h) Sedación: 2-3mg/kg/dosis (cada 8h)	Amp 1ml=200mg Comp 15,50 y 100mg Gotas 1ml=30gotas=126mg	Amplia experiencia en neonatología
Hidrato de Cloral	Oral-rectal: 25-100 mg/kg. Se puede repetir la mitad de la dosis a los 30 min. Máximo:1 g/dosis, 2g/24h (neonatos 75 mg/kg)	Solución oral al 10% Enema solución al 2%.	Ideal para procedimientos cortos, ambulatorios y sin acceso vascular
Etomidato	Bolo IV: 0,2-0,6 mg/kg Rectal: 0,6 mg/kg.	Amp 10ml=20mg.	
Clonidina	Analgesia: VO:2-4mcg/kg/4-6h IV:0,3mcg/kg/h Abstinencia: VO: 1-4mcg/kg/8h	Comp 10mg Amp 1ml=0,150mg.	Ojo hipotension y bradicardia

1.4. ESCALAS DE VALORACIÓN DEL DOLOR EN NEONATOLOGÍA

El auto-reporte es a otras edades el patrón oro para el diagnóstico de dolor. Incluso se han propuesto definiciones de dolor tan sencillas como “dolor es todo aquello que una persona expresa como tal”. Sin embargo, en edad preverbal este auto-reporte no resulta posible. En pacientes escolares o preescolares en ocasiones es posible usar escalas colorimétricas o con ayuda de dibujos como sustitutos del auto-reporte, sin embargo en neonatología tampoco esos métodos resultan factibles. Para intentar solventar esta importante limitación y así poder identificar correctamente la presencia e intensidad del dolor, así como la eficacia de las medidas analgésicas, se han desarrollado distintas escalas clínicas. Estas escalas incluyen una combinación variable de distintos indicadores de dolor, principalmente conductuales (llanto, gestos faciales...) y fisiológicos (cambios en la frecuencia cardíaca o la tensión arterial). Otorgándole un determinado valor a cada uno de estos indicadores se obtiene un valor numérico que es usado para detectar la presencia de dolor y en ocasiones también su intensidad. Existen múltiples escalas publicadas, pero todavía no existe una escala ideal que pueda ser recomendada ampliamente y para las distintas situaciones clínicas(20). De hecho, la mayoría de las escalas tan solo están validadas para el dolor agudo asociado a procedimientos y son muy pocas las aplicables en el dolor crónico o prolongado.

El uso de escalas está ampliamente recomendado desde hace años, pero los estudios de práctica clínica en neonatología invariablemente han indicado una utilización por debajo de la deseable (21,22), lo cual tiene implicaciones directas sobre el manejo farmacológico del dolor y la analgesia.

1.5. ESTADO ACTUAL DEL MANEJO DEL DOLOR

En el año 2001 el congreso de los Estados Unidos declaró que los siguientes años serían la “década del dolor”, lo cual trajo consigo un importante aumento de los recursos destinados a investigar el dolor, también en edad neonatal. Especialmente en los últimos años ha surgido un creciente interés de la comunidad científica por el estudio del dolor en el recién nacido, pero todavía estamos lejos de alcanzar un estado ideal a nivel de la práctica clínica, lo cual parece estar debido a varios factores:

- Muchos de los fármacos analgésicos y sedantes de los que disponemos actualmente no han sido aprobados ni estudiados específicamente en población neonatal (7). Además, existen dudas sobre su repercusión en el neurodesarrollo de un cerebro inmaduro y sobre su influencia en los resultados a corto y largo plazo (2,23,24).
- Por otro lado, el avance en los cuidados intensivos neonatales conlleva un aumento significativo de los procedimientos potencialmente dolorosos asociados a la asistencia médica. Se ha descrito que un neonato ingresado en cuidados intensivos recibe hasta 75 procedimientos dolorosos durante su ingreso y que muchos de ellos no se acompañan de las medidas analgésicas adecuadas (25).
- La valoración del dolor es todavía difícil en el neonato. Aunque en un intento de objetivar y cuantificar la presencia de dolor se han desarrollado muchas escalas clínicas, todavía no existe una escala ideal o ampliamente difundida que pueda ser considerada el patrón oro (24,26,27).
- La propia definición del dolor expresada por organismos internacionales no es completamente aplicable en edad neonatal y aún no disponemos de una definición de consenso en este grupo de edad (11,28).

A pesar de estas limitaciones, existen suficientes recomendaciones internacionales (1,28)(7) al respecto del manejo del dolor en el recién nacido que señalan los puntos fundamentales en los que debemos empezar a trabajar:

1. Reducción al mínimo de los procedimientos potencialmente dolorosos
2. Aplicación de medidas analgésicas no farmacológicas
3. Aplicación de medidas analgésicas farmacológicas
4. Valoración del dolor con escalas clínicas validadas
5. Elaboración de protocolos de manejo del dolor en el recién nacido

El presente trabajo pretende aportar conocimiento sobre el estado actual de los puntos 3, 4 y 5 en nuestro país. En España no disponemos de recomendaciones nacionales específicas al respecto del dolor en el recién nacido, aunque una visión general del tema puede ser encontrada en los protocolos de la Sociedad Española de Neonatología y de la Asociación Española de Pediatría (29). Tampoco disponemos de estudios sobre las prácticas de sedación, analgesia y valoración del dolor que actualmente se usan en las unidades neonatales de nuestro país.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como se ha explicado anteriormente, dos puntos fundamentales del manejo del dolor en neonatología son el tratamiento farmacológico y la valoración clínica del dolor.

Actualmente disponemos de una amplia variedad de recursos para el manejo de la sedación y/o analgesia (S/A), que incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas, pero en la práctica muchas pautas se llevan a cabo en función de consensos de expertos, protocolos locales, o incluso preferencias personales. En un intento de determinar la práctica clínica habitual en cuanto al manejo del dolor en unidades neonatales, en los últimos años se han publicado encuestas en diferentes países: Francia (30), Canadá (31), Reino Unido (32)(33), Australia (34)(35), Italia (22), Estados Unidos (36), Alemania, Austria y Suiza (21)(37) y Suecia (38). Hasta donde conocemos, en España no existen actualmente datos sobre cómo se maneja la S/A en recién nacidos que permitan un análisis crítico y que constituyan un primer paso para la elaboración de guías de práctica clínica.

Siguiendo la secuencia lógica de que el diagnóstico debe preceder al tratamiento, toda medida analgésica debería ir precedida o acompañada de una valoración de su necesidad y de su eficacia. Sin embargo, el auto-reporte verbal, que constituye el patrón de oro de la valoración del dolor a partir de la edad escolar, es por razones obvias imposible en el neonato. En un intento de objetivar la presencia o ausencia de dolor y de medir su intensidad, se han diseñado escalas clínicas que combinan una serie de parámetros fisiológicos y conductuales. Aunque hay varias revisiones recientes al respecto (26,39–41), los estudios específicos sobre la frecuencia y el tipo de valoración del dolor en la práctica clínica en neonatología son escasos. La mayoría de los estudios que estiman el uso de escalas clínicas son estudios tipo encuesta en los que se pregunta a las unidades sobre sus pautas generales al respecto del manejo del dolor (30)(34)(22). Ninguno de estos estudios se ha llevado a cabo específicamente en una muestra de neonatos españoles.

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar las prácticas clínicas actuales en relación al uso de fármacos sedantes y analgésicos para los neonatos en España, en base a los siguientes criterios:

- La proporción de recién nacidos con y sin asistencia respiratoria que reciben S/A,
- Los medicamentos que son utilizados, el modo en el que se administran y la duración del tratamiento,
- Similitudes y diferencias en las prácticas de S/A entre las unidades neonatales españolas.

2. Determinar las prácticas clínicas actuales en relación a la valoración clínica del dolor en base a los siguientes criterios:

- La proporción de recién nacidos que reciben valoración del dolor con una escala clínica,
- Las escalas que son utilizadas y el número de veces que se utilizan,
- Similitudes y diferencias en el uso de escalas clínicas entre las unidades neonatales españolas

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar los factores asociados al uso de fármacos sedantes o analgésicos.
- Determinar los factores asociados al uso de escalas clínicas de valoración del dolor y al número de valoraciones.
- Determinar la proporción de unidades neonatales que han desarrollado e implementado directrices locales por escrito para proporcionar S/A en recién nacidos.
- Determinar las prácticas para evaluar, tratar y prevenir el síndrome de abstinencia.
- Identificar potenciales áreas de mejora en las prácticas de manejo del dolor en las unidades neonatales españolas

3. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Contexto:** El estudio se llevó a cabo en el contexto de un proyecto internacional de estudio del manejo del dolor en el recién nacido denominado Proyecto NeoOpioid, en concreto de una rama de este proyecto denominada Europain Survey. NeoOpioid, que es el acrónimo de *No pain during infancy by adapting off-patent medicines*, está coordinado desde el Karolinska Institutet en Suecia y amparado en el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea con la beca número 223767. El estudio Europain se lleva a cabo en el paquete de trabajo número 5, titulado *European survey of sedation and analgesia practices for ventilated newborn infants*.

- **Población de referencia:** neonatos ingresados en cuidados intensivos

- **Población de estudio:** neonatos ingresados en las unidades participantes durante el período de estudio

- **Diseño:** El estudio es de tipo observacional, longitudinal y prospectivo.

- **Selección de las unidades:** Al no conocer la existencia de un listado oficial de unidades neonatales en el país ni de una clasificación por niveles asistenciales, se solicitó a la Sociedad Española de Neonatología en el año 2012 un listado de las UCIN de la red sanitaria pública española. Se invitó a participar vía correo electrónico a 34 unidades que prestaban asistencia intensiva integral, que incluía todos los modos de ventilación mecánica invasiva. Dos unidades declinaron la invitación, no se obtuvo respuesta de una, y otra abandonó el estudio una vez comenzado. Finalmente participaron 30 unidades neonatales distribuidas por todo el país (anexo 7, figuras 3 y 4).

Figura 3. Diagrama de flujo ("flow-chart") de las unidades invitadas a participar en el estudio

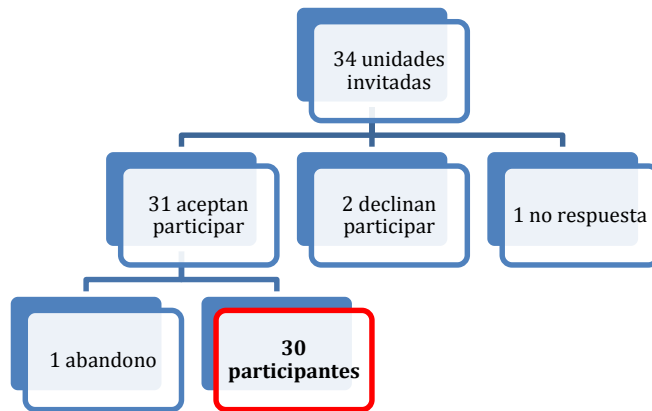


Figura 4. Localización geográfica de las 30 unidades participantes en el estudio



- **Período de inclusión:** La duración del período de inclusión fue de un mes (Noviembre de 2012).

- **Seguimiento:** La duración de la recogida de datos para cada recién nacido incluido fue de 28 días o hasta que el paciente salió de la unidad (alta, traslado a otro hospital o éxitus), independientemente de la edad gestacional o la edad al ingreso.

- **Criterios de inclusión:** En cada una de las unidades participantes se incluyeron todos los recién nacidos que ingresaron durante un mes (Noviembre 2012) hasta una edad corregida de 44 semanas y cuyos tutor/es legal/es firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Se registró una hoja con los pacientes que cumplían los criterios de inclusión (*patient log*), independientemente de si finalmente eran incluidos en el estudio o no.

- **Criterios de exclusión:** El único criterio de exclusión fue el rechazo o la revocación del consentimiento informado para participar por parte de el/los tutor/es legal/es.

- **Justificación del tamaño muestral:** Se reclutaron 468 pacientes. Este tamaño muestral aporta una precisión de 4.5% con un nivel de confianza de 95% para una proporción esperada de 50% en base al objetivo principal.

- **Recogida de datos:** De cada neonato se recogieron datos demográficos, de los modos de asistencia respiratoria, uso de sedantes, analgésicos o relajantes musculares, del uso de escalas del dolor y del manejo de la abstinencia de drogas. Los datos se recogieron en formularios individuales vía internet, que pueden ser consultados en la página www.europainsurvey.eu. Una versión impresa y resumida de este formulario puede ser consultada en el anexo 8. Los coordinadores de las unidades proporcionaron además datos de los protocolos locales sobre S/A, así como de las estadísticas generales de la unidad. La fuente de información para los datos de los pacientes fue la historia clínica.

No hubo modificaciones de los protocolos de cada unidad por el hecho de participar en el estudio.

- **Control de calidad:** el control de calidad se realizó como una auto-auditoría en cada hospital participante por una persona distinta a la que había introducido los datos. Se llevó a cabo inicialmente en el 10% de los neonatos incluidos (con un mínimo de 5), seleccionados de forma aleatoria por parte de la coordinación internacional del

proyecto Europain. Si se detectaban más de un 1% de errores, es decir, datos distintos en más de un 1% de las variables, se revisaba otro 10% de los neonatos reclutados, y si de nuevo excedía el 1% de errores, se revisaban todas las historias. Además, las casillas de los formularios online detectaban de forma automática valores “imposibles” o extremos de las variables y obligaban a su corrección.

- **Variables:** Se estudiaron características de la unidad neonatal, variables demográficas, datos del ingreso hospitalario, de los modos de asistencia respiratoria, de los tipos de fármacos sedantes y analgésicos, de los modos de administración de los fármacos sedantes y analgésicos, de la abstinencia, de la evaluación del dolor y datos de seguimiento en los primeros 28 días de ingreso en cuidados intensivos: mortalidad, días de ingreso, duración de la asistencia respiratoria invasiva.

- Variables demográficas: Centro hospitalario, sexo, fecha de nacimiento, hora de nacimiento, edad al ingreso en la unidad, tipo de parto, edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar minuto 1, Apgar minuto 5

- Variables de la unidad: guías locales para el manejo del dolor y analgesia, guías locales para la valoración del dolor, número de camas, número de ingresos médicos anuales, número de ingresos quirúrgicos anuales, número de adjuntos en la unidad, número de residentes, número de enfermeras, número de supervisoras de enfermería, existencia de un líder del manejo del dolor, existencia de un equipo de manejo del dolor.

- Variables del ingreso: nacimiento en el mismo hospital, día de ingreso, hora de ingreso, intubado o no al ingreso, diagnóstico, fecha de alta, hora de alta, estado al alta, número de días de hospitalización, CRIB score al ingreso

- Variables de la asistencia respiratoria: modos de respiración (ventilación mecánica, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia, ventilación no invasiva, ECMO, respiración espontánea), fecha de inicio y hora de inicio de cada modo, fecha de fin y hora de fin de cada modo (duración de cada modo de respiración), duración total de la ventilación mecánica

- Variables de los fármacos sedantes y analgésicos en perfusión: morfina, fentanilo, midazolam, relajante muscular, otros, duración de cada perfusión

- Variables de los fármacos sedantes y analgésicos en bolos: morfina, fentanilo, midazolam, relajante muscular, glucosa oral, sacarosa oral, paracetamol, otros, número de bolos de cada fármaco
- Variables de los modos de administración de fármacos sedantes y analgésicos: total (bolos y/o perfusión), total (bolos y perfusión), solo bolos, solo perfusión
- Variables de la abstinencia: fármacos opiáceos o benzodiazepinas en la madre, suspensión gradual de los opiáceos, escala para evaluar la abstinencia, medicación para tratar la abstinencia (metadona, morfina, elixir paregórico, tintura de opio, fenobarbital, diazepam, lorazepam, clonidina, clorpromazina), diagnóstico de síndrome de abstinencia
- Variables de las herramientas de evaluación del dolor: herramientas de evaluación del dolor continuas, número de veces que se evalúa durante el período de estudio

- **Aspectos éticos:** se obtuvo la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (anexo 2) y del Comité de Ética de Investigación Clínica de referencia (anexo 1), además de los comités locales que así lo requirieron. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres y/o tutores legales de todos los neonatos incluidos (anexos 9 y 10). Se estableció como criterio de exclusión del estudio la renuncia o revocación del consentimiento informado evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica en el momento de su aprobación.

Cada sujeto del estudio se trató siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica. El acceso a la historia clínica se realizó de acuerdo con la legislación vigente y en concreto la Ley 41/2002 básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 3/2005, de modificación de la Ley 3/2001 reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes y el Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica. Además se garantizó el cumplimiento de la Ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal.

- **Análisis de datos:** Se realizó un análisis descriptivo de las características tanto de las unidades participantes como de los pacientes incluidos en el estudio y su manejo, indicando estimaciones por intervalo de los hallazgos principales.

Se analizaron las variables asociadas al uso de sedación y analgesia en neonatos, utilizando el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y el test de Mann-Whitney, calculando los valores de odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. De igual forma, se analizaron las variables asociadas a la valoración del dolor con una escala clínica (sí o no) y al número de valoraciones del dolor por paciente y día de estancia en aquellos neonatos en los que sí se usó una escala.

Para determinar las variables asociadas de forma independiente al uso de sedación y analgesia, se ajustó un modelo multivariante de regresión logística. Dado que cada unidad incluyó un número variable de neonatos, se recurrió para su ajuste a modelos de ecuaciones de estimación generalizada (42,43). Este enfoque tiene en cuenta la dependencia que puede existir entre los datos de neonatos ingresados en una misma unidad, y permite evitar los sesgos asociados a las técnicas clásicas cuando la hipótesis de independencia no se puede mantener. Se siguió una estrategia de modelización hacia delante, introduciendo en el modelo todas aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron un valor de $p < 0,2$. El criterio para permanecer en el modelo multivariante fue una $p < 0,1$.

Para el análisis multivariante se clasificaron las unidades según número de ingresos anuales (mayor o menor de 250) y según el número de ingresos quirúrgicos anuales (mayor o menor de 25). Se clasificó igualmente a los pacientes según una puntuación de CRIB superior a 3 e inferior o igual a 3.

Para determinar las variables asociadas de forma independiente a la valoración del dolor también se realizó un modelo de regresión logística. De nuevo se siguió una estrategia de modelización hacia delante, introduciendo en el modelo todas aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron un valor de $p < 0,1$.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows. Todas las pruebas se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS UNIDADES

Participaron 30 unidades neonatales, cuyas características principales se resumen en la tabla 1. De las 30 unidades participantes, 20 (67%) disponían de guías locales de tratamiento del dolor y 13 (43%) de guías de valoración del dolor. El porcentaje de inclusión medio de las unidades fue muy alto (94.79%) y el número de pacientes incluidos por cada unidad se relacionó directamente con el número de camas (coeficiente de correlación de 0.77) y con el número de ingresos anuales (coeficiente de correlación de 0.87).

Figura 5. Porcentaje de unidades con y sin guías locales de tratamiento y valoración del dolor.

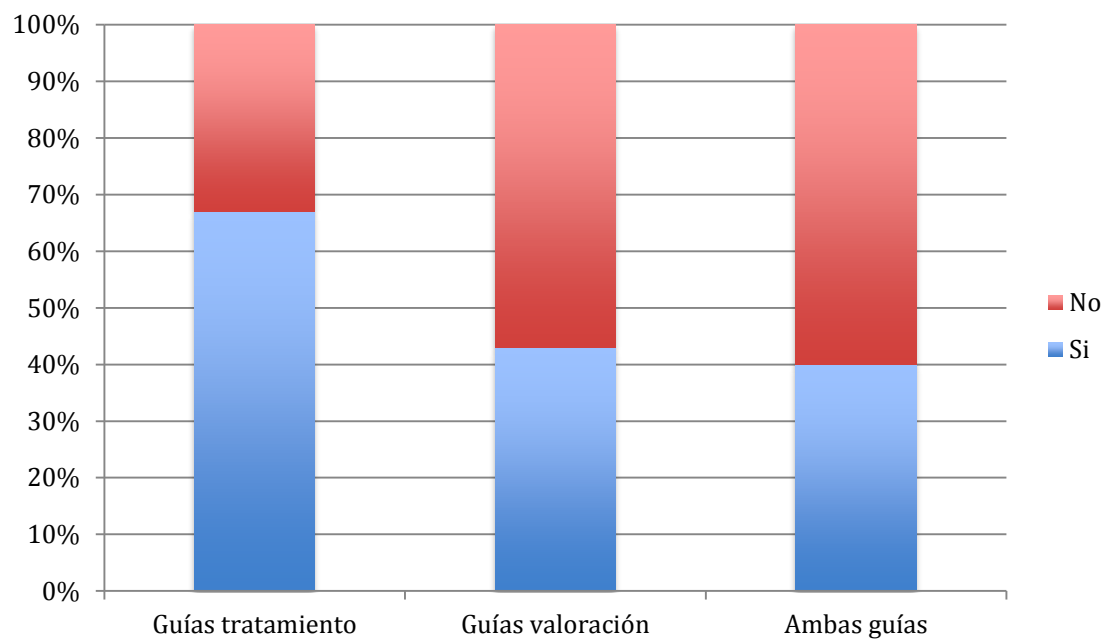
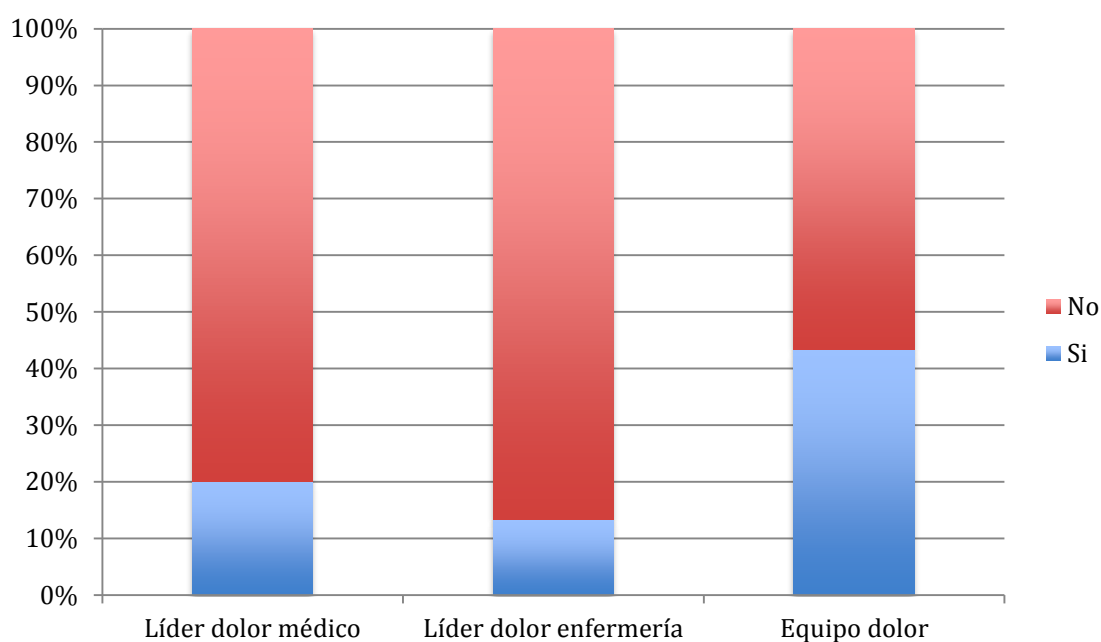


Tabla 3. Características asistenciales de las 30 unidades participantes.

Características de las unidades	
Número de camas	
Media \pm DE	13.1 \pm 7.0
Mediana (rango)	12 (2-33)
Número de ingresos/año	
Media \pm DE	272.9 \pm 137.1
Mediana (rango)	251 (50-624)
Número de ingresos quirúrgicos/año	
Media \pm DE	42.9 \pm 54.1
Mediana (rango)	25 (0-222)
Número de adjuntos	
Media \pm DE	4.9 \pm 3.4
Mediana (rango)	4 (2-15)
Horario de visitas para los padres abierto 24 horas, no. (%)	26 (86.6)

Un 20% (6/30) de las unidades disponían de un líder de dolor entre el personal médico, un 13.3% (4/30) disponían de un líder del dolor entre el personal de enfermería, y un 43.3% (13/30) disponían de un equipo del dolor (Figura 6).

Figura 6. Porcentajes de unidades con líder del dolor médico, líder de dolor en enfermería y equipo del dolor.



4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES

Se incluyeron un total de 468 neonatos, cuyas características generales se muestran en la tabla 2. Del total, 202 neonatos (43,2%, IC95% 38,5-47,7) recibieron ventilación mecánica invasiva (VM), durante un tiempo medio (\pm DE) de 126,9 horas (\pm 173,5).

Figura 7. Distribución de los pacientes (n=468) según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el período de estudio.

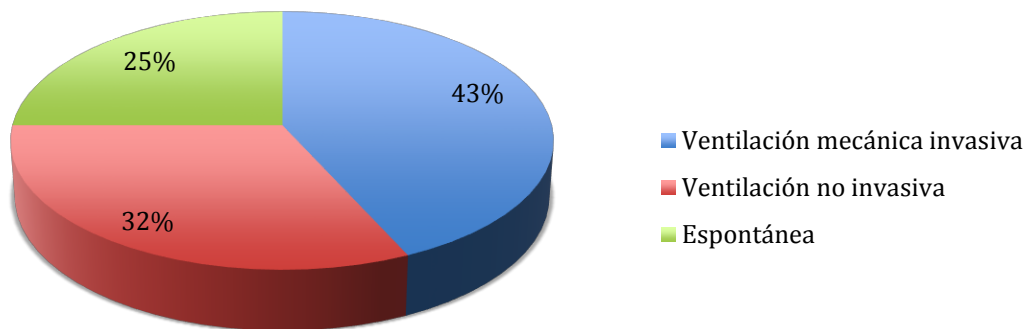
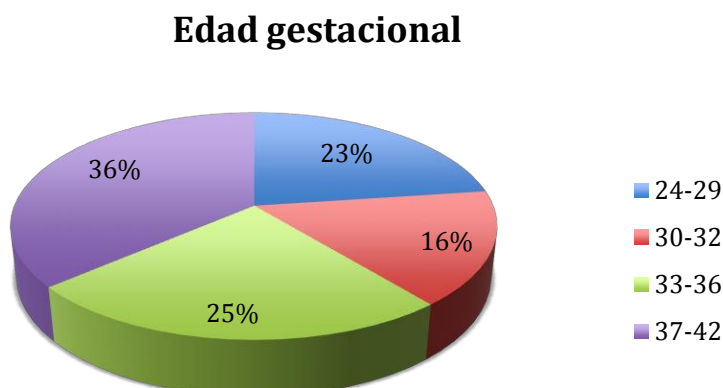


Tabla 4. Características de los neonatos incluidos en el estudio, en la muestra total y en base a la asistencia respiratoria máxima recibida durante el período de estudio.

Variable	Total n= 468	Ventilación mecánica invasiva n=202 (43.2%)	Ventilación no invasiva n=149 (31.8%)	Respiración espontánea n=117 (25%)	p valor
Edad gestacional (semanas)					
Media ± DE	34.3 ± 4.6	33.4 ± 5.2	33.5 ± 4	36.9 ± 3.5	< 0.001
Mediana (IQ)	34.3 (30.2-38.5)	33.9 (29.1-38)	33.1 (30.2-35.3)	37.4 (33.9-39.8)	-
Peso al nacer (gramos)					
Media ± DE	2182.8 ± 976.4	2051 ± 1007	1985 ± 849.9	2663 ± 919.7	< 0.001
Mediana (IQ)	2081 (1390-3025)	2050 (1089-2905)	1880 (1350-2425)	2720 (1805-3310)	-
Hombre, no. (%)	256 (54.7)	113 (55.9)	75 (50.3)	68 (58.1)	0.228
Nacido en el propio hospital, no. (%)	377 (80.5)	143 (70.8)	138 (92.6)	96 (82.1)	< 0.001
Edad al ingreso (horas)					
Media ± DE	64.9 ± 237.3	85.5 ± 309.2	32.7 ± 152.3	70.7 ± 171.4	0.114
Mediana (IQ)	0.5 (0.23-6.1)	0.5 (0.3-7.3)	0.3 (0.2-1)	0.5 (0.2-48.3)	-
CRIB score					
Media ± DE	2.1 ± 3.0	4 ± 3.7	1 ± 1.4	0.6 ± 1.0	< 0.001
Mediana (IQ)	1 (0.0-3.0)	3 (1-6)	0 (0-1)	0 (0-1)	-
APGAR a los 5 min (n=467)					
Media ± DE	8.3 ± 1.8	7.6 ± 2.2	8.8 ± 1.1	9.2 ± 1.1	< 0.001
Mediana (IQ)	9 (8-10)	8 (6-9)	9 (8-10)	9 (9-10)	-
Ya intubado al ingreso, no. (%)	112 (23.9)	112 (55.4)	NA	NA	NA
Éxito durante el período de estudio, no. (%)	21 (3.2)	21 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
Duración de la hospitalización (días) *					
Media ± DE	15.3 ± 10.0	17.0 ± 10.1	16.9 ± 9.8	10.5 ± 8.6	< 0.001
Mediana (IQ)	14 (6-28)	18 (7-28)	17 (8-28)	7 (4-14.5)	< 0.001

DE = desviación estándar. IQ = primer y tercer cuartiles. NA = no aplicable. CRIB = es una medida de la gravedad en neonatos compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 horas de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad. *La recogida de datos se realizó hasta el 28º día de hospitalización.

Figura 8. Distribución de los pacientes (n=468) según su grupo de edad gestacional en semanas.



El principal diagnóstico al alta fue la prematuridad, seguido de la enfermedad de membrana hialina. En la tabla 5 se muestran los principales diagnósticos al alta de los neonatos incluidos en el estudio (un mismo paciente podía tener hasta 3 diagnósticos principales, la media de diagnósticos por paciente fue de 1.4).

Tabla 5. Principales diagnósticos al alta en los 468 pacientes incluidos en el estudio

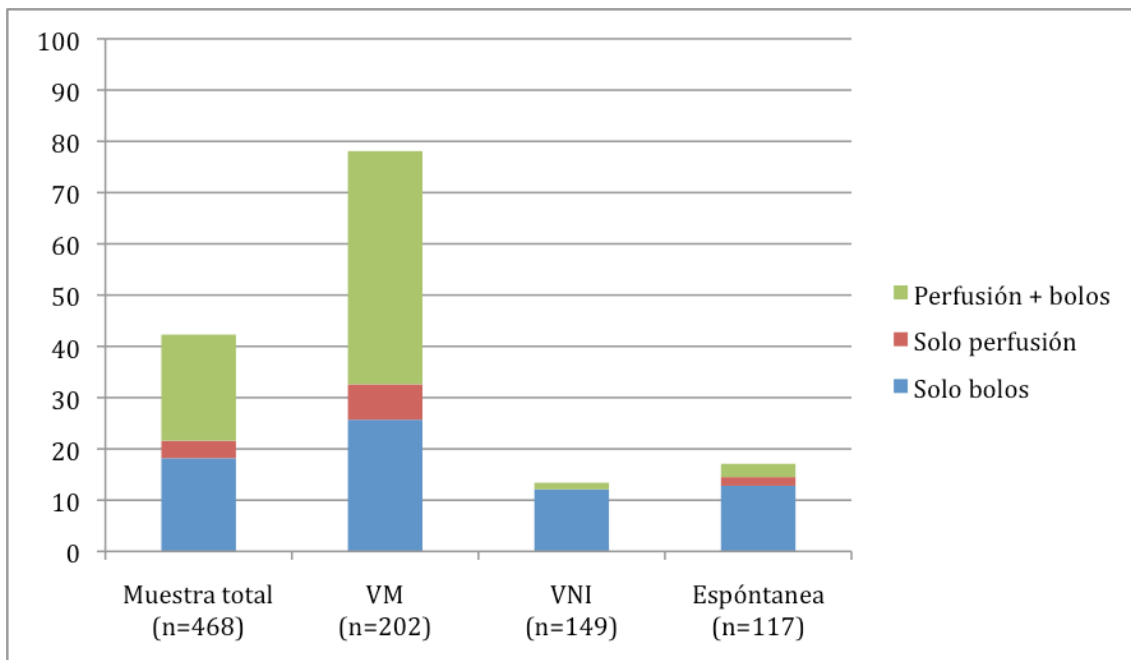
Diagnóstico	No. (%)
Prematuridad	259 (55.3)
Enfermedad de membrana hialina	144 (30.7)
Taquipnea transitoria del recién nacido	55 (11.7)
Crecimiento intrauterino retardado	44 (9.4)
Asfixia perinatal	41 (8.7)
Sepsis / Infección materno-fetal	34 (7.2)
Cardiopatía congénita	30 (6.4)
Convulsiones	24 (5.1)
Malformación digestiva	23 (4.9)
Síndrome de aspiración meconial	17 (3.6)

4.3. MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA SEDACIÓN Y LA ANALGESIA

4.3.1. PERSPECTIVA GENERAL

Globalmente, 198 neonatos (42,3%, IC 95% 37,7-46,8) recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica. De estos, 16 (8%) la recibieron solo en perfusión, 85 (42,9%) solo en bolos y 97 (48,9%) en perfusión y en bolos. De los 202 neonatos que recibieron VM invasiva, 158 (78,2%, IC 95% 72,2-84,1) recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica (figura 9).

Figura 9. Se muestra la proporción de neonatos que recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica y su modo de administración según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el período de estudio.



El fármaco más utilizado fue el fentanilo, tanto en perfusión como en bolos, usándose en 138/468 neonatos (29,4%). Las tablas 6 y 7, y las figuras 10 y 11 muestran la utilización de los fármacos más habituales, su modo de administración (perfusión o bolos) y las diferencias entre unidades. En total, se usaron durante el

período de estudio 19 fármacos distintos. Solo fentanilo, midazolam, morfina y paracetamol se usaron al menos en un 20% de los neonatos que recibieron S/A.

Tabla 6. Proporción de pacientes tratados con los diferentes fármacos sedantes o analgésicos durante el período de estudio y modo de administración. Se muestran los porcentajes del total de pacientes (n=468) que reciben cada fármaco.

	Modo de administración		
	Total (n=468)	En bolos	En perfusión
Fentanilo, no. (%)	138 (29.4)	111 (23.7)	97 (20.7)
Midazolam, no. (%)	84 (17.9)	75 (16.0)	40 (8.5)
Paracetamol, no. (%)	66 (14.1)	66 (14.1)	-
Morfina, no. (%)	40 (8.5)	30 (6.4)	23 (4.9)
Metamizol, no. (%)	16 (3.4)	15 (3.2)	1 (0.2)
Fenobarbital, no. (%)	12 (2.5)	12 (2.5)	-
Clonidina, no. (%)	12 (2.5)	8 (1.7)	4 (0.8)
Propofol, no. (%)	10 (2.1)	10 (2.1)	-
Ketamina, no. (%)	6 (1.2)	6 (1.2)	-
Remifentanilo, no. (%)	5 (1.0)	4 (0.8)	2 (0.4)
Meperidina, no. (%)	4 (0.8)	4 (0.8)	-
Diazepam, no. (%)	4 (0.8)	4 (0.8)	-
Tiopental, no. (%)	3 (0.6)	3 (0.6)	-
Fenitoína, no. (%)	2 (0.4)	2 (0.4)	-
Bupivacaína, no. (%)	2 (0.4) ¹	-	2 (0.4)
Lorazepam, no. (%)	1 (0.2)	1 (0.2)	-
Hidrato de Cloral, no. (%)	1 (0.2)	1 (0.2)	-
Levomepromazina, no. (%)	1 (0.2)	1 (0.2)	-
Sevoflurano, no. (%)	1 (0.2) ²	1 (0.2)	-

¹ Vía epidural. ² Vía inhalatoria.

Figura 10. Porcentaje de uso de los principales fármacos en los pacientes que sí recibieron algún tipo de sedoanalgesia (n= 198).

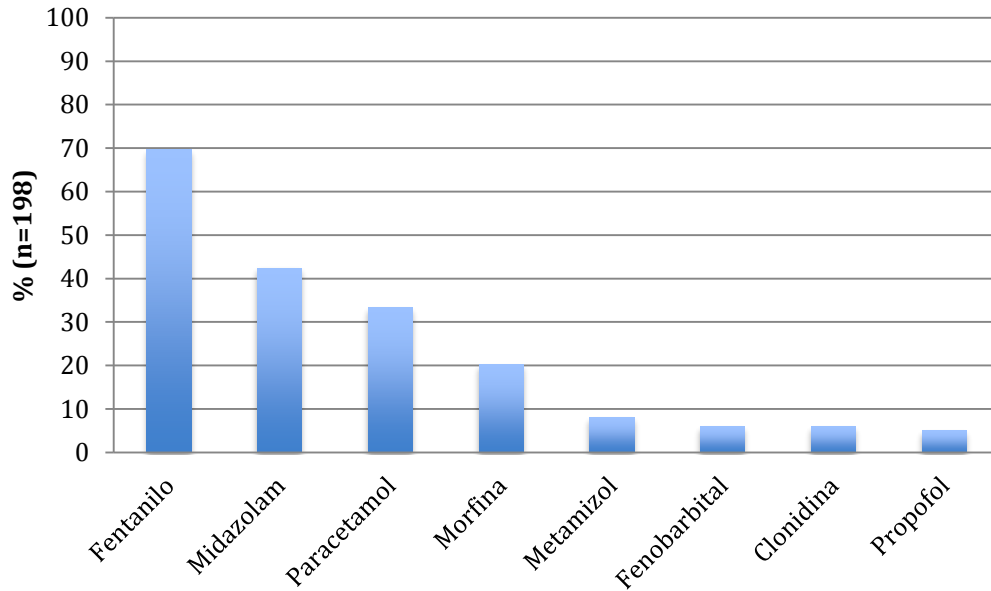


Figura 11. Representación gráfica del uso de los fármacos más habituales en cada una de las 30 unidades participantes. La línea horizontal señala el porcentaje de cada variable en la muestra total. Cada punto representa el porcentaje de pacientes que reciben cada fármaco en cada una de las unidades participantes

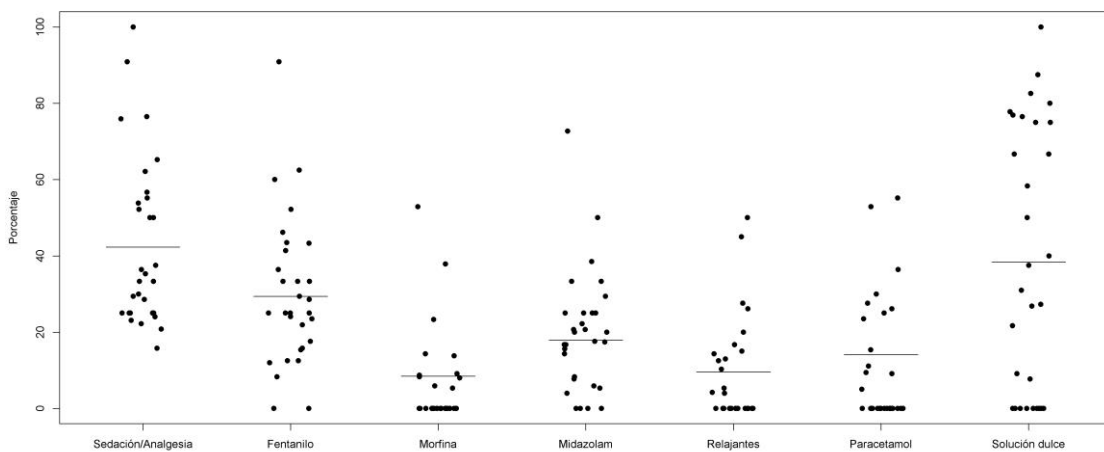


Tabla 7. Fármacos más utilizados en la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.

	Muestra total (n=468)	Ventilación mecánica invasiva (n=202)	Ventilación mecánica no invasiva (n=149)	Respiración espontánea (n=117)	p-valor
Paracetamol, no. (%)	66 (14.1)	47 (23.2)	11 (7.3)	8 (6.8)	<0.001
Morfina, no. (%)	40 (8.5)	37 (18.3)	3 (2.0)	0 (0)	<0.001
Fentanilo, no. (%)	138 (29.4)	125 (61.8)	8 (5.3)	5 (4.2)	<0.001
Midazolam, no. (%)	84 (17.9)	76 (37.6)	2 (1.3)	6 (5.1)	<0.001
Relajante muscular, no. (%)	45 (9.6)	45 (22.2)	0 (0)	0 (0)	<0.001
Otros fármacos, no. (%)	99 (21.1)	71 (35.1)	14 (9.4)	14 (11.9)	<0.001
Fármacos en tres grupos					
Analgésicos mayores (opiáceos y ketamina), no. (%)	155 (33.1)	138 (68.3)	10 (6.7)	7 (5.9)	<0.001
Sedantes (benzodiazepinas, propofol, barbitúricos), no. (%)	109 (23.2)	94 (46.5)	5 (3.3)	10 (8.5)	<0.001
Analgésicos menores o anestésicos locales, no. (%)	71 (15.1)	51 (25.2)	11 (7.3)	9 (7.6)	<0.001

4.3.2. FÁRMACOS EN PERFUSIÓN

113 neonatos recibieron algún fármaco sedante o analgésico en perfusión continua (24,1% IC95% 20,1-28,1). En estos 113 neonatos hubo 14 pautas distintas, siendo la más frecuente la infusión de fentanilo (46 neonatos, 40,7%) y la combinación de fentanilo y midazolam (26 neonatos, 23%) (tablas 6 y 7).

Tabla 8. Uso de fármacos en perfusión intravenosa continua, solos o en combinación con otro fármaco.

	Muestra total (n=468)
Fentanilo en perfusión, no. (%)	97 (20.7)
Midazolam en perfusión, no. (%)	40 (8.5)
Morfina en perfusión, no. (%)	23 (4.9)
Relajante muscular en perfusión, no. (%)	10 (2.1)

Tabla 9. Combinaciones de fármacos en perfusión más usadas

Combinación	No. (%) de los 113 neonatos que recibieron fármacos en perfusión
Fentanilo	46 (40.7)
Fentanilo + midazolam	26 (23.0)
Morfina	5 (4.4)
Morfina + Fentanilo + Midazolam	5 (4.4)
Fentanilo + Midazolam + Relajante muscular	5 (4.4)
Fentanilo + Morfina	4 (3.5)
Morfina + Fentanilo + Clonidina	4 (3.5)
Midazolam	3 (2.6)
Fentanilo + Clonidina	2 (1.7)
Fentanilo + Relajante muscular	2 (1.7)
Morfina + Fentanilo + Relajante muscular + Clonidina	2 (1.7)
Morfina + Clonidina	1 (0.8)
Morfina + Midazolam	1 (0.8)
Morfina + Fentanilo + Relajante muscular	1 (0.8)

Tabla 10. Duración de la infusión de los fármacos más usados en perfusión intravenosa continua

Fármaco	Duración (horas)
Duración morfina en perfusión, Media \pm DE	143 \pm 134.9
Mediana	99.5
Duración fentanilo en perfusión, Media \pm DE	107.6 \pm 108.27
Mediana	72.0
Duración midazolam en perfusión, Media \pm DE	83.9 \pm 72.2
Mediana	74.2

Figura 12. Duración de la perfusión de fentanilo en los pacientes que lo recibieron (n=97)

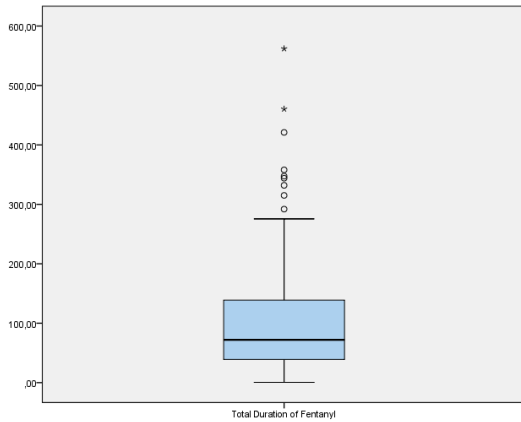


Figura 13. Duración de la perfusión de midazolam en los pacientes que la recibieron (n=40)

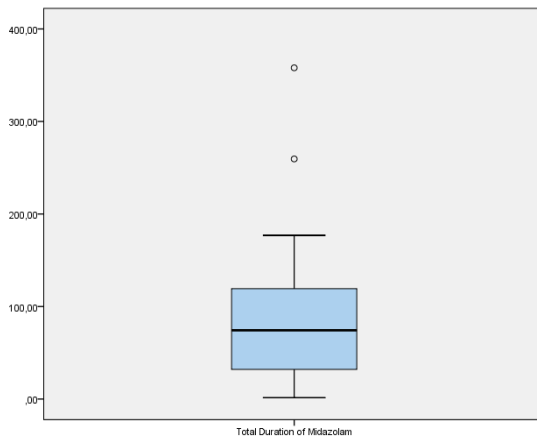
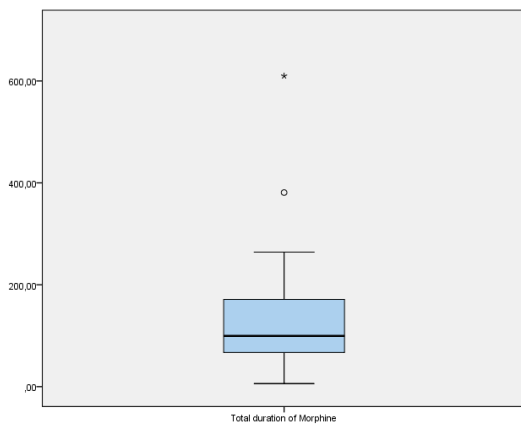


Figura 14. Duración de la perfusión de morfina en los pacientes que sí la recibieron (n=23)



4.3.3. FÁRMACOS EN BOLOS

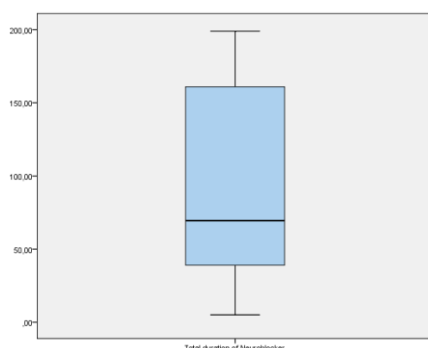
Tabla 11. Fármacos usados en bolos intermitentes durante el periodo de estudio y número de bolos de cada fármaco.

	Muestra total (n=468) No. (%)	Número de bolos durante el período de estudio Media ± DE Mediana (rango) (en el grupo de los neonatos que SÍ recibieron cada fármaco)
Morfina en bolos	30 (6.1)	13.6 ± 17.6 6 (1-70)
Fentanilo en bolos	111 (23.2)	6.1 ± 10.1 2 (1-76)
Midazolam en bolos	75 (16.3)	4.8 ± 6.8 2 (1-38)
Relajante muscular en bolos	41 (8.7)	2.3 ± 3.1 1 (1-19)

4.3.4. RELAJANTES MUSCULARES

De los 202 neonatos que recibieron VM invasiva, 45 (22,2%, IC95% 16,2–28,2) recibieron algún tipo de relajante muscular. El relajante muscular más usado fue el vecuronio. Diez neonatos recibieron el relajante muscular en perfusión continua (9 vecuronio, 1 cisatracurio) y 41 en bolos (33 vecuronio, 7 succinilcolina, 1 cisatracurio). De los diez neonatos que recibieron relajante muscular en perfusión la duración de la perfusión de $85,8 \pm 67,3$ horas, mediana 69,5 (Figura 15).

Figura 15. Duración de la perfusión de relajante muscular en los pacientes que sí lo recibieron (n=10)



4.3.5. SOLUCIONES DULCES ORALES

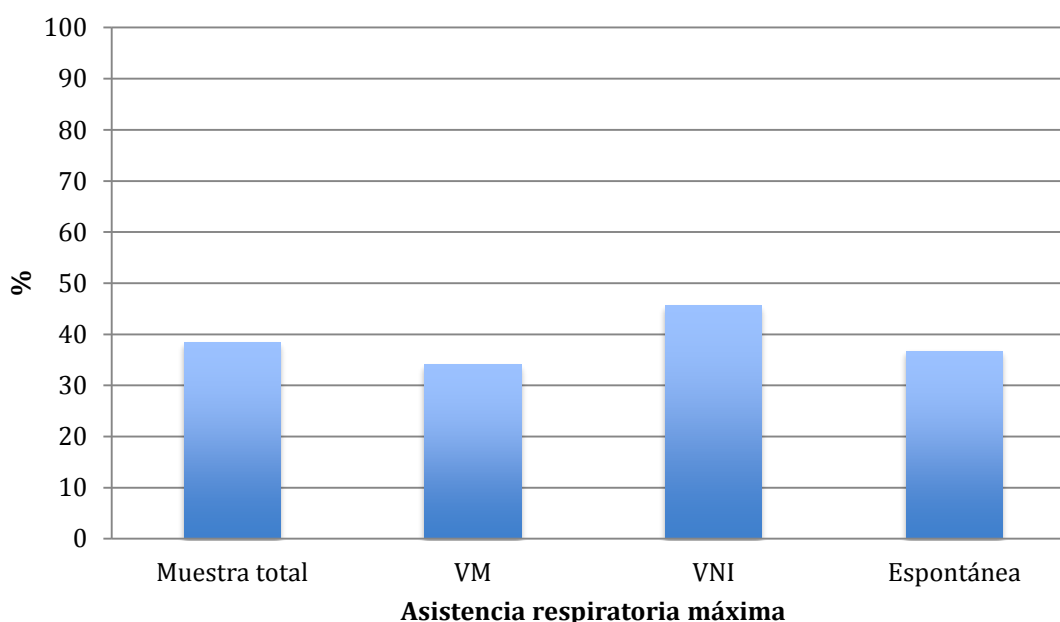
Un total de 180 neonatos (38,4%, IC95% 33,9-42,9) recibieron algún tipo de solución dulce oral, siendo la más frecuente la sacarosa (174 neonatos), seguida de la glucosa (6 neonatos).

Aunque más pacientes en el grupo de ventilación mecánica no invasiva recibió una solución dulce oral, no hubo diferencias en el uso de soluciones dulces orales según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio (tabla 12 y figura 16).

Tabla 12. Porcentaje de uso de soluciones dulces orales en la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.

	Muestra total (n=468)	Ventilación mecánica invasiva (n=202)	Ventilación mecánica no invasiva (n=149)	Respiración espontánea (n=117)	P (Chi ²)
Solución dulce oral, no. (%)	180 (38.4)	69 (34.1)	68 (45.6)	43 (36.7)	0.08

Figura 16. Porcentaje de uso de soluciones dulces orales en la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.



4.3.6. FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se analizaron aquellas variables relativas a los neonatos o a las unidades asociadas al hecho de utilizar S/A. Como se puede observar en la tabla 13, en el análisis bivariante se observaron diferencias significativas entre los grupos en varias variables, pero tras el análisis multivariante, las variables asociadas a un mayor uso de medicación sedante y/o analgésica fueron:

- el haber recibido VM invasiva ($P < 0,001$; $OR = 23,79$)
- un score de CRIB > 3 ($P = 0,023$; $OR = 2,26$)
- la existencia en la unidad de guías locales de evaluación del dolor ($P < 0,001$; $OR = 3,82$)
- la existencia de un líder de dolor médico en la unidad ($P = 0,034$; $OR = 2,35$).

Por el contrario, una edad gestacional inferior a 33 semanas se asoció de forma significativa a una menor probabilidad de recibir S/A. Ni el uso de herramientas de evaluación del dolor ni el tamaño de la unidad (según el número de ingresos o ingresos quirúrgicos anuales) se asociaron a la utilización de S/A (Tabla 14).

Tabla 13. Variables cualitativas asociadas al hecho de recibir alguna medicación sedante o analgésica. Análisis bivariante

	Si S/A n (%)	p	OR (95% IC)
Edad gestacional		0.004	
24-29 semanas (n=107)	51 (47.6)		0.9 (0.5-1.4)
30-32 semanas (n=76)	23 (30.2)		0.4 (0.2-0.7)
33-36 semanas (n=115)	39 (33.9)		0.5 (0.3-0.8)
37-42 semanas (n=170)	85 (50.0)		1
Prematuridad (<=36 semanas)		0.011	
Si (n=298)	113 (37.9)		0.6 (0.4-0.9)
No (n=170)	85 (50.0)		1
Ventilación mecánica invasiva		<0.001	
Si (n=202)	158 (78.2)		20.2 (12.6-32.5)
No (n=266)	40 (15.0)		1
Uso de herramientas de evaluación del dolor		0.001	
Si (n=78)	46 (58.9)		2.2 (1.3-3.6)
No (n=390)	152 (38.9)		1
Guías locales de tratamiento del dolor		0.553	
Si (n=324)	140 (43.2)		1.1 (0.7-1.6)
No (n=144)	58 (40.2)		1
Guías locales de evaluación del dolor		<0.001	
Si (n=193)	113 (58.5)		3.1 (2.1-4.6)
No (n=275)	85 (30.0)		1
Lider de dolor médico en la unidad		0.088	
Si (n=85)	43 (50.5)		1.5 (0.9-2.4)
No (n=383)	155 (40.4)		1
Lider de dolor enfermería en la unidad		0.291	
Si (n=53)	26 (49.0)		1.3 (0.7-2.4)
No (n=415)	172 (41.4)		1
Equipo del dolor en la unidad		0.524	
Si (n=236)	95 (40.2)		0.8 (0.6-1.2)
No (n=227)	98 (43.1)		1
Visitas de los padres permitidas 24 horas		0.268	
Si (n=427)	184 (43.0)		1.6 (0.7-3.3)
No (n=41)	14 (34.1)		1

S/A = Medicación sedante y/o analgésica DE = desviación estándar. OR = odds ratio.

Tabla 14. Variables cuantitativas asociadas al hecho de recibir alguna medicación sedante o analgésica. Análisis bivariante

	Media (DE)	Media (DE)	P	OR (95% IC)*
Gravedad (CRIB score)	3.7 ± 3.6	1.0 ± 1.8	<0.001	1.5 (1.3-1.6)
Número de camas en la unidad	16.1 ± 7.5	14.3 ± 7.0	0.008	1.03 (1.01-1.06)
Número de ingresos anuales	329.9 ± 138.3	296.4 ± 130.7	0.008	1.01 (1.00-1.01)
Número de ingresos quirúrgicos anuales	70.9 ± 66.7	53.6 ± 57.5	0.003	1.01 (1.00-1.01)

DE = desviación estándar. OR = odds ratio por cada unidad de cambio de la variable independiente. CRIB = es una medida de la gravedad en neonatos compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 horas de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad.

Tabla 15. Modelo multivariante de regresión logística, mediante ecuaciones de estimación generalizada, de factores asociados al uso de sedación o analgesia en neonatos.

	OR ^a	95% IC (OR)		p-valor
Intersección				<0,001
Edad gestacional (semanas)				
24-29	0,210	0,072	0,609	0,004
30-32	0,324	0,142	0,742	0,008
33-36	0,515	0,258	1,031	0,061
37-42	1 (ref)			
Ventilación mecánica invasiva	24,116	13,016	44,682	<0,001
Gravedad (CRIB score)>3	2,195	1,113	4,330	0,023
Guías locales de evaluación del dolor	4,058	2,189	7,526	<0,001
Líder de dolor médico en la unidad	2,245	1,015	4,965	0,046

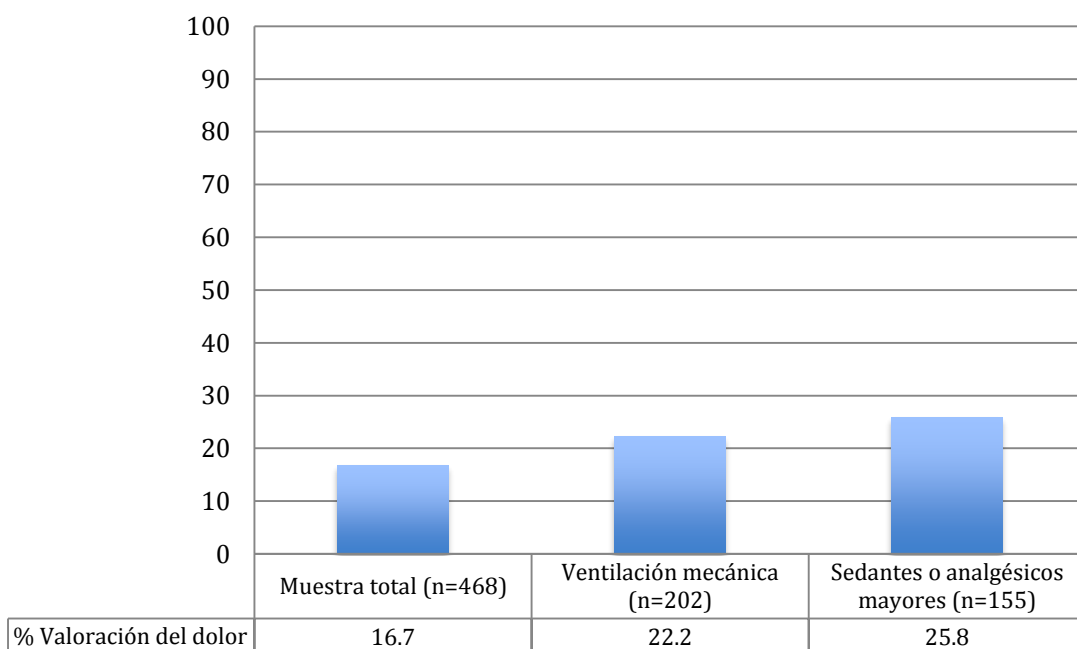
B = Coeficiente de regresión; EE = Error Estándar; OR = Odds Ratio; IC= Intervalo de confianza. CRIB = es una medida de la gravedad en neonatos compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 horas de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad. ^a OR de "sí" con respecto a "no" cuando la referencia no está indicada

4.4. VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

4.4.1. FRECUENCIA VALORACIÓN DEL DOLOR

Se evaluó el dolor con una escala clínica en 78 de los 468 neonatos (16.7%, IC 95% 13.1-20.1). En estos 78 neonatos, el número medio de valoraciones del dolor por paciente durante el período de estudio fue de 42.2 ± 105.4 , con una mediana (rango intercuartílico) de 10.5 (5 - 30.5). Esta gran dispersión de los datos es debida principalmente a expensas de una unidad que evaluó el dolor con mucha más frecuencia que el resto. El número medio de valoraciones del dolor por paciente y día de estancia fue de 2.3 ± 4.8 , con una mediana de 0.75 (0.4 - 1.7). Solo 45 (22.2%) de los 202 neonatos que recibieron VM invasiva y 40 (25.8%) de los 155 neonatos que recibieron sedantes o analgésicos mayores recibieron alguna valoración del dolor (figura 17).

Figura 17. Porcentaje de pacientes que recibieron al menos una valoración del dolor con una escala clínica, en la muestra total, en el grupo que recibió ventilación mecánica invasiva, y en el grupo que recibió sedantes o analgésicos mayores (benzodiacepinas, propofol, opiáceos o ketamina).



Veinte (66.7%) unidades no realizaron evaluación del dolor con una escala clínica en ningún paciente. Las 10 unidades que realizaron valoración clínica del dolor en al menos uno de los pacientes lo hicieron en un porcentaje variable que osciló entre el 4.3% y el 100% de los neonatos incluidos en el estudio, como se muestra en las figuras 18 y 19.

Figuras 18 y 19. Se representa el porcentaje de valoración de dolor y de administración de fármacos sedantes o analgésicos en las 30 unidades participantes, observándose una marcada variabilidad de los valores.

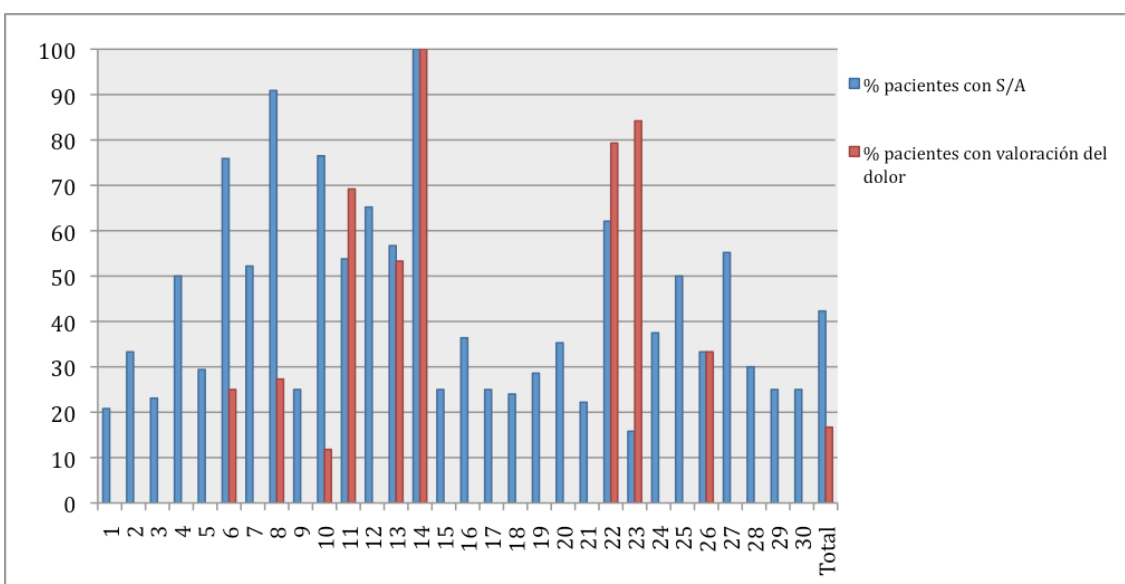
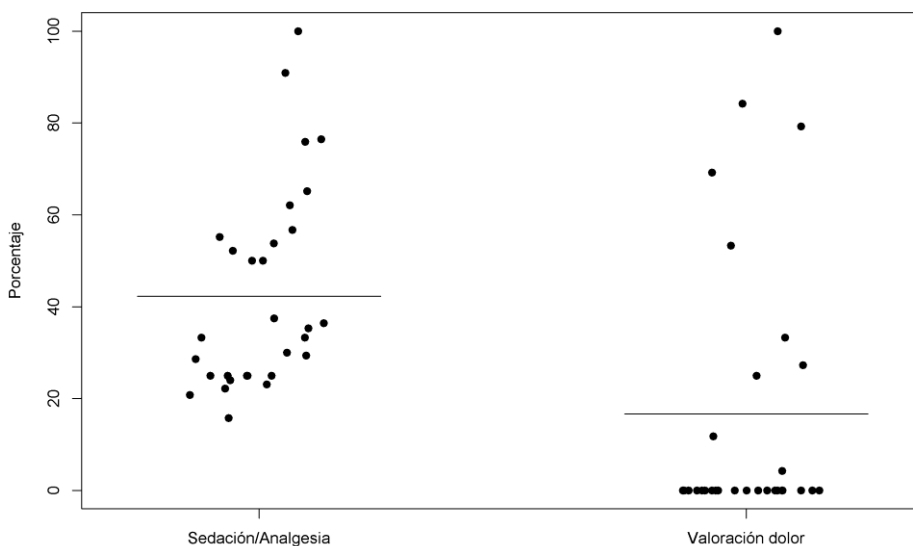
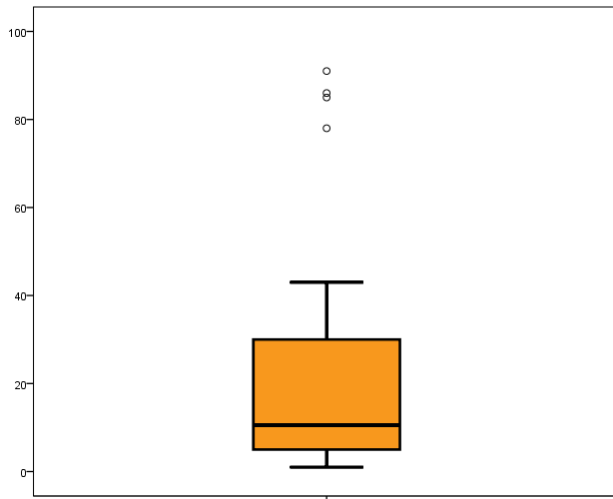


Figura 20. Número de valoraciones del dolor por paciente durante el período de estudio en aquellos pacientes en los que se valoró al menos una vez (n=78)



El periodo de estudio de los 468 neonatos incluidos representó 7189 días-paciente, de los cuales 654 (9.1%) conllevaron al menos una valoración del dolor. En aquellos días-paciente durante los cuales los neonatos recibieron sedantes o analgésicos mayores, se realizó una valoración del dolor en 235/1000 (23.5%). En cambio, en los días-paciente durante los cuales los neonatos no recibieron sedantes o analgésicos mayores, se realizó en 419/6189 (6.8%) días-paciente, $p < 0.001$. Se realizó una valoración del dolor en 262/1292 (20.3%) días-paciente durante los cuales los neonatos recibieron VM y en 392/5897 (6.6%) días-paciente sin VM, $p < 0.001$.

Figura 21. Porcentaje de días-paciente en los que se valoró el dolor con una escala clínica (n=7189 días-paciente)

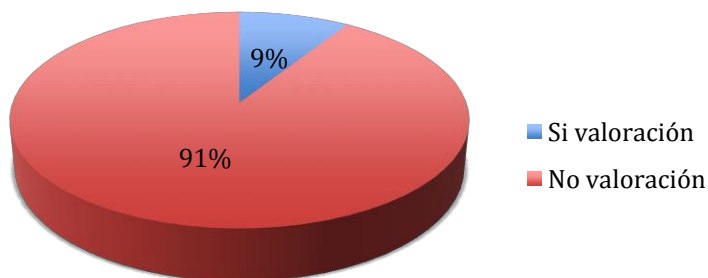
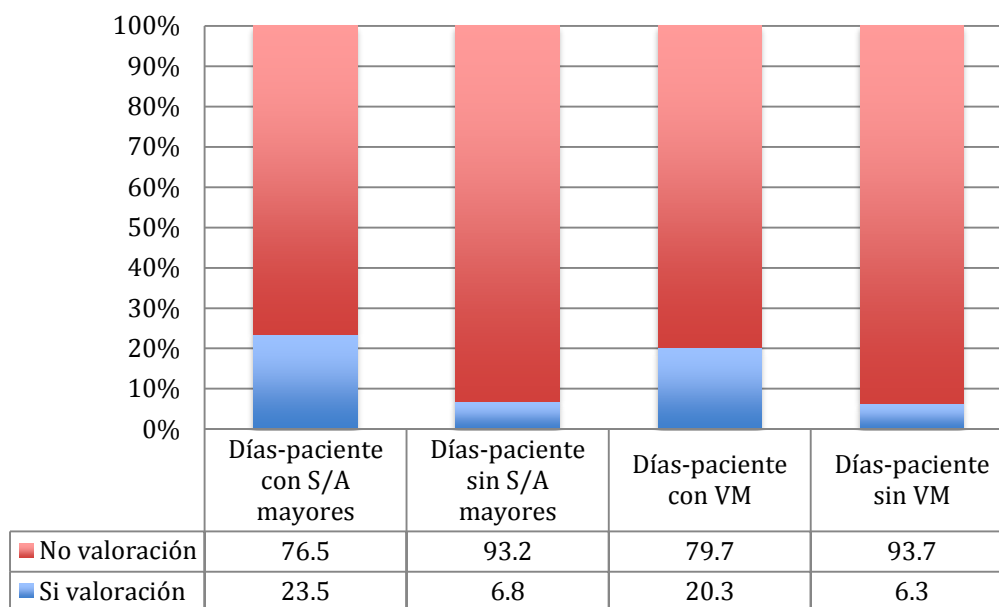


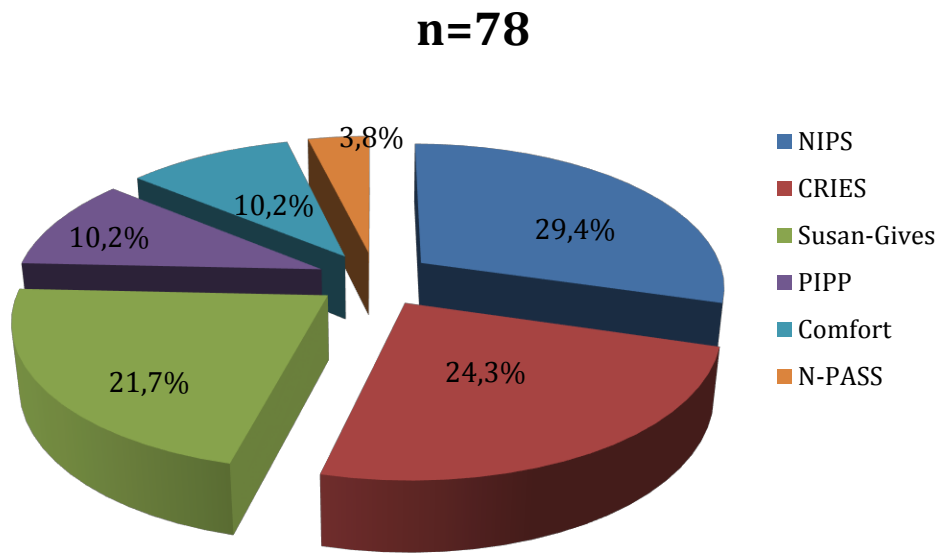
Figura 22. Porcentaje de días-paciente con al menos una valoración del dolor en los días-paciente durante los cuales el neonato recibió algún sedante o analgésico mayor o ventilación mecánica.



4.4.2. ESCALAS CLÍNICAS UTILIZADAS

En estas 10 unidades se usaron 6 escalas clínicas distintas. Las escalas más utilizadas fueron la escala NIPS, la escala CRIES y la Susan-Givens. Por unidades, la escala CRIES se usó en 4 unidades, las escalas PIPP, Susan-Givens y Comfort en 2 unidades y las escalas NIPS y N-PASS en 1 unidad.

Figura 23. Porcentaje de utilización de cada escala sobre el total de neonatos que recibieron alguna valoración del dolor.



4.4.3. FACTORES ASOCIADOS A LA VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

En las tablas 16, 17 y 18 se muestran las asociaciones entre las variables relativas a los neonatos o a las unidades y la utilización de escalas clínicas de valoración del dolor (si o no) y el número de valoraciones por paciente y día de estancia en aquellos neonatos en los que sí se utilizaron.

Tabla 16. Número de valoraciones del dolor con escalas clínicas por paciente y día de estancia según las características de la unidad. Análisis bivariante

	n pacientes	Nº valoraciones dolor por paciente y día de estancia	
		Media ±DT (Mediana)	p
Guías locales de tratamiento del dolor			0.943
Si (n=20)	324	2.5 ± 5.2 (0.7)	
No (n=10)	144	1.2 ± 1.0 (0.7)	
Guías locales de evaluación del dolor			0.001
Si (n=13)	193	2.6 ± 5.8 (0.7)	
No (n=17)	275	1.9 ± 1.4 (1.4)	
Líder de dolor médico en la unidad			<0.001
Si (n=6)	85	14.8 ± 9.5 (19.1)	
No (n=24)	383	1.1 ± 1.1 (0.7)	
Líder de dolor enfermería en la unidad			<0.001
Si (n=4)	53	17.1 ± 7.8 (20.2)	
No (n=26)	415	1.1 ± 1.1(0.7)	
Equipo del dolor en la unidad			0.860
Si (n=13)	236	1.2 ± 1.2 (0.7)	
No (n=16)	227	1.0 ± 0.9 (0.7)	
Visitas de los padres permitidas 24 horas			0.240
Si (n=26)	427	2.4 ± 4.9 (0.7)	
No (n=4)	41	0.4 ± 0.1 (0.4)	
		Spearman's Rho	P
Número de camas en la unidad		-0.338	0.002
Número de ingresos anuales		-0.137	0.230
Número de ingresos quirúrgicos anuales		-0.444	<0.001

DT= Desviación típica

Tabla 17. Porcentaje de valoración del dolor con escalas clínicas según las características de la unidad. Análisis bivalente.

	n pacientes	% neonatos en los que se realiza evaluación del dolor		P
		Media±DT	Mediana (Q1-Q3)	
Guías locales de tratamiento del dolor				0.350
Si (n=20)	324	20.3±32.8	0 (0-30.3)	
No (n=10)	144	8.1±21.8	0 (0-0)	
Guías locales de evaluación del dolor				0.035
Si (n=13)	193	25.7±33.1	11.8 (0-33.3)	
No (n=17)	275	9.0±25.6	0 (0-0)	
Líder de dolor médico en la unidad				0.462
Si (n=6)	85	22.9±39.9	2.2 (0-33.3)	
No (n=24)	383	14.6±27.5	0 (0-18.4)	
Líder de dolor enfermería en la unidad				0.425
Si (n=4)	53	33.3±47.1	16.7 (0-66.7)	
No (n=26)	415	13.6±26.6	0 (0-11.8)	
Equipo del dolor en la unidad				0.746
Si (n=13)	236	19.2±32.3	0 (0-33.3)	
No (n=16)	227	8.6±18.5	0 (0-8.1)	
Visitas de los padres permitidas 24 horas				0.659
Si (n=26)	427	17.8±31.5	0 (0-27.3)	
No (n=4)	41	6.2±12.5	0 (0-12.5)	
			Correlación	P
Número de camas en la unidad			0.359	0.051
Número de ingresos anuales			0.265	0.156
Número de ingresos quirúrgicos anuales			0.007	0.970
Ratio adjuntos/ingresos			-0.122	0.519

DT= Desviación típica

Figura 24. Porcentaje de valoración del dolor con una escala clínica en las unidades participantes según la presencia de guías locales de evaluación del dolor. Cada punto representa una el porcentaje de una unidad y las líneas horizontales el porcentaje medio en cada grupo.

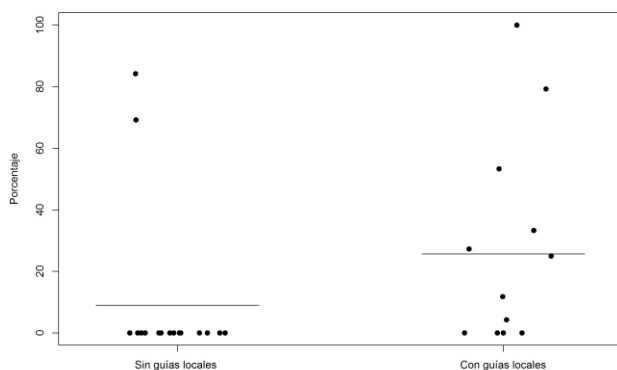


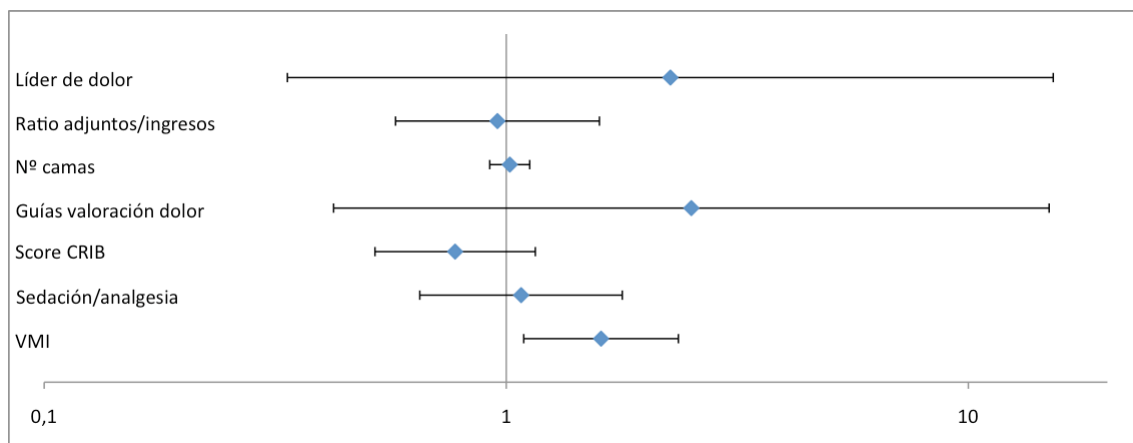
Tabla 18. Variables del paciente asociadas a la valoración del dolor con escalas clínicas. Análisis bivariante.

	Si valoración		Nº valoraciones dolor/día de estancia		
	n (%)	P	Media (DE)	Mediana	p
Total	78 (16.7)		2.3 (4.8)	0.75	
Edad gestacional		0.405			0.009
24-29 semanas (n=107)	17 (15.8)		5.6 (8.2)	1.4	
30-32 semanas (n=76)	8 (10.5)		2.8 (6.6)	0.4	
33-36 semanas (n=115)	22 (19.1)		0.8 (0.7)	0.7	
37-42 semanas (n=170)	31 (18.2)		1.5 (2.3)	0.8	
Prematuridad (<=36 semanas)		0.492			0.507
Si (n=298)	47 (15.7)		2.9 (5.9)	0.7	
No (n=170)	31 (18.2)		1.5 (2.3)	0.8	
Ventilación mecánica invasiva		0.005			0.063
Si (n=202)	45 (22.2)		3.2 (6.2)	0.8	
No (n=266)	33 (12.4)		1.1 (1.3)	0.6	
Medicación sedante/analgésica		0.001			0.310
Si (n=198)	46 (23.2)		3.1 (6.1)	0.7	
No (n=270)	32 (11.8)		1.2 (1.3)	0.7	
Sedantes/analgésicos mayores*		<0.001			0.453
Si (n=155)	40 (25.8)		2.5 (5.2)	0.7	
No (n=313)	38 (12.1)		2.1 (4.5)	0.7	
CRIB score		0.199			0.181
<=3 (n=373)	58 (15.5)		2.1 (4.6)	0.7	
>3 (n=95)	20 (21.1)		2.9 (4.8)	0.7	

DE = desviación estándar. CRIB = es una medida de la gravedad en neonatos compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 horas de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad. *Opiáceos, benzodiazepinas, ketamina o propofol

Además, para la variable valoración del dolor con una escala clínica (si o no) se ajustó un modelo de regresión logística. Ajustando por la medicación sedante o analgésica, por la existencia de guías locales de evaluación del dolor y por el número de camas en la unidad, solo la VM se asoció de forma significativa a recibir al menos una valoración del dolor con una escala clínica ($p=0.042$, OR 1.46 IC95% 1.01-2.11).

Figura 25. Representación gráfica (en escala logarítmica) de los odds ratio del análisis multivariante para la variable valoración del dolor (si o no).



4.5. ABSTINENCIA A FÁRMACOS SEDANTES Y/O ANALGÉSICOS

Se diagnosticó un síndrome de abstinencia en 25 de los 165 neonatos que habían recibido algún opiáceo o benzodiacepina (15,2%). En 33 neonatos se usó una escala clínica para evaluar la abstinencia, siendo la más utilizada la escala de Finnegan (27 neonatos, 81,8%), seguida de la escala de Lipstiz (5 neonatos, 15,1%). Un total de 28 neonatos recibieron alguna medicación para tratar o prevenir específicamente los síntomas de la abstinencia. La medicación más usada fue la morfina (14 neonatos, 50%), seguida de la clonidina (9 neonatos, 32,1%) y la metadona (8 neonatos, 28,5%).

Figura 26. Porcentaje de pacientes a los que se les diagnosticó un síndrome de abstinencia durante el periodo de estudio sobre el total de pacientes que recibieron opiáceos o benzodiacepinas.

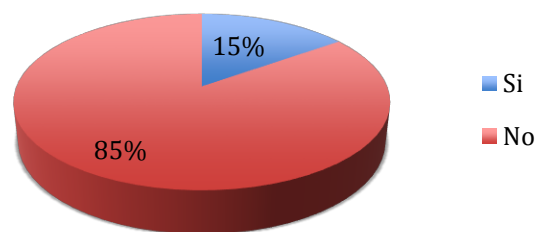


Tabla 19. Fármacos usados específicamente para tratar o prevenir los síntomas de abstinencia (n=28). Algún neonato pudo ser tratado con más de un fármaco durante el período de estudio

Fármacos para tratar o prevenir los síntomas de abstinencia	
Morfina	14 (50.0%)
Clonidina	9 (32.1%)
Metadona	8 (28.5%)
Fenobarbital	3 (10.7%)
Lorazepam	2 (7.1%)
Clorpromazina	1 (3.5%)
Tramadol	1 (3.5%)

5. DISCUSIÓN

5.1. GUÍAS LOCALES DE TRATAMIENTO Y VALORACIÓN DEL DOLOR

A pesar de las recomendaciones internacionales al respecto de la conveniencia de establecer protocolos de manejo del dolor (1,7), un tercio de las unidades participantes en nuestro estudio declararon no tener un protocolo local por escrito al respecto de la S/A, porcentaje muy similar al observado en el estudio de Mencía *et al* en 36 UCI pediátricas españolas en el año 2011, en el cual solo un 64% de las unidades declaraban tener un protocolo escrito de sedonalgesia (44). A nivel internacional, la proporción de unidades neonatales con protocolos por escrito varían desde el 15% de Australia en 2006 (34) al 88% de Suecia en 2008 (38). En el presente estudio se preguntó por separado por la existencia de guías de tratamiento y de valoración del dolor, observándose porcentajes distintos pero ambos lejanos del deseable 100%; un 66,6% de las unidades disponía de protocolos locales para el tratamiento del dolor en el neonato, y tan solo un 43.3% disponía de protocolos para valoración del dolor. Estos porcentajes, aunque mejorables, se sitúan en valores similares a otros países de nuestro entorno (30)(32)(35)(22)(21). En la muestra completa del estudio Europain, llevado a cabo en 243 unidades de 18 países europeos, solo 6 países (33%) tenían guías nacionales y 182 UCIN (75%) disponían de protocolos locales de S/A (45).

Disponer de protocolos locales no es solo una recomendación teórica fruto de consensos de expertos, sino que su existencia ha sido asociada a un mayor uso de S/A y a una mayor homogeneidad en las pautas de S/A (22)(45). Uno de los aspectos más importantes de los hallazgos de este estudio es una amplia variabilidad en las prácticas de manejo del dolor en España, además de una pobre utilización de las escalas clínicas de valoración. Ambos datos creemos que son susceptibles de ser mejorados con la introducción de guías o recomendaciones nacionales en las que basar los protocolos de cada centro individual. Como veremos más adelante, existen dificultades a la hora de establecer un valor ideal u objetivo al cual intentar acercarse con respecto al uso de S/A o al uso de escalas clínicas, sin embargo, en el caso de las guías parece claro que el objetivo último debe ser que todas las unidades dispongan de protocolos locales, incluso en ausencia de guías nacionales.

Aunque no existen en la literatura explicaciones claras a la poca presencia de guías, es muy probable que los factores descritos como limitaciones generales para el desarrollo del manejo del dolor en neonatología sean aplicables también a este nivel. La ausencia de evidencia científica y de consenso en muchos de los aspectos relacionado con el dolor, dificulta la elaboración de protocolos comunes, así como su aplicabilidad. Además, la ausencia de un beneficio claro de las medidas analgésicas sobre algunos resultados puede perpetuar la resistencia a su uso y por tanto también a su protocolización.

5.2 MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA SEDACIÓN Y ANALGESIA

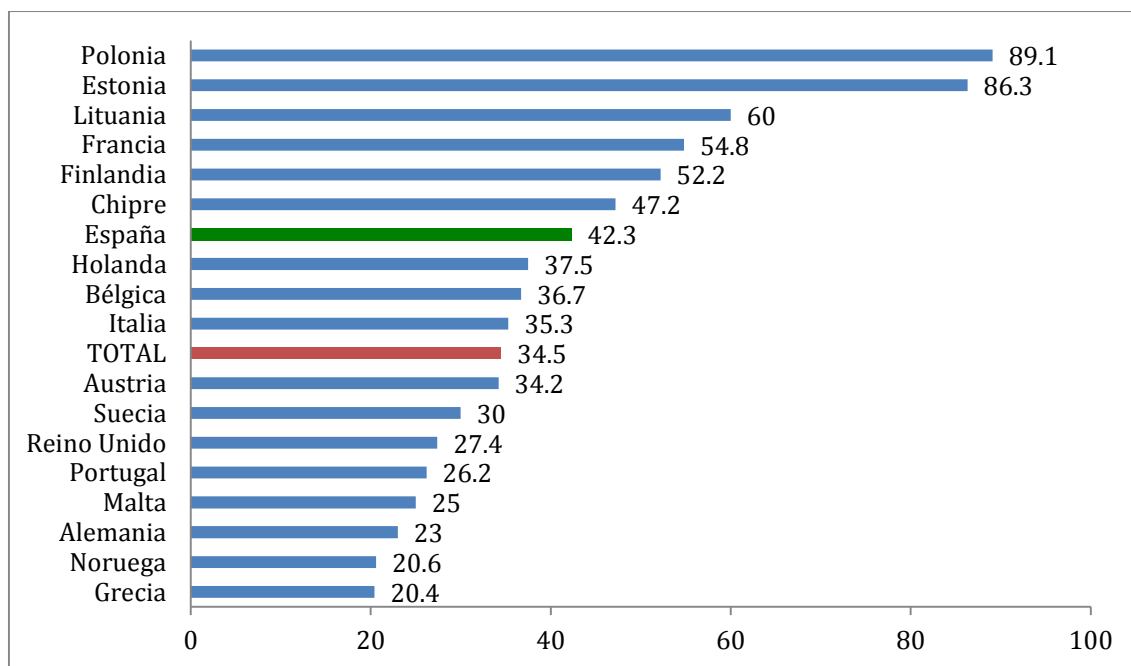
Hasta donde conocemos, este estudio es el primer estudio multicéntrico prospectivo sobre el manejo farmacológico del dolor en una muestra de neonatos ingresados en unidades neonatales españolas.

5.2.1. FRECUENCIA DE USO DE FÁRMACOS SEDANTES Y/O ANALGÉSICOS

En este estudio, un 42.3% de los neonatos recibieron algún tipo de medicación S/A, una proporción que alcanzó el 78.2% en aquellos que recibieron VM invasiva. Estos datos son muy similares a los hallados en la muestra completa del estudio Europain a nivel internacional. En ese estudio, se reclutaron 6680 neonatos (entre ellos los pertenecientes al presente trabajo) en 243 UCIN de 18 países europeos y se encontró que el 34% de la muestra global recibió fármacos S/A, porcentaje que ascendió hasta el 82% en el grupo de VM invasiva (45). Es importante destacar que no existe un porcentaje de administración de S/A que sea el idóneo, ya que como cualquier fármaco, lo ideal es que sea administrado solamente a quien lo necesita, y esto es difícil de evaluar en el caso de la sedoanalgesia. Como con cualquier tratamiento, su prescripción debe ir precedida de un diagnóstico correcto, de tal forma que en el caso de la S/A, la detección y valoración del dolor es un paso fundamental de cara a buscar la proporción ideal de pacientes que deben recibir fármacos sedantes y/o analgésicos. Este porcentaje, además, dependerá mucho del grado de complejidad de cada unidad y del tipo de pacientes que se atiendan en ella. Así, una unidad quirúrgica podría justificar un mayor uso de S/A que una unidad de menor complejidad. Para limitar la variabilidad en las características de las unidades, como se describe en los métodos, en este estudio solo se incluyeron unidades que prestasen asistencia intensiva integral, entendiendo como tal todos los modos de VM. Aún así, en el estudio participaron unidades de tamaños distintos, por lo que a la hora de buscar factores asociados a la S/A se analizaron sus resultados teniendo en cuenta este aspecto. Además, se comprobó que todas las unidades incluyesen un número de pacientes proporcional a su tamaño por número de camas y número de ingresos.

Una forma de aproximarse a un porcentaje objetivo es compararse entre las unidades de un mismo país y con otros países de nuestro entorno. Analizando por países los datos del estudio Europain, como podemos observar en la figura 27, el porcentaje de pacientes que reciben S/A en España se sitúa en un valor intermedio. Sin embargo, como limitaciones de esta comparativa está que no todos los países reclutaron el mismo número de pacientes ni de unidades, de forma que los países que hayan seleccionado más las unidades que participaron pueden tener resultados mejores que aquellos países que, como España, incluyeron un número muy elevado de unidades y pacientes (45). Quizás sea más realista compararse tan solo con aquellos países que incluyeron un número de pacientes o unidades similar al nuestro (Francia, Reino Unido e Italia), con los cuales compartimos además similitudes en cuanto a la organización del sistema nacional de salud y de las unidades neonatales.

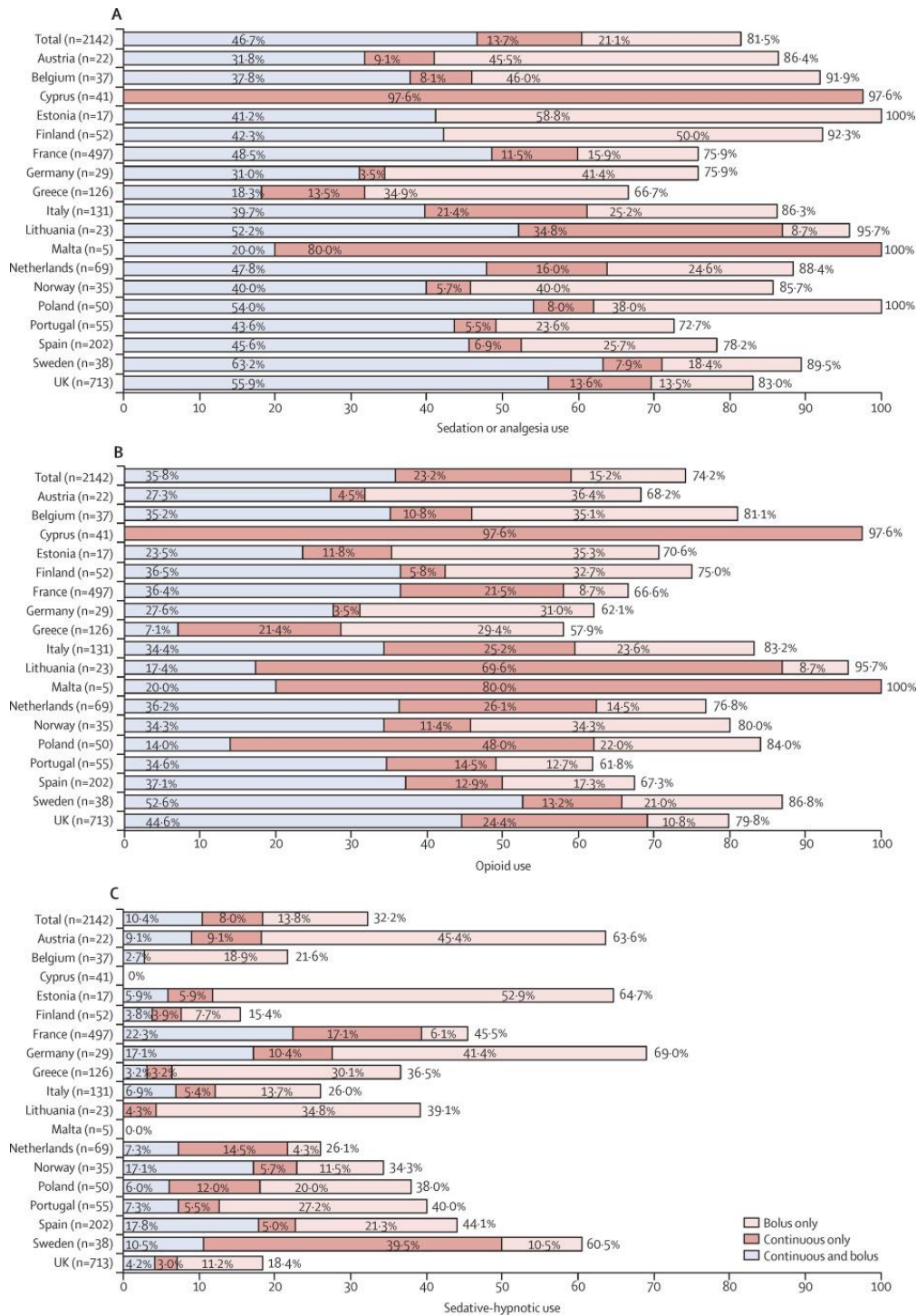
Figura 27. Porcentaje de utilización de fármacos sedantes y/ analgésicos en los países participantes en el estudio Europain.



Si valorar el porcentaje idóneo de pacientes S/A es difícil, más lo es evaluar la forma en la que esa S/A es administrada, y es muy probable que esto dependa más de preferencias locales o personales que de una pauta ideal. El manuscrito del estudio Europain publicado en The Lancet RM en 2015 nos proporciona algún gráfico

comparando estas prácticas en los neonatos ventilados mecánicamente, pero sin definir cuál es la práctica ideal (45).

Figura 28. Figura tomada del estudio Europain (45) comparando las prácticas de administración de fármacos sedantes y/o analgésicos (A), de opiáceos (B) y de sedantes (C) en 2142 neonatos ventilados mecánicamente en los distintos países participantes.



Resulta difícil comparar nuestros resultados con otras series distintas del estudio European, debido a que la gran mayoría de los trabajos sobre frecuencia de uso de S/A en el neonato son estudios tipo encuesta, en los que se pregunta a las distintas unidades por sus pautas habituales, pero no se incluyen pacientes reales. Los escasos estudios que incluyeron pacientes reales a pie de cuna, se centran en el dolor asociado a procedimientos, describiendo en general una pobre utilización de la analgesia (46) (25). Son interesantes los resultados de ocho unidades neonatales holandesas publicados en dos trabajos: en el año 2003, el 60.3% de una muestra de 151 neonatos ingresados en cuidados intensivos recibió algún tipo de analgesia farmacológica (47), porcentaje que se redujo significativamente, a 36.6%, en las mismas unidades 8 años después tras la intensificación de medidas no farmacológicas, la aplicación de los cuidados NIDCAP y el desarrollo de un protocolo de tratamiento basado en la valoración clínica del dolor (48). Uno de los pocos estudios prospectivos al respecto del uso de fármacos S/A se realizó en 46 unidades neonatales alemanas y se centró en la población de neonatos de muy bajo peso (<1500 gramos), encontrando que el 35.6% recibió S/A durante el ingreso (37).

Existen múltiples factores que pueden llevar al uso de medicaciones S/A en el ámbito de los cuidados intensivos, pero sin duda uno de los más importantes es la VM invasiva. Sabemos por estudios en población adulta y pediátrica que la VM es una técnica estresante, molesta y potencialmente dolorosa y que los fármacos analgésicos pueden mejorar esta experiencia (49,50). Además, los fármacos analgésicos y sedantes pueden mejorar la sincronía con el respirador, mejorar la función pulmonar y disminuir las necesidades de oxígeno o la duración de la oxigenoterapia (51). Por otro lado, la frecuencia de procedimientos potencialmente dolorosos es especialmente elevada en los neonatos sometidos a VM (47). Sin embargo, a pesar de que la perfusión de fármacos S/A es rutinaria en adultos, en neonatos no se ha alcanzado ese consenso. Como en otras situaciones clínicas, estas medidas farmacológicas no se han estudiado suficientemente y existe una enorme variabilidad entre unidades, también observada en nuestro estudio: un 78.2% de los neonatos que requirieron VM durante el periodo de estudio, recibieron algún fármaco S/A, pero este porcentaje varió hasta en 50 puntos entre las distintas unidades. En una encuesta 90 unidades neonatales italianas

en el año 2005, solo el 36% declaraba usar fármacos S/A de forma rutinaria durante la VM (22), hallazgo muy similar a un estudio anterior en 116 unidades francesas (30). En 2013, Mehler et al, en un estudio prospectivo en unidades neonatales alemanas, observaron que el 62% de los neonatos de bajo peso ventilados mecánicamente recibieron fármacos S/A (37). Sin duda uno de los factores que ha influido en esta variabilidad es que cuando la comunidad científica ha intentado demostrar que la administración S/A a pacientes en VM mejoraba los resultados neonatales, los hallazgos han sido en cierta medida desconcertantes, como veremos posteriormente al hablar de los fármacos opiáceos.

En nuestra muestra el fármaco más utilizado fue el fentanilo, tanto en perfusión como en bolos, usándose en el 29.4% de los neonatos. En total, se usaron durante el período de estudio 19 fármacos distintos, pero solo fentanilo, midazolam, morfina y paracetamol se usaron al menos en un 20% de los neonatos que recibieron S/A. Estos hallazgos son similares a los encontrados en el único estudio realizado en unidades de cuidados intensivos pediátricas en España (44). Si bien la metodología de ese estudio (encuesta a unidades) limita la comparación directa de los resultados, el fármaco analgésico más utilizado fue también el fentanilo y el sedante más usado el midazolam.

Uno de los pocos estudios prospectivos del manejo farmacológico de la S/A en pediatría se llevó a cabo en 27 unidades de cuidados intensivos pediátricas del Reino Unido en el año 2007 y reclutó a 360 pacientes, incluyendo 39 neonatos, observando que durante el periodo de estudio se usaron 28 fármacos distintos (52). En este estudio, los fármacos más usados fueron, por este orden, la morfina, el midazolam, y el fentanilo (52). En la encuesta a unidades italianas del año 2005, también se observó que el fentanilo era el fármaco usado con mayor frecuencia y por la mayoría de las unidades (22). En el estudio prospectivo de 46 unidades alemanas en el año 2013, si bien el uso de fentanilo fue menor que en nuestra muestra, globalmente los opiáceos fueron los fármacos S/A más usados, habiéndolos recibido el 22% de los neonatos de bajo peso incluidos en el estudio, seguidos por las benzodiacepinas (37). En la muestra completa del estudio European a nivel internacional, un 26% de los neonatos recibió un

opiáceo, principalmente morfina y/o fentanilo, un 14% recibió paracetamol y un 9% midazolam (45).

Tabla 20. Porcentaje de uso de los principales fármacos sedantes y/o analgésicos por países en el grupo de pacientes con ventilación mecánica invasiva reclutados en el estudio Europain (n=2142). Fuente: material suplementario de la referencia (45).

Country	Neonates with S/A n (%)	Morphine n (%)*	Fentanyl n (%)*	Sufentanil n (%)*	Ketamine n (%)*	Midazolam n (%)*	Propofol n (%)*	Chloral hydrate n (%)*	Neuromuscular blockers n (%)*	Acetaminophen n (%)*
Austria	19/22 (86.4)	5 (26.3)	12 (63.2)	-	4 (21.1)	6 (31.6)	-	5 (26.3)	3 (15.8)	7 (36.8)
Belgium	34/37 (91.9)	13 (38.2)	21 (61.8)	-	-	1 (2.9)	5 (14.7)	1 (2.9)	14 (41.2)	10 (29.4)
Cyprus	40/41 (97.6)	40 (100.0)	-	-	-	-	-	-	11 (27.5)	-
Estonia	17/17 (100.0)	1 (5.9)	12 (70.6)	-	-	10 (58.8)	-	-	1 (5.9)	8 (47.1)
Finland	48/52 (92.3)	14 (29.2)	22 (45.8)	-	6 (12.5)	8 (16.7)	2 (4.2)	-	17 (35.4)	39 (81.3)
France	377/497 (75.9)	97 (25.7)	58 (15.4)	198 (52.5)	60 (15.9)	223 (59.2)	8 (2.1)	-	33 (8.8)	165 (43.8)
Germany	22/29 (75.9)	3 (13.6)	18 (81.8)	-	1 (4.5)	16 (72.7)	1 (4.5)	-	6 (27.3)	2 (9.1)
Greece	84/126 (66.7)	7 (8.3)	66 (78.6)	-	3 (3.6)	34 (40.5)	-	16 (19.0)	4 (4.8)	2 (2.4)
Italy	113/131 (86.3)	11 (9.7)	103 (91.2)	-	2 (1.8)	29 (25.7)	4 (3.5)	1 (0.9)	7 (6.2)	8 (7.1)
Lithuania	22/23 (95.7)	21 (95.5)	6 (27.3)	-	-	9 (40.9)	-	-	7 (31.8)	10 (45.5)
Malta	5/5 (100.0)	5 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Netherlands	61/69 (88.4)	43 (70.5)	15 (24.6)	-	-	16 (26.2)	13 (21.3)	-	13 (21.3)	11 (18.0)
Norway	30/35 (85.7)	17 (56.7)	22 (73.3)	-	-	11 (36.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	14 (46.7)	15 (50.0)
Nyland	50/50 (100.0)	16 (32.0)	13 (26.0)	19 (38.0)	2 (4.0)	9 (18.0)	-	-	6 (12.0)	35 (70.0)
Portugal	40/55 (72.7)	22 (55.0)	16 (40.0)	-	-	21 (52.5)	-	2 (5.0)	4 (10.0)	16 (40.0)
Spain	158/202 (78.2)	37 (23.4)	125 (79.1)	-	5 (3.2)	76 (48.1)	7 (4.4)	1 (0.6)	45 (28.5)	47 (29.7)
Sweden	34/38 (89.5)	29 (85.3)	15 (44.1)	1 (2.9)	3 (8.8)	12 (35.3)	6 (17.6)	-	5 (14.7)	12 (35.3)
United Kingdom	592/713 (83.0)	542 (91.6)	105 (17.7)	2 (0.3)	34 (5.7)	55 (9.3)	12 (2.0)	56 (9.5)	352 (59.5)	143 (24.2)
TOTAL	1746/2142 (81.5)	923 (52.9)	629 (36.0)	220 (12.6)	120 (6.9)	536 (30.7)	59 (3.4)	83 (4.8)	542 (31.0)	530 (30.4)

*Percentages of those who received S/A
Abbreviation: S/A: Sedation/Analgesia

5.2.2. FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Hoy en día disponemos de una amplia variedad de fármacos analgésicos (tabla 1), aunque muchos de ellos no han sido estudiados específicamente en población neonatal. En nuestra muestra, sobre el total de neonatos, un 31.8% recibió un opiáceo, básicamente fentanilo y morfina, y un 14% recibió paracetamol. El uso de otros fármacos analgésicos fue anecdótico.

OPIÁCEOS

Los opiáceos son fármacos analgésicos puros, si bien en el neonato al usar dosis elevadas se puede conseguir un cierto efecto sedante. No tienen actividad antipirética ni antiinflamatoria. Ejercen su acción farmacológica mediante la unión a receptores opioides (μ , κ , y δ) presentes principalmente en el sistema nervioso central. La morfina es el fármaco de referencia de este grupo, y el más estudiado. En España existen varios opiáceos disponibles, pero en las unidades neonatales su uso prácticamente se restringe al fentanilo y a la morfina, sin poder recomendarse en este momento un opiáceo con respecto a otro. En un estudio de unidades de Alemania, Austria y Suiza

del año 2007, también el fentanilo se usó en el 74% de las unidades y la morfina en el 68%, siendo los fármacos analgésicos más comúnmente utilizados (21). Una explicación al elevado uso de fentanilo en las unidades españolas es que este fármaco puede tener algunas ventajas teóricas (potente, efecto rápido, corta duración) con un efecto analgésico similar a morfina (53), si bien existen muy pocos estudios randomizados al respecto y todos con un reducido número de pacientes (54,55). La teórica repercusión hemodinámica de la morfina parece limitar su uso en enfermos con disfunción cardiovascular, aunque la infusión de cloruro mórfico en perfusión continua ha demostrado ser segura y eficaz incluso en pacientes inestables. A diferencia de otros países europeos (37,45,56), en España el sufentanilo no se utiliza habitualmente, a pesar de estar comercializado y no contraindicado formalmente en niños.

La influencia del uso de fármacos analgésicos, especialmente los opiáceos, sobre los resultados es actualmente motivo de controversia. Existe suficiente evidencia de que estos fármacos son eficaces para el dolor moderado-severo, por lo que en la última década se han publicado recomendaciones internacionales promoviendo el uso de opiáceos en neonatos ventilados mecánicamente (28). Sin embargo, su utilización ha sido evaluada en dos estudios de buena calidad metodológica (57,58), y en un metaanálisis (59), y los resultados no han sido los esperados, lo cual merece una evaluación detenida. Se ha observado tan solo un modesto efecto de la morfina sobre las escalas de valoración clínica del dolor durante los procedimientos dolorosos, y una ausencia de efecto sobre la prevención de lesiones neurológicas o muerte (57,58). Además, la utilización de morfina se ha asociado a un mayor tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa en neonatos prematuros. El estudio más amplio hasta la fecha es el estudio NEOPAIN (NEurological Outcomes and Pre-emptive Analgesia In preterm ventilated Neonates) (60), que incluyó a 898 neonatos prematuros, aleatorizados a recibir una perfusión de morfina o placebo, sin evidenciar ninguna mejoría en los resultados neurológicos a corto plazo con el uso de analgesia. Esto ha llevado a no poder recomendar su uso rutinario en neonatos ventilados mecánicamente y a abogar por un uso selectivo en base a valoraciones del dolor con escalas clínicas (59). De forma similar, tampoco el uso de morfina para el dolor agudo

asociado a procedimientos ha demostrado claramente ser una medida analgésica eficaz por sí sola (61), lo que sugiere entre otras cosas, la necesidad de combinar varias medidas analgésicas al mismo tiempo.

Como limitaciones de estos estudios, hay que resaltar el hecho que los opiáceos sintéticos como el fentanilo no han sido evaluados y sobre todo que la utilización de analgésicos potentes para aliviar el dolor y el sufrimiento de los neonatos constituye en sí una razón suficiente para su utilización incluso en ausencia de efecto sobre algún resultado clínico. En todo caso, todos estos datos van a favor de una adecuada selección de los pacientes que requieren fármacos analgésicos, principalmente en base a escalas de valoración del dolor. En este sentido, es destacable que en estudios animales se observó que aquellos ratones que eran estresados y no recibían morfina, y aquellos que recibían morfina pero no eran estresados, mostraban peor desarrollo neurológico que aquellos que eran estresados y recibían morfina (62), sugiriendo que cuando la morfina es necesaria puede mejorar el pronóstico, pero no cuando se administra de forma indiscriminada.

La elección del opiáceo y de la vía de administración varía según las características del paciente y del dolor que queremos tratar. Así, para un dolor crónico en un paciente estable podemos usar fármacos de vida media larga por vía oral (metadona), en cambio para un dolor agudo asociado a procedimientos o a los cuidados intensivos elegiremos un fármaco de vida media corta administrado por vía intravenosa (fentanilo, morfina...). Cuando cambiamos de un opiáceo a otro es necesario conocer las dosis equivalentes, y cuando cambiamos de un opiáceo intravenoso a uno oral, además debemos de tener en cuenta la biodisponibilidad.

Tabla 21. Características de los opiáceos más usados en cuidados intensivos.

Opiáceo	Dosis equianalgésica iv (mg)	Biodisponibilidad vo (%)	Duración de la analgesia (h)
Morfina	10	20-40	4-5
Fentanilo	0.1 (100 mcg)		0.5-1.5
Metadona	10	70-100	8-24
Remifentanilo	0.003 (3 mcg)		0.05 (3-4 min)
Codeína	120	40-70	3-4

El remifentanilo no es tan popular como la morfina o el fentanilo en las unidades neonatales, pero su corta vida media, su rápido inicio de acción y su metabolismo por esterasas tisulares y plasmáticas lo hacen especialmente atractivo para el dolor asociado a procedimientos en lactantes y neonatos (63). Aunque se trata de un fármaco costoso comparado con la morfina y su presentación actual requiere que se diluya siempre, puede tener cabida en el manejo del dolor asociado a procedimientos y como alternativa a morfina y fentanilo en casos de tolerancia. En nuestra muestra, el remifentanilo se usó solo en 5 pacientes (1%).

PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofeno es el fármaco analgésico y antipirético más usado en todo el mundo. Su acción se basa en la inhibición de las prostaglandinas a nivel central. En nuestra muestra fue el tercer fármaco más usado, solo por detrás de los opiáceos fentanilo y morfina. Lo recibieron el 14,1% de los pacientes reclutados. Es un fármaco eficaz y bastante seguro usado a dosis terapéuticas. Los estudios específicos en población neonatal son escasos pero de buena calidad metodológica (24,64,65). En combinación con un opioide, produce más efecto analgésico que aumentar la dosis del opioide solo y reduce la dosis necesaria de opiáceos (66). Este efecto ha sido recientemente confirmado también en neonatos menores de 32 semanas de edad gestacional (67). Una revisión Cochrane del año 2015 concluye que el paracetamol no es eficaz para el dolor asociado a procedimientos cortos (punción con aguja, exploración oftalmológica), pero que puede serlo para el dolor postquirúrgico (68).

La Food and Drug Administration (FDA) todavía no ha aprobado la forma intravenosa en el recién nacido, pero las recientes guías de la AAP con respecto al dolor en el recién nacido lo incluyen como un fármaco a tener en cuenta (7).

METAMIZOL

En nuestra muestra se usó en un 3.4% de los pacientes. Es un fármaco de uso muy extendido en nuestro país, aunque en edad neonatal se usa mucho menos que en adultos o en niños mayores. Es muy escasa la literatura existente sobre su uso en pediatría, y especialmente en el periodo neonatal. No está disponible ni autorizado en

Estados Unidos y en España, según la ficha técnica, no está autorizado por debajo de los 3 meses, por lo que su uso en neonatos es como medicación *off-label*.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Los AINEs producen analgesia mediante la inhibición competitiva y no selectiva de la ciclooxigenasa, una enzima crucial en la cascada inflamatoria. Los fármacos de este grupo tienen un “techo” terapéutico, es decir, que a partir de cierta dosis no se consigue mayor efecto analgésico. El ibuprofeno es el fármaco de elección de este grupo, ya que es igual de efectivo que el resto y con menos efectos adversos. El uso de aspirina como analgésico en edad pediátrica ha decaído desde los años 70 por su asociación con el Síndrome de Reye. En el neonato en estado crítico, los AINEs deben ser utilizados con prudencia, ya que pueden inducir o potenciar la nefrotoxicidad de otros fármacos, especialmente en situaciones de hipovolemia o de disfunción renal. Además, por su efecto antiagregante plaquetario, su administración debe evitarse en pacientes con coagulopatía o con fallo hepático. Su uso concomitante con otros fármacos, especialmente los opioides, reduce entre un 15-30% la dosis de éstos. Si bien todos son, en alguna medida, irritantes gástricos, su uso de forma aguda no suele conllevar problemas y a largo plazo el uso de ranitidina u omeprazol oral minimiza los efectos secundarios a nivel gastrointestinal.

Históricamente, ha habido cierta reticencia al uso de estos agentes en neonatología (1), por los efectos secundarios anteriormente descritos y por la disponibilidad de analgésicos más seguros, además de que la ficha técnica de estos fármacos expresamente limita su uso a pacientes por encima de los 3 meses. De hecho en nuestra muestra no se usó ibuprofeno como analgésico en ningún paciente y las referencias sobre su uso en neonatos se reducen a la indicación para el cierre del conducto arterioso en el prematuro (69), no como analgésico.

KETAMINA

La ketamina es un fármaco analgésico y sedante, con efectos amnésicos, que no produce alteración hemodinámica y tiene efecto broncodilatador, lo que lo convierte en un fármaco atractivo en algunos escenarios de cuidados intensivos, como la

inestabilidad hemodinámica aguda y el fallo respiratorio. Farmacológicamente, se han propuesto numerosas hipótesis para explicar los efectos de ketamina, incluyendo la unión a los receptores NMDA en el sistema nervioso central, la interacción con receptores opiáceos a nivel central y espinal y la interacción con receptores colinérgicos de tipo muscarínico, de la norepinefrina y de la serotonina. La ketamina tiene actividad simpaticomimética, dando lugar a taquicardia, hipertensión, incremento del consumo de oxígeno cerebral y miocárdico, incremento del flujo sanguíneo cerebral e incremento de la presión intraocular e intracraneal.

Se ha estudiado escasamente en recién nacidos, y tan solo podemos encontrar un ensayo clínico con 16 neonatos que mostró que la ketamina a las dosis usadas no atenuaba las respuestas fisiológicas a la aspiración traqueal (70). A pesar de esta escasa evidencia, en la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) no se limita su uso en edad pediátrica. En nuestra muestra se usó tan solo en 6 pacientes (1,2%).

5.2.3. FÁRMACOS SEDANTES

La sedación se define como un estado de disminución de la conciencia, manteniendo o no los reflejos de protección y la permeabilidad de la vía aérea, la percepción del dolor o la respiración espontánea. Con fines docentes, se definen los grados de sedación en tres niveles:

- **Ansiolisis:** el paciente responde normalmente a órdenes verbales aunque el estado cognitivo y la coordinación motora pueden estar alteradas. Las funciones cardíaca y respiratoria están mantenidas.
- **Sedación moderada:** el paciente responde correctamente a órdenes verbales o estimulación táctil. Conserva los reflejos protectores de vía aérea aunque pueden ser necesarias maniobras de apertura para mantenerla permeable. Las funciones cardíaca y respiratoria están mantenidas.
- **Sedación profunda o hipnosis:** el paciente no puede ser despertado con facilidad y son necesarios estímulos verbales o dolorosos repetidos. Puede acompañarse de pérdida parcial o total de los reflejos de protección de a vía aérea y puede afectarse la ventilación espontánea.

Como se puede observar, esta clasificación tiene poca aplicabilidad en edad neonatal, y en general en época preverbal.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas son el fármaco más utilizado para la sedación en las unidades de cuidados intensivos. Su mecanismo de acción consiste en la unión a la subunidad alfa del receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA) haciendo que éste se una a la subunidad beta de dicho receptor lo que facilita la conducción de cloro a través de las membranas y resulta en una hiperpolarización celular. Este mecanismo de acción es compartido por otros fármacos sedantes como el propofol y los barbitúricos. Los efectos que produce su administración incluyen: hipnosis, amnesia, ansiolisis, relajación muscular y actividad anticonvulsivante, pero no tienen propiedades analgésicas intrínsecas. Sus efectos secundarios son sobre todo la depresión respiratoria y en menor medida la cardiovascular. Su antídoto es el flumazenilo.

El **midazolam** es un fármaco hidrosoluble, de acción rápida (2-3 minutos) y de vida media corta (20-60 minutos). Se metaboliza a través del hígado (citocromo P₄₅₀) transformándose en un metabolito que se elimina por vía renal. Todavía se usa muy frecuentemente en neonatología (42.4% de los neonatos que recibieron algún tipo de S/A) a pesar de la ausencia de beneficios demostrados, de la preocupación sobre su influencia en el neurodesarrollo tanto en experimentación animal (71) como a nivel clínico (72), y de recientes revisiones desaconsejando su uso rutinario (18). Este uso frecuente no es exclusivo de nuestra muestra, sino que es un hallazgo habitual en otros estudios de S/A en neonatos (22), incluso en la población de neonatos de muy bajo peso (37). En la muestra completa del estudio European a nivel internacional, el midazolam se usó en un 9% de los 6680 neonatos estudiados, porcentaje que ascendió a un 25% en el grupo de VM invasiva (45). Incluso algunos estudios comunican un aumento del uso del midazolam en los últimos años: en 46 unidades alemanas cuyos datos se recogieron de forma prospectiva en dos periodos, el uso de midazolam aumentó de un 13% de los pacientes en el periodo 2003-2019 a un 18% en el 2010 ($p < 0.001$) (37). Aunque continúa estando aprobado por la AEMPS para su uso en UCIN,

incluso en prematuros, actualmente no existe una indicación clara para su uso, y parece que si es necesaria sedación en neonatos la morfina es más segura que el midazolam (59).

El **lorazepam** posee efecto ansiolítico y sedante ligero con mínimo efecto miorrelajante. Habitualmente se usa vía oral, aunque puede ser usado vía intravenosa o intramuscular. La experiencia clínica en su uso en pediatría es mucho menor que con el midazolam. De hecho, en nuestra muestra se usó de forma anecdótica tan solo en un paciente. El **diazepam** es una benzodiacepina de acción rápida (1-2 minutos), con una duración de 30-45 minutos. La rapidez de acción vía intravenosa y la posibilidad de administrarse vía rectal hace que se haya utilizado como un fármaco de primera línea en el tratamiento de crisis convulsivas, por lo que existe experiencia clínica en su utilización en el paciente pediátrico y en el neonatal. En nuestra muestra, se usó en forma de bolos tan solo en 4 pacientes.

PROPOFOL

El propofol es un sedante-hipnótico de acción ultracorta (inicio a los 20 segundos) y de corta duración (5-10 minutos). Tiene también efecto antiemético, antipruriginoso y anticomicial. Su principal inconveniente es que causa depresión hemodinámica por lo que debe usarse con precaución en pacientes inestables. Por sus características farmacocinéticas es un fármaco ideal para obtener una sedación rápida, profunda y con recuperación precoz, lo cual lo convierte en un sedante muy utilizado para realización de procedimientos invasivos. Se puede utilizar en bolos o en perfusión continua para procedimientos o sedaciones más prolongadas. Si bien se han descrito casos de acidosis, rabdomiolisis e hiperpotasemia, actualmente hay numerosos estudios que han demostrado su eficacia y seguridad en población pediátrica, incluidos lactantes, siempre que se tenga en cuenta que no debe utilizarse en perfusión continua más de 48h a dosis elevadas. Una consideración importante es que va disuelto en una emulsión lipídica, por lo cual existe cierto riesgo de contaminación bacteriana en su manipulación y supone un aporte extra de grasa (la infusión a 2 mg/kg/h supone un aporte de 0.5 g/kg/día) habiendo sido descritos casos de elevación

de triglicéridos en sangre tras infusiones prolongadas. Otros efectos adversos son la depresión respiratoria y cardíaca y la disminución de la presión intracraneal (73).

En neonatología la experiencia es muy escasa, y no existen ensayos clínicos en esta franja de edad, por lo que la ficha técnica del fármaco expresamente desaconseja su uso en el primer mes de vida. A pesar de estas limitaciones, en nuestra muestra se usó en 10 pacientes y en la literatura existe alguna referencia de su uso en diferentes edades gestacionales y en distintas situaciones clínicas, sobretodo como inductor anestésico y para la intubación orotraqueal (73–75).

BARBITÚRICOS

Producen depresión no selectiva del sistema nervioso central, desde sedación consciente hasta anestesia general y coma. Se han usado como anticonvulsivantes, en el tratamiento del edema cerebral, y en combinación con otros fármacos en pacientes en los que no se consigue una sedación adecuada con otras combinaciones de sedantes. Al igual que el propofol producen depresión hemodinámica por lo que deben ser utilizados con precaución en pacientes inestables. Los efectos secundarios más comunes son: depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, depresión miocárdica y broncoespasmo.

El **tiopental sódico** administrado de forma intravenosa tiene un inicio de acción rápido (antes de 1 min). Su metabolismo es hepático y su vida media de unas 3-8 horas. Produce sedación, relajación muscular y apnea. En nuestra muestra se usó solo en 3 pacientes.

El **fenobarbital** posee un tiempo de acción más lento y es un fármaco en el que hay mucha experiencia en neonatología como anticomicial de primera elección, quizá por esto, aunque se indicación como sedante es más dudosa, en nuestra muestra se usó en el 2.5% de los pacientes, siendo el sexto fármaco más utilizado.

HIDRATO DE CLORAL

Es un sedante-hipnótico puro, sin propiedades analgésicas. Es eficaz en una sola dosis en procedimientos breves y no dolorosos pero en dosis repetidas puede originar sedación prolongada. Se puede administrar vía oral o rectal, en forma de enema (76). Como efectos secundarios destacan: irritación gastrointestinal, depresión respiratoria y cardiocirculatoria, desorientación y agitación, rash cutáneo, náuseas, leucopenia. En nuestra muestra se usó tan solo en un paciente.

CLONIDINA

Es un agonista α -2 adrenérgico con efecto sedante y analgésico. Tiene la ventaja de no producir depresión respiratoria ni abstinencia. Tiene el inconveniente de producir cierto grado de hipotensión y bradicardia por lo que debe administrarse con precaución en pacientes inestables hemodinámicamente. En España, todos los usos en edad neonatal son *off-label* y las presentaciones intravenosas deben ser usadas como medicación extranjera. La experiencia como sedante en neonatología es escasa, pero en cambio existe bastante literatura de su uso como coadyuvante en el tratamiento de la abstinencia a benzodiazepinas y opiodes (76,77). De hecho, el 32% de los neonatos que desarrollaron un síndrome de abstinencia en nuestra muestra fueron tratados con clonidina.

5.2.4. USO OFF-LABEL DE MEDICACIONES SEDANTES Y/O ANALGÉSICAS

El uso *off-label*, fuera de ficha técnica, es frecuente en el ámbito de los cuidados intensivos neonatales (19). El reducido mercado de la neonatología lleva a muchas compañías farmacéuticas y grupos de investigación a limitar su inversión en fármacos e I+D en esta franja de edad, lo que en la práctica se traduce en la ausencia de ensayos clínicos y en el frecuente fenómeno de los “fármacos huérfanos”. En concreto, en el ámbito de los fármacos analgésicos, existen dificultades de índole económico, ético y legal para el desarrollo de estudios y para la aprobación por las agencias del medicamento correspondientes (78,79).

Es destacable que de los 19 fármacos utilizados en la muestra de estudio, solo 7 están expresamente aprobados para su uso en edad neonatal por la AEMPS y algunos incluso están expresamente contraindicados, entre ellos el fármaco más utilizado (fentanilo). Es fácil suponer que esta práctica habitual puede tener implicaciones de ámbito legal, especialmente en ausencia de protocolos de consenso que amporen su uso y definan el estándar de tratamiento en ausencia de indicaciones formales en la ficha técnica. Tanto el uso compasivo como el uso *off-label* están regulados (RD 1015/2009) y pueden ser “legales” en cumplimiento de determinados requisitos, pero el hecho de estar reconocido jurídicamente su uso no exime de responsabilidad en determinados casos, al igual que sucede en el uso ordinario de medicamentos.

Tabla 22. Esquema del contenido de la ficha técnica para fármacos analgésicos y sedantes en el periodo neonatal.

	¿Aprobado en neonatos?	Ficha técnica AEMPS
Fentanilo	No	Contraindicado en niños menores de 2 años
Midazolam	Si	Solo para sedación en UCI (incluso en <32 sem) Para sedación consciente >6 meses
Paracetamol	Si	
Morfina	Si	Se recomienda en neonatos no exceder de 0.02 mg/Kg/h
Metamizol	No	>3 meses im >1 año iv
Fenobarbital	Si	
Clonidina	No	No disponible forma intravenosa (medicación extranjera)
Propofol	No	No en <1 mes
Ketamina	Si	
Remifentanilo	No	Solo en >1 año
Meperidina	No	Contraindicado en <6 meses
Diazepam	No	No debe utilizarse en <6 meses, salvo si no existen otras alternativas terapéuticas
Penthotal	¿	No ficha técnica
Fenitoína	Si	
Bupivacaína	Si?	No específicamente En los cuadros de dosificación empieza en los 5 años

Lorazepam	No	No se recomienda en <6 años
Hidrato de Cloral	No	No comercializado No ficha técnica
Levomepromazina	No	No en <3 años
Sevoflurano	Si	

5.2.5. SOLUCIONES DULCES ORALES

Una medida que merece especial atención por su sencillez y sus buenos resultados, es la administración de soluciones azucaradas vía oral durante la realización de procedimientos estresantes y/o dolorosos. Ningún fármaco ha sido más estudiado que la sacarosa oral para el manejo del dolor asociado a procedimientos en el recién nacido. Es sorprendente, sin embargo, que tras más de 30 ensayos randomizados, no se haya llegado todavía a un acuerdo sobre la dosis más eficaz y segura. Un amplio rango de pautas están descritas en la literatura y aunque la dosis óptima no ha sido todavía definida, lo más eficaz parece ser 0,5-1 ml de sacarosa al 24-30% administrada 2 minutos antes del procedimiento (35,80–83). El mecanismo por el cual reduce la respuesta fisiológica al dolor no está todavía completamente aclarado, pero parece estar mediado por la liberación de opiáceos endógenos y endorfinas asociadas al sabor dulce (7).

El uso de soluciones dulces orales durante procedimientos potencialmente dolorosos ha sido ampliamente recomendado (80,84) y una revisión Cochrane del año 2013, que incluyó 57 estudios y 4730 pacientes entre 25 y 44 semanas concluyó que la sacarosa oral era segura y efectiva para el dolor asociado a procedimientos (85). A pesar de estos datos, en nuestro estudio solo el 38,4% de los neonatos recibieron alguna solución dulce oral (sacarosa o glucosa). Es posible que el registro de la administración de soluciones dulces orales fuese más laxo que para los fármacos, a pesar de que está recomendado que su administración sea registrada como una medicación (7) y de que el carácter prospectivo del estudio debería haber minimizado este posible error. Otra posibilidad es que todavía existan reticencias a su uso debido al desconocimiento de su mecanismo de acción exacto. Además, en los últimos años algunos estudios que incluyeron medidas indirectas de la actividad cortical, han sugerido que si bien la

sacarosa reduce las escalas clínicas de evaluación del dolor, no puede ser considerada una medida analgésica (86). A pesar de estas limitaciones, su uso continúa estando aconsejado en la mayoría de los consensos de expertos y protocolos internacionales (80,82). Es importante destacar el hecho de que en nuestra muestra 12 unidades utilizan soluciones dulces en más de la mitad de sus pacientes y en cambio hubo 9 unidades que no las utilizaron en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio. Esta variabilidad, aunque también se observó con otros fármacos, es especialmente llamativa en el caso de las soluciones dulces orales.

A nivel internacional, un estudio del año 2009 en Australia orientado al dolor asociado a procedimientos, observó que el uso de sacarosa se redujo a poco más de la mitad de todos los procedimientos (46). En Reino Unido en el año 2008, tan solo el 32% de las UCIN declaró usar de forma habitual la sacarosa como una medida analgésica (32)

5.2.6. VARIABILIDAD UNIDADES

Como en otros estudios previos, nuestros resultados indican una gran variabilidad en las pautas de S/A entre las 30 unidades participantes (25). Los 19 fármacos distintos utilizados, las 14 combinaciones distintas de fármacos en perfusión y la dispersión de los porcentajes de utilización de los distintos fármacos, son reflejo de la carencia de pautas de consenso comunes a las unidades españolas. Es fácil concluir que estas diferencias entre unidades dificultan la comparación de resultados y el estudio de la S/A en nuestro país. Esta gran variabilidad ha podido ser detectada gracias a una recogida de datos reales en la cabecera del paciente; es muy probable que el uso de estas medicaciones no pudiese ser detectado en estudios tipo encuesta. De forma similar, Jenkins et al en un estudio prospectivo de 338 pacientes pediátricos (incluyendo 39 neonatos) de 20 unidades en Reino Unido, reportan 24 fármacos sedantes o analgésicos distintos (52). En otro estudio realizado específicamente en población neonatal en 6 UCIN de Massachusetts en el año 1998, se encontró una gran variación (casi 30 veces) en el porcentaje de opiáceos administrados a los neonatos ingresados (87).

5.2.7. FACTORES ASOCIADOS A RECIBIR S/A

El análisis multivariante de regresión logística mostró que las variables asociadas a un mayor uso de S/A fueron la edad a término, la VM, la gravedad al ingreso definida en base a la puntuación de CRIB, la existencia de guías locales de evaluación del dolor y la existencia de un líder médico del dolor. El factor más asociado al uso de S/A fue la VM.

En estudios previos, se han descrito diferencias en el manejo del dolor asociadas al tamaño de las unidades (21)(38), al nivel asistencial (32,33) y a su carácter quirúrgico (32). En el análisis multivariante de nuestra muestra, el número de ingresos anuales (mayor o menor de 250) y el número de ingresos quirúrgicos anuales (mayor o menor de 25) no se asociaron al hecho de recibir S/A. Un potencial sesgo que podría haber influido en estos datos es que las distintas unidades hubiesen incluido un número de pacientes no proporcional a su tamaño. Este sesgo ha sido descartado en nuestro estudio, ya que el número de pacientes reclutados se relacionó directamente con el número de camas y con el número de ingresos, con coeficientes de correlación de 0.77 y 0.97 respectivamente. Creemos que este es un índice de la calidad y la exhaustividad de la información.

Existen pocos datos sobre la influencia de las guías locales en el manejo del dolor en unidades neonatales. Algunos estudios previos sugieren diferencias significativas entre las unidades que disponen de protocolos por escrito y las que no (21)(88). En nuestra muestra solo la existencia de guías locales de valoración del dolor se asoció de forma independiente a un mayor uso de S/A, si bien la propia aplicación de las herramientas de valoración del dolor no se asoció de forma significativa.

Otros estudios previos también encontraron diferencias en cuanto al uso de fármacos S/A en función de la edad gestacional. Un estudio alemán que reclutó de forma prospectiva 5121 neonatos de muy bajo peso en 46 unidades, observó que el uso de S/A era más frecuente en los de menor edad gestacional y de menor peso (37).

La VM se ha asociado al hecho de recibir S/A en varios estudios previos, con distintas metodologías. Este aspecto no es sorprendente dada la difusión de recomendaciones al respecto de la necesidad de analgesia durante la VM. Mehler et al en el año 2013 comunicaron los resultados de un estudio prospectivo y observaron que los neonatos que fueron ventilados de forma invasiva recibieron más frecuentemente S/A que aquellos que se trataron con CPAP (65% vs 12%) (37).

5.2.8. ABSTINENCIA A FÁRMACOS SEDANTES Y/O ANALGÉSICOS

Tras la suspensión de fármacos opiáceos o de benzodiacepinas puede aparecer el conjunto de síntomas de privación que conocemos como síndrome de abstinencia. En neonatología existe gran experiencia histórica en el tratamiento de la privación a opiáceos por el manejo de los hijos de madres adictas a drogas por vía parenteral, de hecho las escalas que usamos habitualmente para evaluar la abstinencia a opiáceos en UCIN, han sido validadas en el contexto de recién nacidos expuestos a drogas maternas. Las más usadas en nuestro estudio y en la literatura en general son la escala de Finnegan, más completa pero más compleja y laboriosa, y la escala de Lipstiz, con menos ítems, más sencilla y más rápida (89,90).

Diferentes estudios, muchos de ellos en neonatos o lactantes, relacionan el desarrollo de síndrome de abstinencia con un tratamiento más prolongado y una mayor dosis acumulada. De esta forma, sabemos que dosis acumuladas de fentanilo $>2,5$ mg/Kg o una duración >9 días se asocian con una incidencia de síndrome de abstinencia cercana al 100% (89).

La base del tratamiento del síndrome de abstinencia es la retirada progresiva y lenta del opiáceo, pero aún así a veces es necesario el empleo de tratamientos sustitutivos vía oral con opiáceos de vida media larga (sulfato de morfina, metadona, tintura de opio) (90). A este tratamiento sustitutivo se pueden añadir fármacos coadyuvantes (76,77). No existe un fármaco o una combinación de fármacos que haya demostrado ser la más eficaz, por lo que cada unidad debe de establecer su propio protocolo siguiendo las siguientes pautas básicas:

- Reducción lenta y progresiva del fármaco en perfusión continua
- Uso medidas no farmacológicas
- Inicio de tratamiento sustitutivo solapado con la retirada de la perfusión. De forma profiláctica en los pacientes con más de 5-7 días de opiáceos en perfusión.
- Calcular la dosis sustitutiva teniendo en cuenta potencia relativa y biodisponibilidad
- Valoración de los síntomas de abstinencia con una escala validada y con la cual esté familiarizado el personal
- Indicar fármaco y dosis de rescate si aparecen datos de abstinencia

Hasta donde conocemos, no existen datos sobre las prácticas actuales de manejo del síndrome de abstinencia en unidades neonatales. En nuestra muestra, un 15.2% de los neonatos que recibió un opiáceo o benzodicepina en perfusión continua desarrolló un síndrome de abstinencia y los fármacos más usados para su prevención y/o tratamiento fueron la morfina, la clonidina y la metadona.

5.3. VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

Una correcta valoración clínica es un pre-requisito esencial para un adecuado manejo del dolor a cualquier edad. Sin embargo, esto es difícil en edad neonatal, y dada la incapacidad del neonato para comunicar verbalmente la presencia de dolor, en la práctica clínica el diagnóstico se hace frecuentemente en base a medidas subjetivas que incluyen cambios en parámetros conductuales y/o en constantes vitales. Para intentar homogeneizar la forma en la que se evalúa el dolor en neonatología se han establecido una serie de recomendaciones de consenso, que resumimos en la siguiente tabla (modificada de (28,91)).

Tabla 23. Recomendaciones para la valoración del dolor en neonatología.

Evalúa y documenta el dolor junto con los signos vitales cada 4-6 horas o según las puntuaciones de las escalas o la situación clínica del neonato
Usa herramientas validadas para la evaluación del dolor
Usa escalas de valoración que sean válidas para distintas edades gestacionales y para distintos tipos de dolor
Usa escalas de valoración que sean exhaustivas y multidimensionales
Evalúa el dolor siempre tras cada procedimiento potencialmente doloroso
Evalúa el dolor para comprobar la eficacia de intervenciones farmacológicas o ambientales

5.3.1. MÉTODOS PARA EVALUAR EL DOLOR EN EL NEONATO

A menor edad gestacional, menor es la capacidad del neonato para responder al dolor o al estrés, y menos organizadas son sus respuestas autonómicas o auto-reguladoras, lo que se traduce en una mayor dificultad para comunicar el dolor (91–94). Por ejemplo, la práctica totalidad de los neonatos a término expresan llanto ante un estímulo doloroso, pero en neonatos prematuros menos del 50% son capaces de expresar esta respuesta (10). Cuando el dolor es repetitivo o continuo durante horas o días, se produce una respuesta compesandora y ahorradora de energía, que conlleva una menor expresividad de las respuestas conductuales y fisiológicas al dolor, lo cual no debe ser confundido con la ausencia de dolor (91).

Las respuestas al dolor del recién nacido, que constituyen su único mecanismo de comunicación para expresar dolor, pueden ser clasificadas en tres grupos: respuestas fisiológicas, respuestas conductuales y respuestas bioquímicas. Las diferentes escalas clínicas validadas para la detección de dolor en el neonato utilizan una combinación variable de algunas de estas respuestas.

Tabla 24. Respuestas del recién nacido al dolor

Fisiológicas	Aumento de la FC Aumento de la FR Aumento de la TA Descenso de la SatO ₂ Sudoración Cambios en la perfusión
Conductuales	Llanto Cambios en la expresión facial (ceño fruncido, ojos cerrados, boca abierta...) Hipertonía Movimientos no coordinados de miembros Temblor Dificultad para comer
Bioquímicas	Aumento cortisol Aumento de catecolaminas Liberación de glucagón, hormona de crecimiento y aldosterona Disminución de prolactina e insulina

Existen algunos estudios que usan nuevas tecnologías para la valoración del dolor, pero sin embargo, la mayoría están aún en fase experimental o no han demostrado ser superiores a las escalas clínicas: la espectroscopía cercana al infrarrojo, la resonancia magnética funcional, el electroencefalograma integrado por amplitud, la conductancia cutánea son algunos de los métodos en estudio (5,95–98).

5.3.2. ESCALAS CLÍNICAS

Las escalas clínicas son hoy en día el patrón oro de la valoración del dolor en el recién nacido. Sin embargo, todavía no disponemos de una escala clínica ideal, especialmente para el dolor crónico o prolongado. Esto es así a pesar de que en las últimas dos décadas se han publicado multitud de escalas para diferentes escenarios clínicos, sin que ninguna haya prevalecido claramente sobre la otra (tabla 25).

Tabla 25. Características de las principales escalas para valoración del dolor usadas en periodo neonatal.

Herramienta	Acrónimo	Autor/Año	Variables conductuales	Variables fisiológicas	Tipo de dolor validado	Edad validada
Premature Infant Pain Profile	PIPP	Stevens 1996	Entrecejo fruncido, ojos apretados, surco nasolabial	FC, SatO2	Agudo (procedimientos) y postoperatorio	28-40 sem
Crying Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression, Sleeplessness	CRIS	Krechel 1995	Llanto, expresión facial, períodos de sueño	FC, SatO2	Postoperatorio	32-60 sem
Neonatal Infant pain Scale	NIPS	Lawrence 1993	Expresión facial, llanto, movimientos de brazos y piernas, estado de activación	Patrón respiratorio	Agudo (procedimientos)	28-38 sem
Neonatal Pain Agitation and Sedation Scale	N-PASS	Hummel 2003	Llanto, irritabilidad, estado de conducta, tono de extremidades	FC, FR, TA SatO2	Agudo y prolongado	0-100 días
Neonatal Facing Coding System	NFCS	Grunau 1987	Movimientos faciales	∅	Agudo (procedimientos)	0-4 meses
Echolle de la Douleur Inconfort Nouveau-Ne	EDIN	Debillion 2001	Actividad facial, movimientos del cuerpo, calidad del sueño, contacto con las enfermeras, consolabilidad	∅	Prolongado	25-36 sem
Comfort Scale	Comfort	Ambuel 1992 Van Dijk 2000	Alerta, agitación-calma, respuesta respiratoria, llanto, movimientos, tono y tensión facial	∅	Prolongado (postoperatorio)	<3 años

Tan solo el 16.7% de los 468 neonatos de nuestro estudio recibió al menos una valoración del dolor con una escala clínica. Además, solo un 23.5% y un 20.3% de días-paciente con administración de sedantes o analgésicos mayores y con VM, respectivamente, conllevaron una valoración del dolor. Es destacable también que 20 de las 30 unidades participantes no realizaron evaluación del dolor con una escala clínica en ningún paciente, y que en las unidades en las que sí se evaluó el dolor existen diferencias importantes en el número de evaluaciones realizadas y en las escalas clínicas utilizadas. En estas 10 unidades que sí valoraron el dolor con escalas clínicas se usaron 6 escalas distintas. En una encuesta a 370 unidades neonatales de Austria, Alemania y Suiza, solo 32 declararon usar escalas de valoración del dolor, y éstas usaron hasta 19 escalas distintas (21). En Italia en el año 2005, la encuesta realizada por Lago et al, encontró que solo el 19% (17 de 90) de las unidades usaban escalas, y que éstas usaban 4 escalas distintas.

Las escalas más usadas o recomendadas a nivel internacional son la escala CRIES, la escala PIPP, la escala NIPS y la escala N-PASS (22). De las 10 unidades que usaron escalas clínicas en nuestro estudio, 4 de ellas usaron la escala CRIES y las escalas PIPP, Susan-Givens y Comfort fueron usadas en 2 unidades. Sorprende especialmente el uso de la escala de Susan-Givens, la cual aunque fue diseñada para edad neonatal y existe algo de información de acceso gratuito en internet, no está específicamente validada ni publicada. En la muestra completa del estudio European, que reclutó 6680 neonatos (entre los cuales se incluyen los pacientes del presente trabajo) pertenecientes a 243 UCIN europeas, las escalas más usadas fueron la EDIN, la Comfort, la N-PASS y la PIPP, por este orden (*datos no publicados, comunicación personal R. Carbajal*).

La **escala CRIES** fue publicada en el año 1995 y validada para el dolor postoperatorio (99). Contiene medidas conductuales y fisiológicas y debe ser usada de forma horaria junto con el registro de otros signos vitales. Una puntuación por encima de 4 indicaría la necesidad de una intervención para el manejo del dolor. El uso de esta escala no ha sido validado en el contexto del dolor asociado a procedimientos.

Tabla 26. Escala CRIES

Parámetros	0 puntos	1 punto	2 puntos
Llanto	No	Agudo-consolable	Agudo-inconsolable
FiO ₂ para Sat O ₂ > 95	0,21	< o = 0,3	> 0,3
FC y TA	< o = basal	> o < 20% basal	> o < 20% basal
Expresión facial	Normal	Muecas	Muecas/gemido
Periodos de sueño	Normales	Despierto muy frecuentemente	Despierto constantemente

La **escala PIPP** es una escala multidimensional validada en el año 1996 (100). Consiste en 7 ítems, cada uno de los cuales se puntúa del 0 al 3. Una característica diferencial de esta escala es que tiene en cuenta la edad gestacional como uno de sus ítems, otorgando una mayor puntuación basal a neonatos de menor edad gestacional y que por tanto son menos capaces de expresar dolor. Esta escala ha sido por tanto validada tanto para su uso en grandes prematuros como en niños a término para el dolor asociado a procedimientos, pero no para el dolor continuo o mantenido.

Tabla 27. Escala PIPP

Proceso	Parámetros	0	1	2	3
Gráfica	Edad gestacional	≥ 36 sem	32 a < 36 sem	28 a 32	≤ 28 sem
Obsevar al niño 15"	Comportamiento	Activo/desperto ojos abiertos mov. faciales	Quieto/desperto ojos abiertos no mov. faciales	Activo/dormido ojos cerrados mov. faciales	Quieto/dormido ojos cerrados no mov. faciales
Observar al niño 30"	FC max	0-4 lat/min	5-14 lat/min	15-24 lat/min	≥ 25 lat/min
	Sat O ₂ min	0-2,4%	2,5-4,9%	5-7,4%	≥ 7,5%
	Entrecejo fruncido	Ninguna 0-9% tiempo	Mínimo 10-39% tiempo	Moderado 40-69% tiempo	Máximo ≥ 70% tiempo
	Ojos apretados	Ninguna 0-9% tiempo	Mínimo 10-39% tiempo	Moderado 40-69% tiempo	Máximo ≥ 70% tiempo
	Surco nasolabial	No	Mínimo 0-39% tiempo	Moderado 40-69% tiempo	Máximo ≥ 70% tiempo

La escala **N-PASS** es una completa escala que ha sido validada para su uso como herramienta de valoración de la sedación y del dolor prolongado o continuo (101). Quizás sea una escala un poco más compleja de incorporar a la práctica clínica que otras, si bien existen herramientas online que pueden ayudar en esta tarea.

La escala **Comfort**, publicada por Ambuel et al en año 1992 (102), consta de 6 parámetros conductuales y 2 fisiológicos que se observan durante un periodo de 2 minutos. Es una escala diseñada inicialmente para su uso en pacientes pediátricos

sometidos a VM, aunque ha tenido bastante difusión en unidades neonatales y ha sido validada también en esta edad (103).

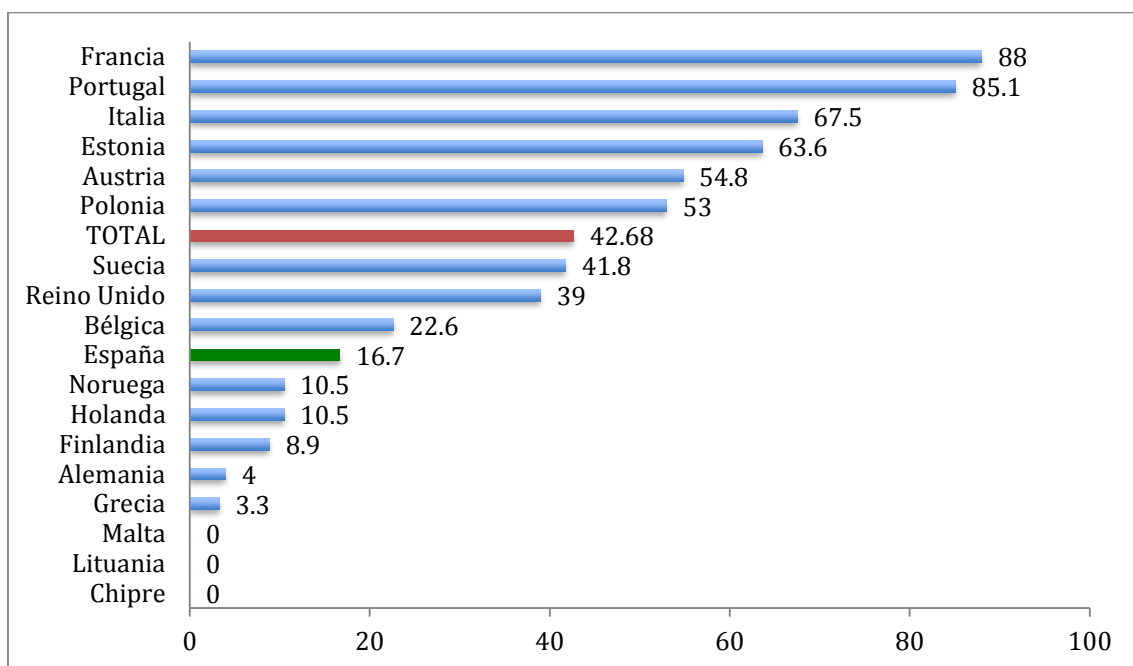
La valoración del dolor mediante el uso de escalas es una recomendación ampliamente difundida por distintas sociedades científicas y documentos de consenso (1), pero como se dijo previamente el hecho de que existan múltiples escalas clínicas publicadas y validadas no es sinónimo de que hayamos encontrado la manera ideal de evaluar el dolor (26). Muy al contrario, existe un gran solapamiento entre las escalas y la mayoría están desarrolladas para la valoración del dolor agudo, siendo muy pocas las destinadas a la valoración del dolor prolongado (40)(20). La valoración debe corresponder al tipo de dolor, y existe un dolor agudo de corta duración creado por un procedimiento y un dolor prolongado que corresponde a un estado de persistencia del estímulo nocivo o de la lesión tisular. Sin embargo, la mayoría de las escalas están desarrolladas para la el dolor agudo. Entre las escalas usadas en nuestro estudio, la NIPS y la PIPP son para el dolor agudo de procedimientos, la CRIES para el dolor postoperatorio, y las escalas Comfort y N-PASS para el dolor prolongado de la VM. No conocemos referencias publicadas de validación de la escala Susan-Givens.

5.3.3. FRECUENCIA DE USO DE LAS ESCALAS CLÍNICAS

Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio multicéntrico prospectivo con respecto a la valoración del dolor en las UCIN españolas y demuestra una baja utilización de las escalas clínicas de valoración del dolor, así como una importante variabilidad entre las unidades. Tan solo 78 de los 468 neonatos (16.7%, IC 95% 13.1-20.1) recibió al menos una valoración del dolor con una escala clínica. Es difícil comparar nuestros resultados con otros estudios, ya que son muy escasos los trabajos que, como el presente, recogen de forma prospectiva datos sobre el uso de escalas de valoración del dolor. Roofthoof et al, en un estudio holandés centrado en el dolor asociado a procedimientos, describen su experiencia tras la introducción de una serie de medidas de mejora del control del dolor, consiguiendo que prácticamente la totalidad de los pacientes (96.6%) reciban una valoración del dolor durante el periodo de estudio, con una mediana de 16 valoraciones por paciente (48). En la muestra

completa del estudio Europain, solo el 46.6% de las 243 unidades usaron escalas del dolor y el 42.7% de los 6648 neonatos recibieron al menos una valoración durante el periodo de estudio (*datos no publicados, comunicación personal R. Carbajal*). Al comparar nuestros datos con los países participantes en el estudio Europain, si bien el número de pacientes reclutados fue distinto en cada país, España está en un porcentaje claramente por debajo de lo deseable, como nos muestra la figura 29.

Figura 29. Porcentaje de pacientes que recibió al menos una valoración del dolor con una escala clínica en el estudio Europain. Se muestran los datos por países.



Cuando intentamos comparar nuestros resultados con estudios distintos al Europain, la literatura nos muestra sobretodo estudios tipo encuesta a las unidades. Por ejemplo, en una encuesta realizada a 16 UCINs francesas en el año 2002, el 60% declaró usar escalas para el dolor agudo y el 53% para el dolor crónico (30). En este estudio, las principales razones esgrimidas para no usar escalas fueron (por este orden): el desconocimiento, la falta de consideración del dolor como una prioridad, la creencia de que las escalas no son válidas y la falta de tiempo. Probablemente estas razones son aplicables al día a día de cualquier unidad. En una encuesta a 90 unidades neonatales italianas, solo el 19% usaban escalas para valorar el dolor o la analgesia durante la VM (22). En Australia en el año 2005, solo el 6% de 105 unidades declaró

usar escalas de valoración del dolor (34), y 6 años después el porcentaje ascendió tan solo a un 11% (35). En este estudio, de forma similar al nuestro, también se encontraron diferencias importantes entre regiones del mismo país (35). En España, la encuesta desarrollada en unidades de intensivos pediátricas en el año 2011 ya reflejó que más de la mitad de las unidades no usaban rutinariamente escalas para monitorizar la sedoanalgesia (44). En otro estudio tipo encuesta realizado a 225 unidades de Alemania, Austria y Suiza en 2007, un 68% de ellas declararon usar escalas de valoración de dolor (21).

Al analizar las razones que pueden haber contribuido a una baja utilización de las escalas en las unidades españolas, probablemente haya influido que actualmente no se pueda recomendar una sola escala clínica como la ideal sobre las otras (39)(41). Además, la incorporación de las escalas a la práctica clínica es difícil y requiere entrenamiento (104). También suponen un aumento de la carga de trabajo y muchas veces su registro no se acompaña de una acción médica determinada, ya que existen pocos protocolos de tratamiento asociados a escalas clínicas (105) o algunos de los propuestos son de difícil aplicación práctica (26). Deindl et al han comunicado su experiencia en dos unidades austríacas en las que la implementación de un protocolo de manejo del dolor basado en la escala N-PASS conllevó un aumento del uso de opiáceos sin afectar al tiempo de VM ni de estancia hospitalaria (105). Cabe destacar a este nivel que la valoración del dolor debe tener como finalidad la decisión sobre comenzar, adaptar o terminar un tratamiento analgésico. La valoración del dolor que solo sirve para figurar en la historia clínica del paciente no es útil y probablemente tampoco ética. Existen suficientes recomendaciones al respecto (47) y por ejemplo, se ha recomendado que el uso de opiáceos en neonatos sometidos a VM se haga de forma selectiva en base a medidas clínicas del dolor (59). Somos conscientes de que la ausencia de uso de escalas de valoración del dolor en algunas unidades no implica que en esas unidades no se esté tratando el dolor o no se esté evaluando de forma no reglada. Las escalas pretenden homogeneizar y sistematizar la valoración del dolor y con ello aportar cierto grado de objetividad, pero quizá son de difícil aplicación en el día a día en situaciones con elevada carga de trabajo. Recientemente se ha propuesto restringir el uso de las escalas multidimensionales para investigación o situaciones

clínicas muy concretas, dejando para la práctica habitual métodos más simples de detección de dolor (presencia o ausencia) (106).

Es probable que no podamos encontrar un número o un porcentaje “ideal” de valoraciones del dolor en neonatología, de ahí nuestro interés en comparar nuestros resultados con los existentes en otros países y en otras unidades. Aunque las recomendaciones internacionales al respecto del uso de escalas no establecen una frecuencia determinada, a nivel clínico parece lógico que todo procedimiento potencialmente doloroso se acompañe de una medición del dolor y por tanto de una valoración de la necesidad de medidas analgésicas adecuadas. En el ámbito de los cuidados intensivos, en donde los procedimientos invasivos son la norma, el objetivo debe ser medir el dolor a la totalidad de los pacientes. Existen herramientas que podrían ayudar a mejorar los porcentajes de evaluación, como son el establecimiento de automatismos o de recordatorios. Los automatismos pueden ser incorporados a la práctica habitual con la ayuda de protocolos o de listas de verificación (check-list). Como recordatorios podemos incluir desde los más básicos, como incorporar las escalas de valoración del dolor a las gráficas de historia clínica al mismo nivel que las constantes vitales o el balance hídrico, hasta los más complejos que implican el uso de la historia clínica informática y las nuevas tecnologías. Estos recordatorios informáticos han sido estudiados en otros ámbitos de la medicina (107,108) y en el campo específico del dolor (109–111). El único estudio al respecto de los recordatorios informáticos para el manejo del dolor en neonatología se publicó por Mazars et al en el año 2012. En este estudio se incluyeron 122 neonatos prematuros, 53 antes y 69 después de incorporar un módulo de manejo de valoración y manejo del dolor al sistema informático de órdenes médicas, ligando un determinado tratamiento a un resultado de valoración del dolor. Los autores concluyen que es una manera fácil y eficaz de mejorar la evaluación sistemática del dolor (110).

5.3.4. FACTORES ASOCIADOS A VALORACIÓN DEL DOLOR

Con respecto a los factores asociados al uso de escalas clínicas de valoración del dolor, el análisis bivariado mostró para el uso de las escalas (sí o no) una asociación

significativa con el hecho de recibir VM, con el uso de medicación S/A, con el uso de S/A mayores y con la existencia de guías locales de evaluación del dolor, aunque en el análisis multivariante solo la VM mantuvo significación. En el análisis bivariado, se asociaron a un menor número de valoraciones el número de camas en la unidad y el número de ingresos quirúrgicos, lo que podría hablarnos de la influencia negativa de la carga de trabajo sobre el uso de las escalas. En otros estudios, si bien eran tipo encuesta, las unidades más grandes mostraron una tendencia a más valoración del dolor que unidades pequeñas (21). Solo la existencia de guías locales de evaluación del dolor se asoció tanto al hecho de usar las escalas de valoración como al número de valoraciones por día de estancia. Este hallazgo es concordante con lo observado previamente por otros estudios (22)(21), y de nuevo reafirma la importancia de los protocolos de manejo del dolor. De hecho, se ha recomendado ampliamente en la literatura que cada unidad establezca sus propias guías de valoración del dolor y que esta valoración esté asociada a una respuesta terapéutica determinada (26)(22)(28). Parece lógico concluir que la presencia de guías a nivel nacional podría conllevar beneficios similares y que la homogeneización de las pautas facilitaría la comparación de resultados y la evaluación del impacto de los cambios sobre las pautas de sedación y analgesia.

5.4. LIMITACIONES

Una preocupación habitual es la de la generabilidad de los resultados, que aquí tiene potencial importancia. En nuestro estudio han participado la gran mayoría de las unidades neonatales invitadas, con representación de unidades de todo el país e inclusión de un número elevado de pacientes consecutivos no seleccionados, por lo que creemos que constituyen un reflejo fiel de la situación real de la S/A en estas unidades en España. Aunque no hubo ninguna intervención formal, no se puede descartar que el hecho de participar en el estudio, por saberse observado, modifique las prácticas (efecto Hawthorne). Este aspecto se intentó minimizar con un tiempo relativamente largo de inclusión (1 mes) y de seguimiento (28 días), que garantiza la rotación del personal de la unidad. En todo caso, de existir este efecto, debería tender a mejorar los resultados de las unidades o de los profesionales, no a empeorarlos.

No se recogieron datos acerca de los procedimientos potencialmente dolorosos, además de la VM, que se llevaron a cabo durante el período de estudio. No se evaluaron las dosis de los fármacos utilizados, solo su frecuencia, duración y modo de administración ni se evaluaron las medidas no farmacológicas para el manejo del dolor y la sedación (11). La no recogida de información acerca de las medidas analgésicas no farmacológicas no debe ser entendida como una relegación de las mismas a un segundo plano. Muy al contrario, hoy en día existe suficiente evidencia de que estas medidas (lactancia materna, succión no nutritiva, contención, piel con piel, estimulación sensorial) son eficaces en muchos contextos, son fáciles de aplicar y constituyen uno de los pilares del manejo del dolor en neonatología (7). La decisión de no recoger estos datos fue para facilitar la recogida de información y hacer viable el estudio, aspecto en el que tuvo éxito, pero limita la posibilidad de discusión de aspectos de indudable interés.

Por último, el propio diseño del estudio no permite obtener información sobre los valores de las escalas del dolor, ni sobre su relación temporal con la administración de fármaco, ni sobre las consecuencias clínicas para el neonato de esta evaluación. Consideramos que la inclusión de estos datos causaría una carga muy importante

Sedación y analgesia en neonatología

sobre el personal para la recogida de datos y podría haber reducido de manera importante la participación de los centros o la exhaustividad.

6. CONCLUSIONES

- Casi la mitad de los neonatos ingresados en cuidados intensivos y tres de cada cuatro neonatos que requieren ventilación mecánica invasiva, reciben una medicación sedante o analgésica.
- Los fármacos más usados son los opiáceos (principalmente fentanilo y morfina), las benzodiazepinas (casi exclusivamente el midazolam) y el paracetamol.
- Existe una gran variabilidad, no justificada en base a la evidencia actual, en la frecuencia de uso de sedación y analgesia entre las distintas unidades neonatales españolas, utilizándose 19 fármacos distintos y 14 combinaciones distintas de fármacos en perfusión intravenosa continua.
- Muchos de estos fármacos se usan en periodo neonatal fuera de ficha técnica lo cual puede tener implicaciones para la práctica clínica, para la sociedad, e incluso a nivel médico-legal.
- La mayoría de los neonatos ingresados en las unidades neonatales españolas no recibe una valoración del dolor con una escala clínica, incluso en los días en los que requieren ventilación mecánica invasiva o sedantes/analgésicos mayores.
- La mayoría (casi 70%) de las unidades todavía no utilizan las escalas clínicas en ningún paciente.
- Existe una gran variabilidad entre las unidades neonatales españolas en relación a la valoración del dolor, tanto en cuanto a la frecuencia como al tipo de escalas utilizadas.

- La necesidad de ventilación mecánica invasiva es el factor más asociado tanto al hecho de recibir fármacos sedantes y/o analgésicos como al hecho de recibir al menos una valoración del dolor con una escala clínica.
- Un tercio de las unidades neonatales no tiene un protocolo al respecto del tratamiento del dolor en el recién nacido y más de la mitad no dispone de un protocolo de valoración del dolor en el recién nacido.
- Nuestros resultados permiten conocer las pautas reales de manejo del dolor utilizadas en España. Esta visión global de la situación puede servir de base para la elaboración de guías de práctica clínica a nivel nacional.
- A pesar de que el manejo del dolor es un campo en continuo cambio y que aún existen muchas áreas en las que son necesarios más estudios, la creación de grupos de trabajo y la elaboración de guías o protocolos consensuados entre las distintas unidades puede disminuir la variabilidad en la práctica clínica y permitir una más fácil evaluación de las pautas de sedación y analgesia en España.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2231–41.
2. Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clin Perinatol*. 2013 Sep;40(3):471–91.
3. Torsney C, Fitzgerald M. Age-dependent effects of peripheral inflammation on the electrophysiological properties of neonatal rat dorsal horn neurons. *J Neurophysiol*. 2002 Mar;87(3):1311–7.
4. Kostović I, Judas M. The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatr*. 2010 Aug;99(8):1119–27.
5. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJS. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*. 2006 May;122(1-2):109–17.
6. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987 Dec 19;317(21):1321–9.
7. 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 Feb;137(2):1–13.
8. Clancy B, Darlington RB, Finlay BL. Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience*. 2001;105(1):7–17.
9. Anand KJ, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000 Mar;77(2):69–82.
10. Anand K, Stevens B, McGrath P. Pain in Neonates and Infants. Third. Anand K, BJ S, McGrath P, editors. Philadelphia: Elsevier BV; 2007. 329 p.
11. Johnston CC, Fernandes AM, Campbell-Yeo M. Pain in neonates is different. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2011 Mar;152(3 Suppl):S65–73.
12. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009

- May;143(1-2):138–46.
13. Grunau RE, Holsti L, Peters JWB. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Aug;11(4):268–75.
 14. Taddio a, Katz J, Illersich a L, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet.* 1997 Mar 1;349(9052):599–603.
 15. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 2002 Aug 21;288(7):857–61.
 16. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clin Perinatol.* 2002 Oct;29(3):373–94, vii – viii.
 17. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F NF. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer.* 1987;59(4):850–6.
 18. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane database Syst Rev.* 2012 Jan;6:CD002052.
 19. Nguyen KA, Claris O, Kassai B. Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2011;100(4):615–7.
 20. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care.* 2004 Jun;4(3):126–40.
 21. Gharavi B, Schott C, Nelle M, Reiter G, Linderkamp O. Pain management and the effect of guidelines in neonatal units in Austria, Germany and Switzerland. *Pediatr Int.* 2007 Oct;49(5):652–8.
 22. Lago P, Guadagni A, Merazzi D, Ancora G, Bellieni CV, Cavazza A. Pain management in the neonatal intensive care unit: a national survey in Italy. *Paediatr Anaesth.* 2005 Nov;15(11):925–31.
 23. Davidson A, Flick RP. Neurodevelopmental implications of the use of sedation and analgesia in neonates. *Clin Perinatol.* 2013 Sep;40(3):559–73.
 24. Thewissen L, Allegaert K. Analgosedation in neonates: do we still need additional tools after 30 years of clinical research? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011 Jun;96(3):112–8.
 25. 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 Jul 2;300(1):60–70.
26. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Aug;11(4):237–45.
 27. Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med*. 2008 Jun 24;5(6):e129.
 28. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Feb;155(2):173–80.
 29. Narbona Lopez E, Contreras Chova F, Garcia Iglesias F, Miras Baldo M. Manejo del dolor en el recién nacido [Internet]. Manejo del dolor en el recién nacido. 2008 [cited 2016 Jan 1]. p. 49. Available from: <http://www.se-neonatal.es/Portals/0/Articulos/49.pdf>
 30. Debillon T, Bureau V, Savagner C, Zupan-Simunek V, Carbajal R. Pain management in French neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2002 Jan;91(7):822–6.
 31. Johnston CC, Collinge JM, Henderson SJ, Anand KJ. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *Clin J Pain*. 1997 Dec;13(4):308–12.
 32. McKechnie L, Levene M. Procedural pain guidelines for the newborn in the United Kingdom. *J Perinatol*. 2008 Feb;28(2):107–11.
 33. Akuma AO, Jordan S. Pain management in neonates: a survey of nurses and doctors. *J Adv Nurs*. 2012 Jun;68(6):1288–301.
 34. Harrison D, Loughnan P, Johnston L. Pain assessment and procedural pain management practices in neonatal units in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(1-2):6–9.
 35. Foster J, Spence K, Henderson-Smart D, Harrison D, Gray PH, Bidewell J. Procedural pain in neonates in Australian hospitals: a survey update of practices. *J Paediatr Child Health*. 2013 Jan;49(1):E35–9.
 36. Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lotsoff D, Miller JP. Pain and Pain Management in Newborn Infants: A Survey of Physicians and Nurses. *Pediatrics*. 1997 Oct 1;100(4):626–32.
 37. Mehler K, Oberthuer A, Haertel C, Herting E, Roth B, Goepel W. Use of analgesic and sedative drugs in VLBW infants in German NICUs from 2003-2010. *Eur J*

- Pediatr. 2013 Dec;172(12):1633–9.
38. Eriksson M, Gradin M. Pain management in Swedish neonatal units--a national survey. *Acta Paediatr.* 2008 Jul;97(7):870–4.
 39. Ranger M, Johnston CC, Anand KJS. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol.* Elsevier Inc.; 2007 Oct;31(5):283–8.
 40. Dijk M Van, Tibboel D. Update on Pain Assessment in Sick Neonates and Infants Pain measurement Critically ill Neonates Infants Review. 2012;59:1167–81.
 41. Anand KJS. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):605–7.
 42. Burton P, Gurrin L, Sly P. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Stat Med.* 1998 Jul 15;17(11):1261–91.
 43. Hanley J a. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 15;157(4):364–75.
 44. Mencía S, Botrán M, López-Herce J, del Castillo J. [Sedative, analgesic and muscle relaxant management in Spanish paediatric intensive care units]. *An Pediatr (Barc).* 2011 Jul;74(6):396–404.
 45. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015 Oct;3(10):796–812.
 46. Harrison D, Loughnan P, Manias E, Johnston L. Analgesics administered during minor painful procedures in a cohort of hospitalized infants: a prospective clinical audit. *J Pain.* Elsevier Ltd; 2009 Jul;10(7):715–22.
 47. Simons SHP, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003 Nov;157(11):1058–64.
 48. Roofthoof DWE, Simons SHP, Anand KJS, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology.* 2014 Jan;105(3):218–26.

49. Simini B. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* (London, England). 1999 Aug 14;354(9178):571–2.
50. Gélinas C, Fortier M, Viens C, Fillion L, Puntillo K. Pain assessment and management in critically ill intubated patients: a retrospective study. *Am J Crit Care*. 2004 Mar;13(2):126–35.
51. Dyke MP, Kohan R, Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 1995 Jun;31(3):176–9.
52. Jenkins I a, Playfor SD, Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth*. 2007 Jul;17(7):675–83.
53. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Meretoja O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr*. 1999 Feb;134(2):144–50.
54. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, Dettorre MD, Stefano JL. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1996 Jul;129(1):140–5.
55. Lago P, Benini F, Agosto C, Zacchello F. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 Nov;79(3):F194–7.
56. Schmidt B, Adelmann C, Stützer H, Welzing L, Hünseler C, Kribs a, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Pädiatrie*. 2010 Mar;222(2):62–6.
57. Simons SHP, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 12;290(18):2419–27.
58. 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 May 22;363(9422):1673–82.
59. Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Jul;95(4):F241–51.

60. 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 May 22;363(9422):1673–82.
61. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton B a, Anand KJS. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1494–500.
62. Boasen JF, McPherson RJ, Hays SL, Juul SE, Gleason CA. Neonatal stress or morphine treatment alters adult mouse conditioned place preference. *Neonatology*. 2009;95(3):230–9.
63. Kamata M, Tobias JD. Remifentanyl: applications in neonates. *J Anesth*. 2016 Jan 13;
64. Cook SF, Roberts JK, Samiee-Zafarghandy S, Stockmann C, King AD, Deutsch N, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Paracetamol (Acetaminophen) in Preterm and Term Neonates: Model Development and External Evaluation. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Jan;55(1):107–19.
65. van den Anker JN, Allegaert K. Treating Pain in Preterm Infants: Moving from Opioids to Acetaminophen. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:13–5.
66. Romej M, Voepel-Lewis T, Merkel SI, Reynolds PI, Quinn P. Effect of preemptive acetaminophen on postoperative pain scores and oral fluid intake in pediatric tonsillectomy patients. *AANA J*. 1996 Dec;64(6):535–40.
67. Härmä A, Aikio O, Hallman M, Saarela T. Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:36–40.
68. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;6:CD011219.
69. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol*. Elsevier Inc.; 2012 Apr;36(2):130–8.
70. Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Huttunen P, Fellman V. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Jul;85(1):F53–6.
71. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the

- developing brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May;993:103–14; discussion 123–4.
72. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999 May;153(4):331–8.
73. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth.* 2010 Jul;20(7):605–11.
74. Ghanta S, Abdel-Latif ME, Lui K, Ravindranathan H, Awad J, Oei J. Propofol compared with the morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007 Jun;119(6):e1248–55.
75. Papoff P, Mancuso M, Caresta E, Moretti C. Effectiveness and safety of propofol in newborn infants. *Pediatrics.* 2008 Feb;121(2):448; author reply 448–9.
76. Esmaeili a, Keinhorst a K, Schuster T, Beske F, Schlösser R, Bastanier C. Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate. *Acta Paediatr.* 2010 Feb;99(2):209–14.
77. Agthe AG, Kim GR, Mathias KB, Hendrix CW, Chavez-Valdez R, Jansson L, et al. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):e849–56.
78. Berde CB, Walco GA, Krane EJ, Anand KJS, Aranda J V, Craig KD, et al. Pediatric analgesic clinical trial designs, measures, and extrapolation: report of an FDA scientific workshop. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):354–64.
79. Anand KJS, Aranda J V, Berde CB, Buckman S, Capparelli E V, Carlo WA, et al. Analgesia and anesthesia for neonates: study design and ethical issues. *Clin Ther.* 2005 Jun;27(6):814–43.
80. Harrison D, Beggs S, Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics.* 2012 Nov;130(5):918–25.
81. Taddio A, Shah V, Katz J. Reduced infant response to a routine care procedure after sucrose analgesia. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):e425–9.
82. Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L, Gerull R, Nelle M, Anand KJS, et al. Oral sucrose and “facilitated tucking” for repeated pain relief in preterms: a randomized

- controlled trial. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):299–308.
83. Stevens B, Anand KJ. Stevens B and Anand K J. In: Anand KJ, Stevens B, McGrath P, editors. *Pain in neonates*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2000. p. 1–7.
 84. Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009 Jun;98(6):932–9.
 85. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;1:CD001069.
 86. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Oct 9;376(9748):1225–32.
 87. Kahn DJ, Richardson DK, Gray JE, Bednarek F, Rubin LP, Shah B, et al. Variation among neonatal intensive care units in narcotic administration. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Sep;152(9):844–51.
 88. Study APMP. *Current Practices in Sedation and Analgesia for*. 2007;(4):687–95.
 89. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med*. 1994 May;22(5):763–7.
 90. Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e540–60.
 91. Gardner, Carter, Enzman-Hines, Hernandez. *Merenstein&Gardner’s Handbook of Neonatal Intensive Care*. Seventh. Gardner, Carter, Enzman-Hines, Hernandez, editors. St Louis: Mosby Elsevier; 2011. 1026 p.
 92. Gibbins S, Stevens B, Beyene J, Chan PC, Bagg M, Asztalos E. Pain behaviours in Extremely Low Gestational Age infants. *Early Hum Dev*. 2008 Jul;84(7):451–8.
 93. 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*. Elsevier Ltd; 2014 Apr;90(4):189–93.
 94. Craig KD, Korol CT, Pillai RR. Challenges of judging pain in vulnerable infants. *Clin Perinatol*. 2002 Sep;29(3):445–57.
 95. Worley a, Fabrizi L, Boyd S, Slater R. Multi-modal pain measurements in infants. *J Neurosci Methods*. 2012 Apr 15;205(2):252–7.

96. Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech MJ, Storm H, Schug S a. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia*. 2007 Oct;62(10):989–93.
97. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Dec;21(6):796–804.
98. Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, et al. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *Eur J Pain*. European Federation of International Association for the Study of Pain Chapters; 2010 Mar;14(3):321–6.
99. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(1):53–61.
100. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996 Mar;12(1):13–22.
101. 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 Perinatol*. 2008 Jan;28(1):55–60.
102. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. 1992 Feb;17(1):95–109.
103. van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain*. 2000 Feb;84(2-3):367–77.
104. Anand KJS, Aranda J V, Berde CB, Buckman S, Capparelli E V, Carlo W, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3 Pt 2):S9–22.
105. Deindl P, Unterasinger L, Kappler G, Werther T, Czaba C, Giordano V, et al. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):e211–8.
106. Bellieni CV, Tei M, Buonocore G. Should we assess pain in newborn infants using a scoring system or just a detection method? *Acta Paediatr*. 2015 Mar;104(3):221–4.

107. Bogart K, Wong SK, Lewis C, Akenzua A, Hayes D, Prountzos A, et al. Mobile phone text message reminders of antipsychotic medication: is it time and who should receive them? A cross-sectional trust-wide survey of psychiatric inpatients. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):15.
108. Zamora A, Fernández de Bobadilla F, Carrion C, Vázquez G, Paluzie G, Elosua R, et al. Pilot study to validate a computer-based clinical decision support system for dyslipidemia treatment (HTE-DLP). *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):401–4.
109. Wu M-W, Lee T-T, Tsai T-C, Lin K-C, Huang C-Y, Mills ME. Evaluation of a mobile shift report system on nursing documentation quality. *Comput Inform Nurs*. 2013 Feb;31(2):85–93.
110. Mazars N, Milési C, Carbajal R, Mesnage R, Combes C, Rideau Batista Novais A, et al. Implementation of a neonatal pain management module in the computerized physician order entry system. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):38.
111. Gallo A-M. The fifth vital sign: implementation of the Neonatal Infant Pain Scale. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 32(2):199–206.

8. ANEXOS

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del el Dr. Alejandro Ávila Álvarez del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'EUROPAIN. EUROPEAN SURVEY OF SEDATION AND ANALGESIA PRACTICES FOR NEWBORNS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT', código HULP: PI-1344,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Alejandro Ávila Álvarez del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 5 de julio de 2012



Firmado: Don Antonio Gil Aguado



Fecha: 24 de enero de 2013

Referencia: EUROPAIN

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN ESTUDIO FINANCIADO CON FONDOS PÚBLICOS

DESTINATARIO: D. ALEJANDRO AVILA ALVAREZ

Vista la solicitud formulada con fecha **19 de diciembre de 2012** por **D. ALEJANDRO AVILA ALVAREZ**, para la realización del estudio financiado con fondos públicos titulado **“EUROPAIN, EUROPEAN SURVEY OF SEDATION AND ANALGESIA PRACTICES FOR NEWBORNS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT”**, código **NEO-FEN-2012-01** y cuyo promotor es **NeoOpioid Consortium**, se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO : Solicitud aclaraciones con fecha **17 de enero de 2012**.

SEGUNDO: Se reciben aclaraciones con fecha **20 de enero de 2012**.

TERCERO: Con fecha **23 de enero de 2012**, el Comité de Coordinación de Estudios Posautorización emite opinión favorable respecto a la realización del estudio.

A estos antecedentes le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Primero.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoeipi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR estudio financiado con fondos públicos titulado **“EUROPAIN, EUROPEAN SURVEY OF SEDATION AND ANALGESIA PRACTICES FOR NEWBORNS ADMITTED TO INTENSIVE CARE UNIT”**, código NEO-FEN-2012-01. Versión 5 de protocolo (28 de febrero de 2012) y HIP/CI versión 1 (20 de mayo 2012).

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ORIGINAL

Manejo de la sedación y la analgesia en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas

A. Avila-Alvarez^{a,*}, R. Carbajal^b, E. Courtois^b, S. Pertega-Díaz^c, J. Muñiz-García^d, K.J.S. Anand^e y Grupo Español del Proyecto European^o

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, España
^b service d'Urgences Pédiatriques, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Inserm UMR 1153, Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPoPe), Université Pierre et Marie Curie, Paris, Francia
^c Grupo de Investigación de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, España
^d Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, España
^e University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Estados Unidos

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 27 de marzo de 2015
Disponibile en Internet el 13 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Neonatos;
Dolor;
Sedación;
Analgesia

Resumen

Introducción: El manejo del dolor y la sedación es una prioridad de los cuidados intensivos neonatales. Se diseñó un estudio con el objetivo de determinar la práctica clínica actual en relación con la sedación y la analgesia en unidades de cuidados intensivos neonatales en España e identificar los factores asociados al uso de fármacos sedantes o analgésicos.

Método: Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron 30 unidades neonatales de España. **Resultados:** Participaron 30 unidades neonatales, incluyéndose a 468 neonatos. De estos, 198 (62,3%) recibieron medicación sedante o analgésica. En total, se usaron durante el período de estudio 19 fármacos distintos de los cuales, el más utilizado fue el fentanilo. Solo fentanilo, midazolam, morfina y paracetamol se usaron al menos en un 20% de los neonatos que recibieron sedación y/o analgesia. Se usaron 14 pautas distintas de fármacos en perfusión, siendo las más frecuentes la infusión de fentanilo y la combinación de fentanilo y midazolam.

Las variables asociadas a recibir sedación y/o analgesia fueron el haber precisado ventilación invasiva ($p < 0,001$; OR = 23,79), un score de CRIB-3 ($p = 0,023$; OR = 2,26), la estancia en la unidad de guías de evaluación del dolor ($p < 0,001$; OR = 3,82) y de un líder de dolor ($p = 0,034$; OR = 2,35).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: avila@neonatalogia@gmail.com (A. Avila-Alvarez).

Los miembros Grupo Español del Proyecto European se presentan en el anexo 1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anepe.2015.03.017>

1695-4033/© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neonates;
Pain;
Sedation;
Analgesia

Conclusiones: Casi la mitad de los neonatos ingresados en cuidados intensivos recibe medicación sedante y/o analgésica. Existe una importante variabilidad entre las unidades neonatales españolas en relación con las pautas de sedación y analgesia. Nuestros resultados permiten conocer el estado del arte y la práctica actual en la sedación y analgesia en unidades neonatales de España. Se han establecido guías de práctica clínica © 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sedation and analgesia practices among Spanish neonatal intensive care units

Abstract

Introduction: Pain management and sedation is a priority in neonatal intensive care units. A study was designed with the aim of determining current clinical practice as regards sedation and analgesia in neonatal intensive care units in Spain, as well as to identify factors associated with the use of sedative and analgesic drugs.

Method: A multicenter, observational, longitudinal and prospective study. We included 30 neonatal units participated and included 468 neonates. Of these, 198 (62,3%) received sedatives or analgesics. A total of 19 different drugs were used during the study period, and the most used was fentanyl. Only fentanyl, midazolam, morphine and paracetamol were used in at least 20% of the neonates who received sedatives and/or analgesics. In infusions, 14 different drug prescriptions were used, with the most frequent being fentanyl and the combination of fentanyl and midazolam.

The variables associated with receiving sedation and/or analgesia were, to have required invasive ventilation ($p < 0,001$; OR = 23,79), a CRIB score ≥ 3 ($p = 0,023$; OR = 2,26), the existence of pain evaluation guides in the unit ($p < 0,001$; OR = 3,82), and a pain leader ($p = 0,034$; OR = 2,35). **Conclusions:** Almost half of the neonates admitted to intensive care units receive sedatives or analgesics.

There is significant variation between Spanish neonatal units as regards sedation and analgesia prescribing. Our results provide evidence on the "state of the art", and could serve as the basis of preparing clinical practice guidelines at a national level. © 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El alivio del dolor es un derecho humano básico a cualquier edad. En los recién nacidos, por un lado la inherente dificultad para la detección del dolor y, por otro, la alta prevalencia de que los neonatos carecen de todas las hipótesis de defensa que les permitiría lidiar con los estímulos nocivos. El dolor puede tener consecuencias perjudiciales a corto y a largo plazo¹⁻⁴.

Actualmente, se dispone de una amplia variedad de recursos para el manejo de la sedación y/o analgesia (S/A), que incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas, pero en la práctica muchas pautas se llevan a cabo en función de consensos de expertos, protocolos locales o incluso preferencias personales. En un intento de determinar la práctica clínica habitual en cuanto al manejo del dolor en unidades neonatales, en los últimos

años se han publicado encuestas en diferentes países: Francia⁵, Canadá⁶, Reino Unido⁷, Australia⁸, Italia⁹, Estados Unidos¹⁰, Alemania¹¹, Arabia Saudí¹² y Suecia¹³. Hasta ahora, ningún estudio en España se ha realizado. Hemos diseñado un estudio sobre cómo se maneja la S/A en recién nacidos que permitan un análisis crítico y que constituyan un primer paso para la elaboración de guías de práctica clínica.

En el marco del proyecto multicéntrico internacional European (www.europeanivp.eu) se diseñó un estudio específico de la muestra española con el objetivo de determinar las prácticas clínicas actuales y reales en relación con el uso de fármacos sedantes y analgésicos en UCI neonatales en España y los factores asociados a su uso.

Materiales y métodos

- Diseño: el estudio European-España es de tipo observacional, longitudinal y prospectivo.

- Selección de las unidades: se solicitó a la Sociedad Española de Neonatología en el año 2012 un listado de las UCI neonatales de la red sanitaria pública española. Se

Sedación y analgesia en neonatos

Invitó a participar vía correo electrónico a 34 unidades que prestaban asistencia intensiva integral, que incluía todos los modos de ventilación mecánica invasiva. Dos unidades declinaron la invitación, no se obtuvo respuesta de una y otra abandonó el estudio una vez comenzado. Finalmente, participaron 30 unidades neonatales distribuidas por todo el país (españa).

- Criterios de inclusión: en cada una de las unidades participaran los médicos que durante los meses de estudio (septiembre-diciembre del 2012) habían una edad corregida de 44 semanas y cuyos tutores legales firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

- Recogida de datos: de cada neonato se recogieron datos demográficos, de los modos de asistencia respiratoria, uso de sedantes, analgésicos o relajantes musculares y manejo de la abstinencia de drogas. La duración de la recogida de datos para cada recién nacido incluido fue de 28 días o hasta su alta, traslado a otro hospital o defunción. Los coordinadores de las unidades proporcionaron además datos de los protocolos locales sobre S/A y de las estadísticas generales de la unidad. El control de calidad se realizó como una autoauditoría en cada hospital participante por una persona distinta de la que había introducido los datos.

- Aspectos éticos: se obtuvo la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y del comité de ética de investigación clínica de referencia, además de los comités locales que así lo requirieron. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres y/o tutores legales de todos los neonatos incluidos.

- Análisis de datos: se realizó un análisis descriptivo de las características tanto de las unidades participantes como de los pacientes incluidos y su manejo, indicando estimaciones por intervalo de los hallazgos principales. Se analizaron las variables asociadas al uso de S/A, utilizando el test de la chi al cuadrado o el test exacto de Fisher y el test de Mann-Whitney, calcularon el 95%. Para determinar la variabilidad de forma independiente al uso de S/A, se ajustó un modelo multivariante de regresión logística. Dado que cada unidad incluyó un número variable de neonatos, se recurrió para su ajuste a modelos de ecuaciones de estimación generalizada.^{21,22}

Este enfoque tiene en cuenta la dependencia que puede existir entre los datos de neonatos ingresados en una misma unidad y permite evitar los sesgos asociados a las técnicas clásicas cuando la hipótesis de independencia no se puede mantener. Se siguió una estrategia de modelización hacia delante, introduciendo en el modelo todas aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron un valor de $p < 0.20$. Para el análisis multivariante se clasificaron las unidades según número de ingresos anuales (mayor o menor de 250) y según el número de ingresos quirúrgicos anuales (mayor o menor de 25). Se clasificó igualmente a los pacientes según una puntuación de CRIB superior a 3 e inferior o igual a 3. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows. Todas las pruebas se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Tabla 1 Características de las unidades participantes (n=30)

Unidades (n=30)	20 (66.6)
Existencia de guías locales de tratamiento del dolor en 2012, n (%)	13 (43.3)
Existencia de guías locales de evaluación del dolor en 2012, n (%)	13.1 ± 7.0
Número de camas	12 (2.33)
Mediana (rango)	
Número de ingresos/año	272.9 ± 137.1
Mediana (rango)	251 (50-624)
Número de ingresos quirúrgicos/año	42.9 ± 54.1
Mediana (rango)	25 (0-222)
Número de adjuvantes	4.9 ± 3.4
Mediana (rango)	4 (2-15)
Existencia de un libro de dolor médico, n (%)	6 (20)
Existencia de un libro de dolor en enfermería, n (%)	4 (13.3)
Existencia de un equipo del dolor en la unidad, n (%)	13 (43.3)
Horario de visitas para los padres abierto 24 h, n (%)	26 (86.6)

Resultados

En la **tabla 1** se describen las características de las 30 unidades participantes. Se incluyó a un total de 468 neonatos, cuyos características generales se muestran en la **tabla 2**. Del total, 202 neonatos (43.2%; IC del 95%, 38.5-47.2) recibieron ventilación mecánica invasiva (VM), durante un tiempo medio ± DE de 126.9 ± 173.5 h.

Globalmente, 198 neonatos (42.3%; IC del 95%, 37.4-46.8) recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica. De estos, 16 (8%) la recibieron solo en perfusión, 85 (42.9%) solo en bolos y 97 (48.9%) en perfusión y en bolos.

De los 202 neonatos que recibieron VM invasiva, 158 (78.2%; IC del 95%, 72.8-84.1) recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica. En la **figura 1** se muestra la proporción de neonatos que recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica y su modo de administración según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio.

El fármaco más utilizado fue el fentanilo, tanto en perfusión como en bolos, usándose en 138/468 neonatos (29.4%). La **tabla 3** muestra la utilización de los fármacos más habituales y su modo de administración (perfusión o bolos). En total, se usaron durante el periodo de estudio 19 fármacos distintos. Solo fentanilo, midazolam, morfina y paracetamol se usaron al menos en un 20% de los neonatos que

Tabla 2 Características de los neonatos incluidos en el estudio, en la muestra total y sobre la base de la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio

Variable	Total (n = 468)	Ventilación mecánica invasiva (n=202, 43.2%)	Ventilación no invasiva (n=149, 31.8%)	Respiración espontánea (n=117, 25.0%)	p valor
Edad gestacional (semanas)					
Mediana (IQ)	34.3 ± 4.6	33.4 ± 5.2	33.1 (30.2-35.3)	36.9 ± 3.5	< 0.001
24-29, n (%)	34.3 (30.2-38.5)	33.9 (29.1-38)	34 (22.8)	37.4 (33.9-39.8)	-
30-32, n (%)	107 (22.8)	76 (34.7)	24 (11.9)	3 (2.6)	< 0.001
33-36, n (%)	76 (16.2)	24 (11.9)	37 (24.8)	15 (12.8)	
37-42, n (%)	115 (24.5)	38 (18.8)	45 (30.2)	32 (27.4)	
Peso al nacer (g)	170 (36.3)	70 (34.7)	33 (22.1)	67 (57.3)	
Mediana (IQ)	2.182.8 ± 976.4	2.051 ± 1.007	1.985 ± 849.9	2.663 ± 919.7	< 0.001
Mediana (IQ)	2.081 (1.390-3.025)	2.050 (1.089-2.909)	1.880 (1.350-2.425)	2.720 (1.805-3.310)	
Hombrío en el propio hospital, n (%)	256 (54.7)	113 (55.9)	75 (50.3)	68 (58.1)	0.228
377 (80.5)	143 (70.8)	138 (92.6)	96 (82.1)	< 0.001	
Edad al ingreso (h)					
Mediana (IQ)	64.9 ± 237.3	85.5 ± 309.2	32.7 ± 152.3	70.7 ± 171.4	0.114
Mediana (IQ)	0.5 (0.23-6.1)	0.5 (0.3-7.3)	0.3 (0.2-1)	0.5 (0.2-48.3)	
CRIB score	2.1 ± 3.0	4 ± 3.7	1 ± 1.4	0.6 ± 1.0	< 0.001
Mediana (IQ)	1 (0.0-3.0)	3 (1-6)	0 (0-1)	0 (0-1)	
Apogeo a los 5 min (n=467)	8.3 ± 1.8	7.6 ± 2.2	8.8 ± 1.1	9.2 ± 1.1	< 0.001
Mediana (IQ)	9 (8-10)	8 (6-9)	9 (8-10)	9 (9-10)	
Yo incluido al ingreso, n (%)	112 (23.9)	112 (55.4)	NA	NA	NA
Defunción durante el periodo de estudio, n (%)	21 (3.2)	21 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
Duración de la hospitalización (días)					
Mediana (IQ)	15.3 ± 10.0	17.0 ± 10.1	16.9 ± 9.8	10.5 ± 8.6	< 0.001
Mediana (IQ)	14 (6-28)	18 (7-28)	17 (8-28)	7 (4-14.5)	< 0.001

CRIB es una medida de la gravedad validada en neonatos pretérmino compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 h de vida, su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad. DE: desviación estándar; IQ: rango intercuartílico; NA: no aplicable.

* La recogida de datos se realizó hasta el 28 día de hospitalización.

recibieron S/A. La **figura 2** recoge la proporción de pacientes que reciben cada fármaco en cada unidad participante y muestra gráficamente la variabilidad entre centros en el uso de estos fármacos.

En los 113 neonatos que recibieron algún fármaco sedante o analgésico en perfusión continua hubo 14 pautas distintas, siendo la más frecuente la infusión de fentanilo (46 neonatos, 40.7%) y la combinación de fentanilo y midazolam (26 neonatos, 23%).

De los 202 neonatos que recibieron VM invasiva, 45 (22.2%; IC del 95%, 16.2-28.2) recibieron algún tipo de relajante muscular. Diez neonatos lo recibieron en perfusión continua (9 succinilcolina, uno casaracurum) y 41 en bolos (33 vecuronio, 7 succinilcolina, uno casaracurum).

Un total de 180 neonatos (38.4%; IC del 95%, 33.9-42.9) recibieron algún tipo de sedación dulce oral, siendo la más frecuente la sacarina (174 neonatos), seguida de la glucosa (6 neonatos).

Se diagnosticó un síndrome de abstinencia en 25 de los 165 neonatos que habían recibido algún opiáceo o benzodiazepina (15.2%). En 33 neonatos se usó una escala clínica para evaluar la abstinencia, siendo la más utilizada la escala de Finegan (27 neonatos, 81.8%), seguida de la escala de Lipsitz (5 neonatos, 15.1%). Un total de 28 neonatos recibieron alguna medicación para tratar o prevenir específicamente los síntomas de la abstinencia. La medicación más usada fue la morfina (14 neonatos, 50%), seguida de la clonidina (9 neonatos, 32.1%) y la metadona (6 neonatos, 28.5%).

Factores asociados a recibir sedación y/o analgesia

Finalmente, se analizaron aquellas variables relativas a los neonatos o a las unidades asociadas al hecho de utilizar S/A (**tabla 4**). Tras el análisis multivariante, las variables asociadas fueron el haber recibido VM invasiva ($p < 0.007$;

Sedación y analgesia en neonatos

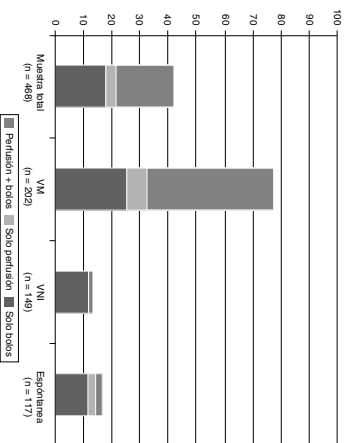


Figura 1. Proporción de neonatos (%) que recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica y su modo de administración según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio. VM: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva.

OR = 23,79), un score de CRIBs-3 ($p=0,003$; OR = 2,26), la existencia en la unidad de guías locales de evaluación del dolor ($p<0,001$; OR = 3,92) y la existencia de un líder de dolor médico en la unidad ($p=0,034$; OR = 2,57). Por el

Tabla 3. Proporción de pacientes tratados con los diferentes fármacos sedantes o analgésicos durante el periodo de estudio y modo de administración. Se muestran los porcentajes del total de pacientes (n=468) que reciben cada fármaco

	Total (n=468)	En bolos	En permisón
Fentanilo, n (%)	138 (29,4)	111 (23,2)	97 (20,7)
Midazolam, n (%)	84 (17,9)	75 (16,4)	40 (8,5)
Parecoxamol, n (%)	66 (14,1)	66 (14,1)	—
Morfina, n (%)	40 (8,5)	30 (6,4)	23 (4,9)
Meperidol, n (%)	16 (3,4)	15 (3,2)	1 (0,2)
Fenobrital, n (%)	12 (2,5)	8 (1,7)	—
Clonidina, n (%)	12 (2,5)	10 (2,1)	4 (0,8)
Propofol, n (%)	10 (2,1)	6 (1,2)	—
Ketamina, n (%)	6 (1,2)	6 (1,2)	—
Remifenantol, n (%)	5 (1,0)	4 (0,8)	—
Reperidol, n (%)	4 (0,8)	4 (0,8)	—
Diazepam, n (%)	4 (0,8)	—	—
Peritotal, n (%)	3 (0,6)	—	—
Fenitona, n (%)	2 (0,4)	—	—
Bupivacaína, n (%)	2 (0,4)	—	—
Lorazepam, n (%)	1 (0,2)	—	—
Hidrato de cloral, n (%)	1 (0,2)	—	—
Levomepromazina, n (%)	1 (0,2)	—	—
Sevoflurano, n (%)	1 (0,2)	—	—
^a Via epidural.			
^b Via inhalatoria.			

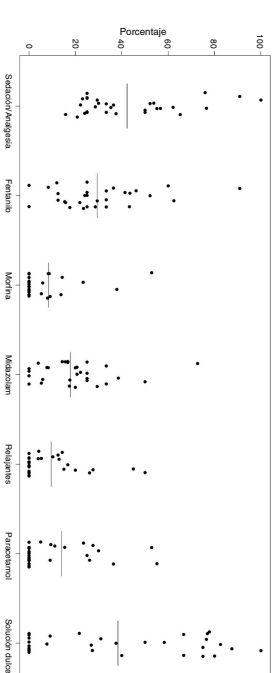


Figura 2. Representación gráfica del uso de los fármacos más habituales en cada una de las 30 unidades participantes. La línea horizontal señala el porcentaje de cada variable en la muestra total. Los puntos representan el porcentaje de pacientes que reciben cada fármaco en cada una de las unidades participantes.

o ingresos quirúrgicos anuales) se asociaron a la utilización de S/A (tabla 5).

Discusión

Hasta donde conocemos, este estudio es el primer estudio multicéntrico prospectivo sobre el manejo de la S/A en una muestra de neonatos ingresados en unidades neonatales españolas. En este estudio, un 42,5% de los neonatos recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica, una proporción que alcanzó el 76,2% en aquellos que recibieron un ingreso en la Unidad de Neonatos (n=1,188) respecto al objetivo de 17,9% establecido. El 69,2% de los neonatos recibió fármaco al fentanilo, que se administró a un 29,4% del total de neonatos.

Casi la mitad de los neonatos recibieron algún tipo de fármaco sedante o analgésico en este estudio. A nivel internacional, en el año 2003, el 60,3% de una muestra de 151 neonatos holandeses recibió algún tipo de analgesia farmacológica, pero este porcentaje se redujo significativamente, al 36,6%, en las mismas unidades 8 años después tras la intensificación de medidas no farmacológicas, la aplicación de los cuidados NIDCAP y el desarrollo de un protocolo de tratamiento basado en la valoración clínica del dolor.² En el grupo de neonatos con VM invasiva el porcentaje de S/A ascendió a un 78,2%. El fármaco más usado fue el fentanilo, seguido del midazolam, el parecoxamol y la morfina, hallazgos similares a una encuesta previa italiana.⁵ La VM es una técnica estresante y potencialmente dolorosa, además la adaptación o «lucha» con el respirador puede dificultar una adecuada ventilación y tener efectos perjudiciales.²⁰ Se han publicado recomendaciones internacionales promoviendo el uso de opiáceos en neonatos ventilados y su uso ha sido evaluado en 2 estudios de buena calidad metodológica^{21,22} y en un metaanálisis.²³ Los resultados merecen una evaluación prudente. Se ha observado un modesto efecto de la morfina sobre las escalas de valoración del dolor durante los procedimientos dolorosos, y una

ausencia de efecto sobre la prevención de lesiones neurológicas o muerte.²³ Además, la utilización de morfina se ha asociado a un mayor tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa en neonatos prematuros. Sin embargo, hay que resaltar el hecho que los opiáceos sintéticos como el fentanilo no han sido evaluados en esos aspectos y sobre todo que la utilización de analgésicos para aliviar el dolor y el sufrimiento de los neonatos constituye en sí una razón suficiente para su utilización incluso en ausencia de efecto.²⁴

En este estudio cinco opiáceos disponibles, pero en las unidades neonatales su uso prácticamente se restringe al fentanilo y a la morfina, sin poder recomendarse en este momento un opiáceo con respecto a otro. Una explicación al elevado uso de fentanilo en las unidades españolas es que este fármaco puede tener algunas ventajas teóricas (potente, efecto rápido, corta duración con un efecto analgésico similar a morfina²⁵ si bien existen muy pocos estudios aleatorizados al respecto y todos con un reducido número de pacientes^{26,27}).

En cuanto a los fármacos con acción fundamentalmente sedante, las benzodiazepinas son los fármacos más utilizados. El midazolam se usa muy frecuentemente (42,4% de los neonatos que recibieron algún tipo de S/A) a pesar de la ausencia de beneficios demostrados, de la preocupación sobre su influencia en el neurodesarrollo tanto en experimentación animal²⁸ como a nivel clínico²⁹ y de recientes revisiones desaconsejando su uso rutinario.³⁰

Como en otros estudios previos, nuestros resultados indican una gran variabilidad en las pautas de S/A entre las 30 unidades participantes³¹. Los 19 fármacos distintos utilizados, las 14 combinaciones distintas de fármacos en permisón y la dispersión de los porcentajes de utilización de los distintos fármacos expresadas en la Figura 2 son reflejo de la existencia de pautas de consenso comunes a las unidades españolas. Esta gran variabilidad ha podido ser detectada gracias a una regla de decisión en la cabecera del paciente, es muy probable que el uso de estas medicaciones pudiese ser detectado en estudios tipo encuesta. De forma similar,

Sedación y analgesia en neonatos

Tabla 4 Variables asociadas al hecho de recibir alguna medicación sedante/analgesia. Análisis univariante

	Recibir alguna medicación sedante/analgesia		p	OR (IC del 95%)
	SI n (%)	No n (%)		
Edad gestacional				
24-29 semanas	51 (47,6)	56 (57,4)	0,004	0,9 (0,5-1,4)
30-32 semanas	23 (20,2)	53 (69,8)		0,4 (0,2-0,7)
33-36 semanas	39 (33,9)	76 (66,1)		0,5 (0,3-0,8)
37-42 semanas	85 (90,0)	85 (90,0)		1
Prematuridad (≤ 36 semanas)			0,011	0,6 (0,4-0,9)
SI	113 (37,9)	185 (62,1)		1
No	85 (90,0)	85 (90,0)	< 0,001	20,2 (12,6-32,5)
Verificación mecánica invasiva				
SI	158 (78,2)	44 (21,8)	0,001	2,2 (1,3-3,6)
No	40 (15,0)	226 (85,0)		1
Uso de herramientas de evaluación del dolor				
SI	46 (98,9)	32 (41,1)	0,001	1
No	152 (38,9)	238 (61,1)		1
Guías locales de tratamiento del dolor			0,553	1,1 (0,7-1,6)
SI	140 (43,2)	184 (56,8)		1
No	58 (40,2)	86 (59,8)	< 0,001	3,1 (2,1-4,6)
Guías locales de evaluación del dolor				
SI	113 (58,5)	80 (41,5)	0,088	1
No	85 (30,0)	190 (70,0)		1
Líder de dolor médico en la unidad				
SI	43 (50,5)	42 (49,5)	0,291	1,5 (0,9-2,4)
No	155 (40,4)	228 (59,6)		1
Líder de dolor enfermería en la unidad				
SI	26 (49,0)	27 (51,0)	0,524	1,3 (0,7-2,4)
No	172 (41,4)	243 (58,6)		1
Equipo del dolor en la unidad				
SI	95 (40,2)	141 (59,8)	0,288	0,8 (0,6-1,2)
No	98 (43,1)	129 (56,9)		1
Veces de los padres permitidos 24 h				
SI	184 (48,0)	243 (67,0)		1,6 (0,7-3,3)
No	14 (34,1)	227 (65,9)		1
Gravidad (CRIB score)				
Media \pm DE	3,7 \pm 3,6	Media \pm DE	p	OR (IC del 95%) ^a
1,0 \pm 1,8	14,3 \pm 7,0	1,5 \pm 1,6	< 0,001	1,5 (1,3-1,6)
16,1 \pm 7,5	28,6 \pm 13,0	14,3 \pm 7,0	0,008	1,03 (1,01-1,06)
329,9 \pm 138,3	55,6 \pm 57,5	329,9 \pm 138,3	0,003	1,01 (1,00-1,01)

CRIB es una medida de la gravedad validada en neonatos pretérmino compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 h de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad.

DE: desviación estándar; OR: odds ratio.

^a OR por cada unidad de cambio de la variable independiente.

Jenkins et al., en un estudio prospectivo de 338 pacientes pediátricos (incluyendo 39 neonatos) de 20 unidades en Reino Unido, reportan 24 fármacos sedantes o analgésicos distintos³⁸. Es factible concluir que estas diferencias entre unidades dificultan la comparación de resultados y el estudio de la S/A en nuestro país.

Soluciones dulces orales

El uso de soluciones dulces orales durante procedimientos potencialmente dolorosos ha sido ampliamente recomendado^{39,40}. Sin embargo, en nuestro estudio solo el

38,4% de los neonatos recibieron alguna solución dulce oral (sacarosa o glucosa). Es posible que el registro de la administración de soluciones dulces orales fuese más laxo que para los fármacos, aunque el carácter prospectivo del estudio debería haber minimizado este posible error. Otra posibilidad es que todavía existan reticencias a su uso debido al desconocimiento de su mecanismo de acción exacto. Es importante destacar el hecho de que 12 unidades utilizan soluciones dulces en más de la mitad de sus pacientes y en cambio otras unidades que no las utilizan en ninguno de los pacientes estudiados en el estudio. En variables de los fármacos utilizados en el estudio, las variables de la S/A, aunque también se observó con otros fármacos, es

Tabla 5 Modelo multivariante de regresión logística mediante ecuaciones de estimación generalizada, de factores asociados al uso de sedación o analgesia en neonatos

	B	EE	p	OR	IC del 95% (OR)
Intersección	4,138	0,5806	< 0,001		
Edad gestacional (semanas)					
24-29	-1,563	0,5439	0,004	0,210	0,072
30-32	-1,176	0,4221	0,008	0,324	0,142
33-36	-0,663	0,3537	0,061	0,515	0,258
37-42				1 (ref)	
Verificación mecánica invasiva	3,183	0,3147	< 0,001	24,116	13,016
Gravidad (CRIB score) > 3	0,788	0,3466	0,023	2,195	1,113
Guías locales de evaluación del dolor	-1,401	0,3151	< 0,001	4,038	2,189
Líder de dolor médico en la unidad	-0,809	0,4049	0,046	2,245	1,015

CRIB es una medida de la gravedad validada en neonatos pretérmino compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 h de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad.

B: coeficiente de regresión; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

^a OR de «sí» con respecto a «no» cuando la referencia no está indicada.

especialmente llamativa en el caso de las soluciones dulces orales.

Guías locales de tratamiento y valoración del dolor

A pesar de las recomendaciones internacionales al respecto de la conveniencia de establecer protocolos de manejo del dolor⁴¹, un tercio de las unidades declararon no tener un protocolo por escrito, porcentaje muy similar al observado en el estudio de Mencia et al. en 36 UCI pediátricas españolas en el año 2011, en el cual un 44% de las unidades declaraban tener un protocolo escrito de sedoanalgesia³⁸. A nivel internacional, la proporción de unidades neonatales con protocolos por escrito varían desde un 15%⁴² hasta un 88%⁴³. El porcentaje de nuestra muestra se sitúa en valores similares a otros países de nuestro entorno^{38,44,45,46,47}.

Factores asociados a recibir sedación y/o analgesia

El análisis multivariante mostró que las variables asociadas a un mayor uso de S/A fueron la edad a término, la VM, la gravedad al ingreso definida sobre la base de la puntuación de CRIB, la existencia de guías locales de evaluación del dolor y la existencia de un líder médico del dolor. El factor más asociado al uso de S/A fue la VM.

En estudios previos, se han descrito diferencias en el manejo del dolor asociadas al tamaño de las unidades⁴⁸, al nivel asistencial^{17,18} y a su carácter quirúrgico¹⁹. En nuestra muestra, el número de ingresos quirúrgicos anuales (mayor o menor de 250) y el número de ingresos de recibir S/A. Existen pocos datos sobre la influencia de las guías locales en el manejo del dolor en unidades neonatales. Algunos estudios previos indican diferencias significativas entre las unidades que disponen de protocolos por escrito y las que no⁴⁹. En nuestra muestra, solo la existencia de guías locales de valoración del dolor se asoció de forma independiente a un mayor uso de S/A, si bien la propia aplicación de las herramientas de valoración del dolor no se asoció de forma significativa.

Limitaciones

Una preocupación habitual es la de la generalidad de los resultados, que aquí tiene potencial importancia. En nuestro estudio han participado la gran mayoría de las unidades neonatales invitadas, con representación de unidades de todo el país e inclusión de un número elevado de pacientes consecutivos no seleccionados, por lo que creemos que constituyen un reflejo fiel de las unidades de la S/A en España. No se sabe si el estudio de los factores asociados al dolor puede ser observado en otros países que modifique los resultados. Este aspecto se intentó minimizar con un tiempo relativamente largo de inclusión (un mes) y de seguimiento (28 días), que garantiza la rotación del personal.

Aunque el desarrollo inicial de la escala CRIB se llevó a cabo en neonatos de menos de 32 semanas⁸, se eligió utilizarla en este estudio como medida de la gravedad principalmente por su sencillez y su amplia difusión⁵⁰, pero también porque la prematuridad fue el principal diagnóstico al ingreso y por su uso previo en estudios de naturaleza similar al presente⁸.

No se evaluaron las dosis de los fármacos utilizados ni se evaluaron las medidas no farmacológicas para el manejo del dolor. La decisión de no recoger estos datos fue para facilitar la recogida de información y hacer viable el estudio, aspecto en el que tuvo éxito, pero limita la posibilidad de discusión de aspectos de indudable interés.

Conclusiones

Nuestros resultados permiten conocer las pautas reales de S/A utilizadas en España y demuestran una importante variabilidad entre las distintas unidades. Este «estado del arte» puede servir de base para la elaboración de guías de práctica clínica a nivel nacional⁵¹. A pesar de que el manejo de la S/A es un campo en continuo cambio y que aún existen muchas áreas en las que son necesarios más estudios, la creación de grupos de trabajo y la elaboración de guías o protocolos consensuados entre las distintas unidades puede disminuir la variabilidad en la

Sedación y analgesia en neonatos

práctica clínica y permitir una más fácil evaluación de las pautas de SJA en España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anejo 1. Grupo español del estudio Eurpain

Helena Viana, Paloma Lopez Orrego (Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid), Pilar Sereiz Gonzalez, Raquel Escrib (Hospital Universitario I Ptolemaic La Fe, Valencia), Eva Bergallo Aldega, Concepción Calas (Hospital Universitario José María Sison, Granada), Laura San Feliciano, Ana Belén Mateo (Hospital Universitario de Salamanca), Inés Esteban (Hospital Universitario de Segovia), Inés López (Hospital General de Castellón), María Dolores Sánchez Redondo, Antonio Atrorvos Plana (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Zenaida Galve Pradel, Nuria Clavero Montañés (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza), María Jesús Ripalda Crespo, Raquel Nogales Juárez (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares), Antzane Euba Lopez, Sonia Fernández de Betanua (Hospital Universitario de Azaña), Mar Reyne Vergel, Raquel Vidal (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona), Jose Luis Fernández Trisc, Maria Taboada (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), Aurora Montoro Expósito, Fátima Camela Longueira (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Gonzalo Solís Sanchez (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), María Ponce (Hospital Universitario de Navarra), Pilar Crespo Sotelo, Eloy de Sola (Complejo Hospitalario de Pontevedra), Gloria Estrella (Hospital Universitario de Salamanca), Raquel de la Cruz (Hospital Universitario de Salamanca), María Luz Concha Pico, Alejandro Pérez Muñoz, Salomé Quintana (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago), Ana Margarita Bonis, Eugenia Borda (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Ana Conchero Guisán, Begoña Pérez Costas (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).

Bibliografía

1. Stevens B, Anand KJ. An overview in neonatal pain. *Eur Anesth Crit Care*. 2014;29:10-17.
 2. Stevens B, McGrath P, editors. *Pain in neonates*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Science; 2000. p. 17.

2. Carbajal R, Rousselot A, Dhanan C, Cequry S, Nolent P, Duroncq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2013;167:1028-34.
 3. Simons SRP, van Dijk M, Anand KS, Roorthoort D, van Lingen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1028-34.
 4. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317:1321-9.
 5. Evans SJ, MacCormack R, Ouan H, Levene M. Neonatal catecholamine release and pain perception. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:658-62.
 6. Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Raitava E, Wong TE, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: Results from the NOPAIN trial. *Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153:331-8.
 7. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the neonate. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1028-34.
 8. Dudoit A, Kutz J, Henrich M, Koröc G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet*. 1997;349:599-603.
 9. Debellon T, Bureau V, Sauvageat C, Zupan-Simunek V, Carbajal R. Pain management in French neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2008;97:1822-6.
 10. Johnson CC, Colinge JM, Henderson SJ, Anand KJ. A survey of pain management in neonatal intensive care units in Canada. *Canadian Journal of Hospital Care*. 2001;16:38-42.
 11. McKechnie L, Levene M. Procedural pain guidelines for the newborn in the United Kingdom. *J Perinatol*. 2008;28:107-11.
 12. Akuma AO, Jordan S. Pain management in neonates: A survey of nurses and doctors. *J Adv Nurs*. 2007;68:1288-301.
 13. Harrison D, Longman P, Johnston L. Pain assessment and procedure in neonatal intensive care units in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:1370-4.
 14. Foster J, Spence K, Henderson-Smith D, Harrison D, Gray PH, Bidwell J. Procedural pain in neonates in Australian hospitals: A survey update of practices. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:E5-9.
 15. Lago P, Guadagnoli A, Amezzi D, Ancona G, Belloni CV, Cavazza A. Pain management in the neonatal intensive care unit: A national survey. *Ital J Pediatr Adolesc Med*. 2005;151:229-33.
 16. Pöyry E, Kari J, Penttilä M, Hämäläinen M. Pain management in newborn infants: A survey of physicians and nurses. *Pediatrics*. 1997;100:626-32.
 17. Ghuravi B, Schott C, Nettle M, Reiter G, Lindenkamp O. Pain management and the effect of guidelines in neonatal units in Austria, Germany and Switzerland. *Pediatr Int*. 2007;49:652-8.
 18. Mehler K, Oberthürer A, Haerzel C, Hering E, Roth B, Geipel W, et al. Use of analgesic and sedative drugs in ICU neonates in Germany. *Intensive Care Med*. 2008;13:107-11.
 19. Eriksson M, Gordlin M. Pain management in Swedish neonatal units – a national survey. *Acta Paediatr*. 2008;97:870-4.
 20. Burton P, Gunn L, Sly P. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: An introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modeling. *Stat Med*. 1998;17:1261-91.
 21. Henley JA. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: An orientation. *Am J Epidemiol*. 2003;157:364-73.
 22. Roorthoort DWE, Simons SRP, Anand KJ, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology*. 2014;105:218-26.
 23. Dwyer MP, Kohan R, Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:176-9.

24. Simons SRP, van Dijk M, van Lingen RA, Roorthoort D, Duven-voorden HJ, Jongeneel N, et al. Routine morphine infusion in preterm neonates: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2219-27.
 25. Anand KJ, 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;363:1673-82.
 26. Bellu H, de Wain K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:658-62.
 27. Savarengas E, Hattunen P, Leppälampi J, Akeröin O, Fellman V. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Paediatr*. 1999;134:144-50.
 28. Orsini AJ, Leer KH, Costanzo A, Dettorre MD, Stefano JL. Routine use of entanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Paediatr*. 2003;144:144-50.
 29. Lago P, Bonini F, Agostini C, Zucchiello F. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F194-7.
 30. Bittigau P, Siflinger M, Mamonidou C. Antiepileptic drugs and apnoeas in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;993:103-11 (discussion 123-4).
 31. Ng C, Madhokrishnan A. Intravenous midazolam infusion for procedural sedation in neonatal intensive care units. *Children Database Syst Rev*. 2012;6:CD002052.

32. Jenkins JA, Puytorc SD, Evans C, Davies G, Wolf AB. Current practice of analgesia in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:172-83.
 33. Harrison D, Begg S, Stevens B. Seroe for procedural pain management in infants. *Pediatrics*. 2012;130:918-25.
 34. Lago P, Carletti E, Amezzi D, Peregostomi L, Ancona G, Pirelli A, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009;98:932-9.
 35. Barrington DG, Barrington KJ, Watkins C. Prevention and management of procedural pain in the neonate: An update. *Pediatrics*. 2010;126:1011-20.
 36. Mendis S, Botzán M, López-Hercez J, del Castillo J. Sedative, analgesic and muscle relaxant management in Spanish paediatric intensive care units. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:436-40.
 37. Puytorc JF, Changues G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguilou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: A prospective multicenter parent-based study. *Anesthesiology*. 2010;112:1011-20.
 38. International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193-8.
 39. Patrick SW, Schneider RE, Davis MM. Methods of mortality risk adjustment in the NICU: A 20-year review. *Pediatrics*. 2013;131:1586-74.
 40. Patel LJ, Mehta M, Yaseen J. Neonatal Problems with guidelines. *Child Health*. 1997;31:4518-9.



ORIGINAL

Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas

A. Avila-Alvarez^{a,*}, R. Carbajal^b, E. Courtois^b, S. Pertega-Díaz^c, K.J.S. Anand^d, J. Muñoz-García^e y Grupo español del Proyecto Europain^o

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade de A Coruña (UDC), A Coruña, España
^b Service d'Urgences Pédiatriques, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Inserm UMk 1153 Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPE), Université Pierre et Marie Curie, Paris, Francia
^c Grupo de Investigación de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade de A Coruña (UDC), A Coruña, España
^d University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Estados Unidos
^e Instituto Universitario de Ciencias de la Salud e Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, Universidade de A Coruña (UDC), A Coruña, España

Recibido el 22 de agosto de 2015; aceptado el 27 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Neonato;
Dolor;
Sedación;
Analgésia

Resumen

Introducción: Las escalas clínicas son hoy en día el mejor método para evaluar el dolor en el neonato, dada la imposibilidad de autorreporte en este grupo de edad. Se diseñó un estudio con el objetivo de determinar las prácticas actuales en relación con la valoración clínica del dolor en España y los factores asociados al uso de escalas clínicas.

Métodos: El estudio es de tipo observacional, longitudinal y prospectivo. Participaron 30 unidades y se reclutó a 468 neonatos.

Resultados: Solo 13 unidades (43,3%) disponían de protocolos de valoración del dolor. Se evaluó el dolor con una escala en 78 neonatos (16,7%; IC del 95%, 13,1-20,1) y el número medio de valoraciones del dolor por paciente y día de estancia fue de $2,3 \pm 4,8$, con una mediana de 0,75. Del total de 7.189 días-paciente estudiados, 654 (9,1%) conllevaron al menos una valoración del dolor. Viene unidas (66,7%) no realizaron evaluación del dolor con una escala clínica en ningún paciente. Entre las que sí lo hicieron, se observó una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes en los que se evaluó el dolor y en las escalas utilizadas. La escala CRIS (C-Crying, R-Requires increased oxygen administration, I-Increased vital signs, F-Expression, S-Sleeplessness) fue la que se usó en más unidades. En el análisis multivariante solo la ventilación mecánica invasiva se asoció a recibir valoración del dolor con una escala (OR 1,46, $P=0,042$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandro.avila.neonato@igsem@gmail.com (A. Avila-Alvarez).

Los miembros del Grupo español del Proyecto Europain se presentan en el anexo 1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ampedi.2015.09.019>

1695-4033/© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ampedi.2015.09.019>

Discusión: La mayoría de los neonatos ingresados en cuidados intensivos en España no recibe una valoración del dolor. Muchas unidades todavía no utilizan rutinariamente las escalas clínicas y entre las que las utilizan existe una gran variabilidad. Estos resultados pueden servir de base para la elaboración de guías nacionales al respecto del dolor en el neonato.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neonate;
Pain;
Sedation;
Analgesia

Clinical assessment of pain in Spanish Neonatal Intensive Care Units

Abstract

Introduction: Clinical scales are currently the best method to assess pain in the neonate, given the impossibility of self-report in this age group. A study is designed with the aim of determining the current practices as regards the clinical assessment of pain in Spanish neonatal units and the factors associated with the use of clinical scales.

Methods: A prospective longitudinal observational study was conducted. A total of 30 units participated and 468 neonates were included.

Results: Only 13 units (43.3%) had pain assessment protocols. Pain was evaluated with a scale in 78 neonates (16.7%; 95% CI: 13.1-20.1) and the mean number of pain assessments per patient and per day was 2.3 (Standard Deviation, 4.8), with a median of 0.75. Of the total number of 7,189 patient-days studied, there was at least one pain assessment in 654 (9.1%), no pain assessment was performed with a clinical scale on any patient in 20 (66.7%) units. Among those that did, a wide variation was observed in the percentage of patients in whom pain was assessed, including vital signs. Expression, Sleeplessness) scale was that used in most units. In the multivariate analysis, only invasive mechanical ventilation was associated with receiving a pain assessment with a scale (OR 1.46, $P=0.042$).

Discussion: The majority of neonates admitted into Intensive Care in Spain do not receive a pain assessment. Many units still do not routinely use clinical scales, and there is a wide variation between those that do use them. These results could serve as a basis for preparing national guidelines as regards pain in the neonate.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El manejo del dolor es una prioridad de los cuidados intensivos neonatales. De una forma simplificada, se puede decir que el adecuado manejo del dolor en neonatología se sustenta en cuatro pilares fundamentales: 1) la reducción del número de procedimientos potencialmente dolorosos; 2) el uso de medidas no farmacológicas; 3) el uso de fármacos analgésicos; y 4) la valoración del dolor con escalas clínicas^{1,2}. El autorreporte, que constituye el pilar de oro de la valoración del dolor a partir de la edad escolar, es, por razones obvias, imposible en el neonato y esta incapacidad probablemente ha influido en el infratratamiento histórico del dolor en neonatología³. En un intento de objetivar la presencia o ausencia de dolor y de medir su intensidad, se han desarrollado escalas clínicas que combinan una serie de parámetros fisiológicos y conductuales.

Aunque hay varias revisiones recientes al respecto^{4,5}, los estudios específicos sobre la frecuencia y el tipo de valoración del dolor en la práctica clínica en neonatología son escasos. La mayoría de los estudios que estiman el uso de escalas clínicas son estudios tipo encuesta en los que se

pregunta a los unidades sobre sus pautas generales al respecto del manejo del dolor^{6,7}.

Hasta donde conocemos, en España no existen actualmente datos sobre cómo se valoró el dolor en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Dentro del proyecto internacional europeo Europain, diseñamos un estudio específico de la muestra española con el objetivo de determinar las prácticas clínicas actuales en relación con la valoración clínica del dolor y sobre la base de la proporción de recién nacidos que reciben valoración del dolor con una escala clínica, las escalas que son utilizadas y el número de veces que se utilizan. Además, intentamos identificar factores asociados al uso de escalas clínicas y al número de valoraciones.

Material y métodos

El estudio es de tipo observacional, longitudinal y prospectivo. Una descripción más detallada de los métodos se puede consultar en el estudio del manejo farmacológico del dolor recientemente publicado⁸. Participaron 30 unidades neonatales distribuidas por todo el país (anexo 1). En cada unidad participante se incluyó a todos los recién

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españoles. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ampedi.2015.09.019>

Valoración del dolor en neonatos

nacidos que ingresaron durante un mes (noviembre del 2012) hasta una edad corregida de 44 semanas. De cada neonato se recogieron datos demográficos, de los modos de asistencia respiratoria, del uso de sedantes o analgésicos y de la valoración de dolor con escalas clínicas. La duración de la recogida de datos para cada recién nacido fue de 28 días o hasta el alta. Se obtuvo la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y del comité de ética de investigación clínica de referencia.

Se realizó un análisis descriptivo de las características de las unidades participantes y de los pacientes incluidos. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar, mediana, rango intercuartílico y/o rango. Para las variables cualitativas, se calculó la distribución de frecuencias y porcentajes.

Se analizaron las variables asociadas a la valoración del dolor con una escala clínica (si o no) y al número de valores correctos del dolor por paciente y día de estancia en aquellos neonatos en los que sí se usó una escala. En el análisis bivariable, se utilizó el test de la chi al cuadrado o el test exacto de Fisher según procediese. Para variables numéricas, se utilizó el test de Mann-Whitney.

Posteriormente, para determinar las variables asociadas de forma independiente a la valoración del dolor, se realizó un modelo de regresión logística. Se siguió una estrategia de modelización hacia delante, introduciendo en el modelo todas aquellas variables que en el análisis bivariable mostraron un valor de $p < 0.1$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows. Todos los tests se realizaron con un plan-tamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Tabla 2. Características de los neonatos incluidos, de la muestra total y según la asistencia respiratoria máxima recibida durante el periodo de estudio

Variable	Total N = 468	Ventilación mecánica invasiva n = 202 (43.2%)	Ventilación no invasiva o respiración espontánea n = 266 (56.8%)	P valor (χ^2 o t de Student)
<i>Edad gestacional (semanas)</i>				
Mediana \pm DE	34,3 \pm 4,6	33,4 \pm 5,2	34,9 \pm 4,0	< 0,001
Mediana (Q)	34,3 (30,2-38,5)	33,9 (29,1-38)	34,5 (31,6-38,8)	-
24-29, n (%)	107 (22,8)	70 (34,7)	37 (13,9)	< 0,001
30-32, n (%)	76 (16,2)	24 (11,9)	52 (19,5)	-
33-36, n (%)	115 (24,5)	38 (18,8)	77 (28,9)	-
37-42, n (%)	170 (36,3)	70 (34,7)	100 (37,5)	-
<i>Peso al nacer (g)</i>				
Mediana \pm DE	2.182 \pm 876	2.051 \pm 1.007	2.283 \pm 94	0,011
Mediana (Q)	2.081 (1.390-3.025)	1.089 (2.905)	2.095 (1.470-3.090)	-
<i>Hombría, n (%)</i>				
Mediana (Q)	256 (54,7)	113 (55,9)	143 (53,7)	0,670
<i>Grupos de riesgo</i>				
Mediana \pm DE	2,1 \pm 3,0	4 \pm 3,7	0,8 \pm 1,2	< 0,001
Mediana (Q)	1 (0,0-3,0)	3 (1,6)	0 (0,1)	-
Fidelización durante el periodo de estudio, n (%)	21 (3,2)	21 (10,4)	0 (0,0)	< 0,001

CRIB es una medida de la gravedad en neonatos compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 h de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad. DE: desviación estándar; Q: rango intercuartílico.

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.019>

Resultados

Tabla 1. Características de las unidades participantes

Unidades, N = 30	
Numero de camas	13,1 \pm 7,0
Mediana \pm DE	12 (2-33)
Numero de ingresos/año	272,9 \pm 137,1
Mediana \pm DE	251 (50-624)
Mediana (rango)	251 (50-624)
Numero de ingresos quirúrgicos/año	42,9 \pm 54,1
Mediana \pm DE	25 (0-222)
Mediana (rango)	25 (0-222)

DE: desviación estándar.

Resultados

De las 30 unidades neonatales que participaron, 20 (66,6%) disponían de guías locales de tratamiento del dolor y 13 (43,3%) disponían de guías locales de valoración del dolor. En 6 unidades (20%) había designado un líder del dolor médico y en 1 (3,3%) un líder del dolor enfermero. En 13 unidades (43,3%) existía un equipo del dolor. En la tabla 1 se describen las características asistenciales (número de camas e ingresos) de las unidades participantes. El porcentaje de inclusión medio de las unidades fue muy alto (94,7%) y el número de pacientes incluidos por cada unidad se relacionó directamente con el número de camas (coeficiente de correlación de 0,771) y con el número de ingresos anuales (coeficiente de correlación de 0,87). Se incluyó a un total de 468 neonatos. Sus características generales se recogen en la tabla 2. Globalmente,

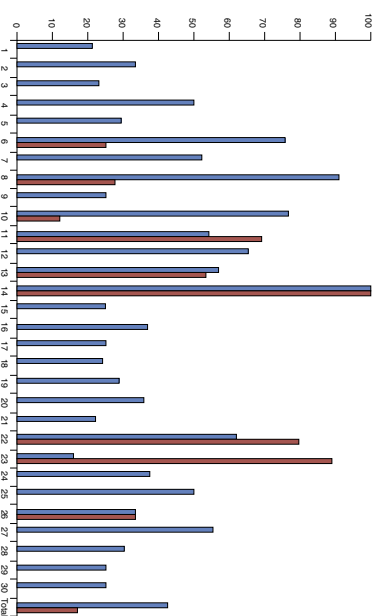


Figura 1. Representación gráfica del uso de los fármacos sedantes y/o analgésicos (S/A) y del uso de escalas clínicas del dolor en cada una de las 30 unidades participantes y en la muestra total sobre la base del porcentaje de pacientes que recibieron fármacos S/A o al menos una valoración del dolor.

198 neonatos recibieron algún tipo de medicación sedante o analgésica durante el periodo de estudio (42,3%, IC del 95%, 37,46-8) y 155 neonatos (33,1%, IC del 95%, 28,7-37,5) recibieron sedantes o analgésicos mayores (opioáceos, benzodiazepinas, ketamina o propofol).

Se evaluó el dolor con una escala clínica en 78 de los 468 neonatos (16,7%, IC del 95%, 13,1-20,1). En estos 78 neonatos, el número medio de valoraciones del dolor por paciente durante el periodo de estudio fue de 42,2 \pm 105,4 con una mediana (rango intercuartílico) de 10,5 (5-30,5) y el número medio de valoraciones del dolor por paciente y día de estancia fue de 2,3 \pm 4,8, con una mediana de 0,75 (0,4-1,7). Solo 45 (22,2%) de los 202 neonatos que recibieron ventilación mecánica invasiva (VM) y 40 (25,8%) de los 155 neonatos que recibieron sedantes o analgésicos mayores recibieron alguna valoración del dolor.

En la figura 1 se representa el porcentaje de valoración de dolor y de administración de fármacos sedantes o analgésicos en las 30 unidades participantes; observándose una marcada variabilidad de los valores. Veinte (66,7%) unidades no realizaron evaluación del dolor con una escala clínica en ningún paciente. Las 10 unidades que realizaron valoración clínica del dolor en al menos uno de los pacientes incluyeron en un porcentaje variable que osciló entre el 4,3 y el 100% de los neonatos incluidos en el estudio.

En estas 10 unidades se usaron 6 escalas clínicas distintas. Las escalas más utilizadas fueron la escala NIPS, la escala CRIBS y la Sazan-Givens. La figura 2 representa el porcentaje de utilización de cada escala sobre el total de neonatos que recibieron alguna valoración del dolor. Por un lado, la escala CRIBS se usó en 4 unidades, las escalas PIPP, N-PASS, Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale;

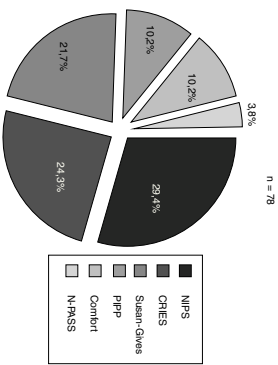


Figura 2. Proporción de neonatos (%) en los que se usó cada escala sobre el total de neonatos en los que se evaluó el dolor. CRIBS: Cryng, Requirus Oxygen, Saturation, Increased Vital Signs, Expression and Sleeplessness; NIPS: Neonatal Infant Pain Score; N-PASS: Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale; PIPP: Premature Infant Pain Profile.

Sazan-Givens y COMFORT en 2 unidades, y las escalas NIPS y N-PASS en una unidad. El periodo de estudio de los 468 neonatos incluidos representó 7.169 días-paciente, de los cuales 654 (9,1%) conllevaron al menos una valoración del dolor. Se realizó una valoración del dolor en 237 (1.000 (23,5%) días-paciente

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.019>

A. Avila-Alvarez et al.

Valoración del dolor en neonatos

5

Tabla 3	Valoración del dolor con escalas clínicas según las características de la unidad. Análisis bivariable	N.º valoraciones dolor por paciente y día de estancia		
		% de neonatos en los que se realizó evaluación del dolor	Mediana	Mediana (DT)
Guías locales de tratamiento del dolor		20,3 ± 32,8 SI (n = 20) No (n = 10)	0	2,5 (5,2) 1,2 (1,0)
Guías locales de evaluación del dolor		8,1 ± 21,8	0	0,7
				0,035
Líder de dolor médico en la unidad		25,7 ± 33,1 SI (n = 13) No (n = 17)	11,8	2,6 (5,8) 1,9 (1,4)
Líder de dolor enfermería en la unidad		22,9 ± 39,9 SI (n = 6) No (n = 24)	2,2	14,8 (9,5) 1,1 (1,1)
				0,425
Equipo del dolor en SI (n = 13)		19,2 ± 32,3	0	1,2 (1,2)
Equipo del dolor en No (n = 16)		8,9 ± 18,5	0	1,0 (0,9)
Visitas de los padres permitidas 24 h		17,8 ± 31,5	0	2,4 (4,9)
Visitas de los padres permitidas 24 h No (n = 4)		6,2 ± 12,5	0	0,4 (0,1)
Número de camas en la unidad		0,359	Correlación	0,051
Número de ingresos anuales		0,265	Spearman's rho	-0,338
Número de ingresos quirúrgicos anuales		0,007	P	0,156
				-0,137
				0,230
				-0,444
				<0,001

DE: desviación estándar; DT: desviación típica. Se presentan en negrita los valores de p < 0,05.

durante los cuales los neonatos recibieron sedantes o analgésicos mayores y en 419/6.189 (6,8%) días-paciente sin sedantes o analgésicos mayores, p < 0,001. Se realizó una valoración del dolor en 262/1.292 (20,3%) días-paciente durante los cuales los neonatos recibieron VM y en 392/5.897 (6,6%) días-paciente sin VM, p < 0,001.

Las tablas 3 y 4 muestran las asociaciones entre las variables relativas a los neonatos o a las unidades y la utilización de escalas clínicas de valoración del dolor (SI o no) y el número de valoraciones por paciente y día de estancia en aquellos neonatos en los que sí se utilizaban.

Además, para la variable valoración del dolor con una escala clínica (SI o no) se ajustó un modelo de regresión logística. Ajustando por la medicación sedante o analgésica por la existencia de guías locales de evaluación del dolor y por el número de camas en la unidad, solo la VM se asoció de forma significativa a recibir al menos una valoración del

dolor con una escala clínica (p = 0,042, OR 1,46, IC del 95%, 1,01-2,11).

Discusión

Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio multicéntrico prospectivo con respecto a la valoración del dolor en las UCI neonatales. Estos datos complementan aquellos referidos al manejo farmacológico de la sedación y analgesia recientemente publicados en esta revista^{10,11}. La unión de ambos trabajos ofrece una visión global del manejo del dolor en las UCI españolas. El presente estudio demuestra una baja utilización de las escalas clínicas de valoración del dolor, así como una importante variabilidad entre las unidades, tan solo el 16,7% de los 466 neonatos ingresados en cuidados intensivos recibió al menos

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.019>

A. Avila-Alvarez et al.

6

Tabla 4	Variables del paciente asociadas a la valoración del dolor con escalas clínicas. Análisis bivariable	N.º valoraciones dolor/día estancia		
		SI N (%)	No N (%)	p
Total		78 (16,7)	390 (83,3)	0,405
Edad				
gestacional				
24-29 semanas		17 (15,8)	90 (84,2)	5,6 ± 8,2
30-32 semanas		8 (10,5)	68 (89,5)	2,8 ± 6,6
33-36 semanas		22 (19,1)	93 (80,9)	0,8 ± 0,7
37-42 semanas		31 (18,2)	139 (81,8)	1,5 ± 2,3
Prematuridad (< 36 semanas)				0,492
SI		47 (15,7)	251 (84,3)	2,9 ± 5,9
No		31 (18,2)	139 (81,8)	1,5 ± 2,3
Ventilación invasiva				0,005
SI		45 (22,2)	157 (77,8)	3,2 ± 6,2
No		33 (12,4)	233 (87,6)	1,1 ± 1,3
Medicación sedante analgésica				0,001
SI		46 (23,2)	152 (76,8)	3,1 ± 6,1
No		32 (11,8)	238 (88,2)	1,2 ± 1,3
Sedantes/analgésicos mayores				< 0,001
SI		40 (25,8)	115 (74,2)	2,5 ± 5,2
No		38 (12,1)	275 (87,9)	2,1 ± 4,5
CRI score				0,199
≤ 3		58 (15,5)	315 (84,5)	2,1 ± 4,6
> 3		20 (21,1)	75 (78,9)	2,9 ± 4,8

CRI es una medida de la gravedad en neonatos compuesto por 6 ítems recogidos en las primeras 12 h de vida. Su valor va de 0 a 23, en donde valores mayores indican mayor gravedad. DE: desviación estándar. a: Oxicitos, benzaticepinas, ketamina o propofol.

una valoración del dolor con una escala clínica. Solamente un 23,5 y un 20,3% de días-paciente con administración de sedantes o analgésicos mayores y con VM, respectivamente, conllevaron una valoración del dolor. Es destacable también que 20 de las 30 unidades participantes no realizaron evaluación del dolor con una escala clínica en ningún paciente y que en las unidades en las que sí se evaluó el dolor existían diferencias importantes en el número de evaluaciones realizadas y en las escalas clínicas utilizadas.

Es difícil comparar nuestros resultados con otros estudios, ya que son muy escasos los trabajos que, como el presente, recogen de forma prospectiva datos con pacientes reales «a pie de cama» sobre el uso de escalas de valoración del dolor. Roodhooft et al., en un estudio holandés centrado en el dolor asociado a procedimientos, describen su experiencia tras la introducción de una serie de medidas

de mejora del control del dolor, consiguiendo que prácticamente la totalidad de los pacientes (96,6%) recibieran una valoración del dolor durante el periodo de estudio¹².

La literatura muestra sobre todo estudios tipo encuesta a las unidades. Por ejemplo, en una encuesta realizada a 16 UCI francesas en el año 2002, el 60% declaró usar escalas para el dolor agudo y el 53% para el dolor prolongado⁷. En este estudio, las principales razones esgrimidas para no usar escalas fueron (por este orden): el desconocimiento, la falta de consideración del dolor como una prioridad, la creencia de que las escalas no son válidas y la falta de tiempo. Por otro lado, estas razones son aplicables al día a día de cualquier unidad. En una encuesta a 30 unidades neonatales italianas, solo el 17% usaba escalas para valorar el dolor o la analgesia durante la VM⁸. En Australia, en el año 2005, solo el 68% de 105 unidades declaró usar escalas de valoración del

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.019>

Valoración del dolor en neonatos

7

dolor¹³. Y 6 años después el porcentaje ascendió tan solo a un 11,3%¹⁴. En este estudio, de forma similar al nuestro, también se encontraron diferencias importantes entre regiones del mismo país. En España, la encuesta desarrollada en unidades de intensivos pediátricos en el año 2011 va reflejada más de la mitad de las unidades no usaban rutinariamente escalas para monitorizar la sedoanalgesia¹⁴.

Es destacable que en las 10 unidades que sí valoraron el dolor con escalas clínicas se usaron 6 escalas distintas (Fig. 2). En una encuesta a 370 unidades neonatales de Austria, Alemania y Suiza solo 32 declararon usar escalas de valoración del dolor y estas usaron hasta 19 escalas distintas¹⁵. La valoración del dolor con escalas es una recomendación ampliamente difundida por distintas sociedades científicas y documentos de consenso¹⁶, pero el hecho de que existan múltiples escalas publicadas y validadas no es suficiente de que hayamos encontrado la manera ideal de evaluar el dolor. La valoración debe corresponder al tipo de dolor y existen un dolor agudo de corta duración que corresponde a un procedimiento y un dolor prolongado que corresponde a un estado de persistencia del estímulo nocivo o de la lesión tisular. Sin embargo, la mayoría de las escalas están desarrolladas para el dolor agudo¹⁷. Entre las escalas usadas en nuestro estudio, la NIPS y la PIPP son para el dolor agudo de procedimientos, la CRLES para el dolor prolongado y las escalas COMFORT y N-RMSS para el dolor prolongado de la VM. No conocemos referencias publicadas de validación de la escala Susan-Givens.

Al analizar las razones que pueden haber contribuido a una baja utilización de las escalas en las unidades españolas, probablemente haya influido que actualmente no se pueda recomendar una sola escala clínica como la ideal sobre las otras¹⁸. Además, la incorporación de las escalas a la práctica clínica es difícil y requiere entrenamiento¹⁹. También supone un aumento de la carga de trabajo y muchas veces su registro no se acompaña de una acción médica determinada, ya que existen pocos protocolos de tratamiento asociados a escalas clínicas¹⁶ o algunos de los propuestos son de difícil aplicación práctica²⁰. Dendel et al. han comunicado su experiencia en 2 unidades austriacas en las que la implementación de un protocolo de manejo del dolor basado en la escala N-RMSS conllevó un aumento del uso de opiáceos sin afectar al tiempo de VM ni de estancia hospitalaria¹⁶. Desde hace una década se ha difundido el concepto de que el dolor es el quinto signo vital y que como tal debe figurar en las historias clínicas. Sin embargo, la valoración que conduce al diagnóstico de la presencia del dolor, pero que solo figura en la historia clínica del paciente sin que sirva para adecuar el tratamiento no es útil y probablemente tampoco ética. Existen algunas recomendaciones para adecuar la respuesta terapéutica analgésica a la valoración del dolor²¹, por ejemplo, se ha recomendado que el uso de opiáceos en neonatos sometidos a VM se haga de forma selectiva sobre la base de medidas clínicas del dolor²². Sonamos conscientes de que la ausencia de uso de escalas de valoración del dolor en algunas unidades no implica que en esas unidades no se esté tratando el dolor o no se esté evaluando de forma no reglada. Las escalas pretenden homogeneizar y sistematizar la valoración del dolor y con ello aportar cierto grado de objetividad.

Con respecto a los factores asociados al uso de escalas clínicas de valoración del dolor, el análisis bivariable

(tablas 3 y 4) mostró para el uso de las escalas (sí o no) una asociación significativa con el hecho de recibir VM, con el uso de medicación sedante/analgesia, con el uso de analgesicos/sedantes mayores y con la existencia de guías locales de evaluación del dolor, aunque en el análisis multivariante solo la VM mantuvo significancia. En el análisis bivariable, se asociaron a un menor número de valoraciones el número de camas en la unidad y el número de ingresos quirúrgicos, lo que podría hablarnos de la influencia negativa de la carga de trabajo sobre el uso de las escalas. Solo la existencia de guías locales de valoración del dolor se asoció tanto al hecho de usar las escalas de valoración, como al número de valoraciones por día de estancia. Este hallazgo es consistente con lo observado previamente por otros estudios¹⁴ y de nuevo refirma la importancia de los protocolos de manejo del dolor.

De hecho, se ha recomendado ampliamente que cada unidad establezca sus propias guías de valoración del dolor y que esta valoración esté asociada a una respuesta terapéutica determinada²³. Parece lógico concluir que la presencia de guías a nivel nacional podría conllevar beneficios similares y que la homogeneización de las pautas facilitaría la comparación de resultados y la evaluación del impacto de los cambios sobre las pautas de sedación y analgesia.

Este estudio tiene ciertas limitaciones. Primero, la generalización de los resultados podría verse afectada por el hecho que algunas unidades españolas no han participado. Sin embargo, la gran mayoría de las unidades invitadas participaron, con representación de unidades de todo el país e inclusión de un número elevado de pacientes consecutivos no seleccionados, por lo que creemos que constituyen un reflejo fiel de la situación real. Segundo, no se puede descartar que el hecho de participar en el estudio, por sí mismo observado, modifique las prácticas. Se intentó minimizar este aspecto con un tiempo relativamente largo de inclusión (un mes) y de seguimiento (28 días), que garantiza la rotación del personal. Tercero, el diseño del estudio no permite obtener información sobre los valores de las escalas del dolor ni sobre las consecuencias clínicas para el neonato de esta evaluación. Consideramos que la inclusión de estos datos causaría una carga muy importante sobre el personal o los investigadores, y podría haber reducido de manera importante la participación de los centros o la exhaustividad.

Conclusiones

Este estudio demuestra que la mayoría de los neonatos ingresados en las UCI neonatales no recibe una valoración del dolor con una escala clínica y que muchas unidades todavía no utilizan las escalas clínicas de forma rutinaria. Además, existe una gran variabilidad entre las UCI españolas en relación con la valoración del dolor. Creemos que estos resultados indican la necesidad de establecer guías de práctica clínica a nivel nacional al respecto del manejo del dolor neonatal.

Financiación

Este estudio ha recibido financiación del Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (tarea 22787) dentro del proyecto Neopodip.

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.019>

8

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Grupo español estudio EUROPA

Helena Viana, Paloma Lopez-Ortega (Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid), Pilar Saenz Gonzalez, Raquel Escrig (Hospital Universitario i Politècnic La Fe, Valencia), Eva Bargallo Alilagás, Concepció Calles (Hospital Universitario Josep Trueta, Girona), Laura San Feliciano, Ana Belen Mateo (Hospital Universitario de Salamanca), Inés Esteban Díez, Rosa González Crespo (Hospital San Pedro de Logroño), Estilva González Carrasco, Isabel de la Nogal Tagarro (Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganes), María Dolores Elorza Fernández, Nerea Benito Guerra (Hospital Universitario de Donostia), Salud Luna Lagares, Pedro Jimenez Parrilla (Hospital Virgen Macarena, Sevilla), Francesc Bolet, Anna Curana, Rebeca Tarjuelo (Hospital Clínic de Barcelona), María José García Borau, Nuria Ibáñez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Gloria Díez Vega (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz), María Arriaga Redondo (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Gloria Herranz, Virginia de la Fuente Iglesias (Hospital Clínico San Carlos, Madrid), Amaya Pérez Ochoa, Sagrario Belén Martín Barra, Antonia Valero Galdona (Hospital General de Castellón), María Dolores Sánchez-Rodrigo, Antonio Arroyos Piana (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Zenaida Calve-Paredi, Nuria Claverol-Kománics (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza), María Jesús Ripalda Crespo, Raquel Nogales, Jústiz (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares), Antzane Eida Lopez, Sonia Fernández de Beana (Hospital Universitario de Aleria, Algiers), Raquel Vidal (Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona), Jose Luis Fernandez-Tresca, María Taboada (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), Aurora Montoro Espadas, Gonzalo Solís Sanchez (Hospital Valt Oribon, Barcelona), Ana María Pérez (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo), María Purificación Ventura Faci, Marivi Malien (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), Pilar Crespo Suárez, Elyvia de Sola (Complejo Hospitalario de Pontevedra), Cardad Daga Colados (Hospital General de Alicante), Isabel de las Cuevas, Beatriz Martín (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), María Luz Couce Pico, Adelgardo Pérez Munuzuri, Salomé Quintana (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago), Ana Melgar Boni, Eugenia Bodas (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), Ana Concheiro Gulian, Begoña Pérez Costas (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).

Bibliografía

1. Bator D, Barrington KJ, Walman C. Prevention and management of pain in the neonate. An update. *Pediatrics*. 2006;118:2231-41.

A. Avila-Alvarez et al.

2. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:173-80.
3. Hummel P, van Dijk W. Pain assessment: Current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11:237-45.
4. Ronger M, Johnston CC, Anand KJS. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol*. 2007;31:283-8.
5. van Dijk W, Tibboel D. Updates on pain assessment in sick neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F45-F48.
6. Anand KJS. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics*. 2007;119:405-7.
7. Debillion T, Bureau V, Sauvageot C, Zupan-Simunek V, Carballal R. Pain management in French neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2002;91:822-6.
8. Harrison D, Longhann R, Johnston L. Pain assessment and procedural pain management practices in neonatal units in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(1):216-9.
9. Lago P, Guadagnoli A, Amezzi D, Ancora G, Bellini CV, Canazza A. Pain management in the neonatal intensive care unit: A national survey in Italy. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:293-31.
10. Avila-Alvarez A, Carbajal R, Carrasco E, Percego Diaz S, Meliz-Sanchez J, Anand KJS. Behavioral and analgesic practices among Spanish neonatal intensive care units. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:75-84.
11. Eriksson M. Good news for Spanish neonates! *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:72-4.
12. Roodhorst DWE, Simons SHP, Anand KJS, Tibboel D, van Dijk W. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology*. 2014;105:218-26.
13. Foster J, Spence K, Henderson-Smart D, Harrison D, Gray PH, Bidwell J. Procedural pain in neonates in Australian hospitals: A survey update of practices. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:E13-9.
14. Mericla S, Berivan M, Lopez-Hercia J, del Castillo J. Sedative, analgesic and muscle relaxant management in Spanish pediatric intensive care units. *An Pediatr (Barc)*. 2013;74:174-8.
15. Ghazvi B, Schott C, Niele M, Reiter G, Lindelmann O. Pain management and the effect of guidelines in neonatal units in Austria, Germany and Switzerland. *Pediatr Int*. 2007;49:652-8.
16. Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care*. 2004;4:126-40.
17. Anand KJS, Aranda JV, Berde GB, Buckman S, Capparello EY, Carlo W, et al. Summary proceedings from the neonatal pain control group. *Pediatrics*. 2006;117(3 Pt 2):S9-22.
18. Dendel P, Unterwiesinger L, Kappler G, Wehrler T, Czaba C, Gondard V, et al. Successful implementation of a neonatal pain and sedation protocol at 2 NICUs. *Pediatrics*. 2013;132:2171-8.
19. van Dijk W, van Dijk M, Anand KJS, Roodhorst D, van Linggen RA, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1058-64.
20. Bellier C, de Wail K, Zanini R. Opioids for neonates: receiving mechanical ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F241-51.

Como citar este artículo: Avila-Alvarez A, et al. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.019>

	Total (n=6680)	Tracheal ventilation (n=2142)	Non-invasive ventilation (n=1496)	Spontaneous ventilation (n=3042)	P value*
(Continued from previous page)					
Other	195 (3%)	157 (7%)	20 (1%)	18 (1%)	<0.0001
General anaesthetics	139 (2%)	178 (8%)	13 (1%)	8 (1%)	<0.0001
Ketamine	138 (2%)	120 (6%)	9 (1%)	7 (1%)	<0.0001
Propofol	65 (1%)	59 (3%)	5 (1%)	1 (1%)	<0.0001
Inhalational anaesthetics	3 (1%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001
Paracetamol	904 (14%)	530 (25%)	172 (11%)	202 (7%)	<0.0001
Ibuprofen	16 (1%)	14 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	<0.0001
Local anaesthetics	26 (1%)	21 (1%)	2 (1%)	3 (1%)	<0.0001
Other drugs	16 (1%)	11 (1%)	0 (0%)	5 (1%)	0.0038
Neurovascular blockers	542 (8%)	542 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001
Pain assessment with a scale [§]	2838 (42%)	1250 (58%)	627 (42%)	916 (30%)	<0.0001
Withdrawal syndrome diagnosed	94 (1%)	69 (3%)	4 (1%)	21 (1%)	<0.0001

Table 2 | Baseline characteristics of 6680 neonates and use of sedation and analgesia by ventilation group in the NICUs

to assess this association. Because infants were not randomly assigned to receive OSH-GA, we used propensity scores to reduce the effect of treatment-selection bias and potential confounders in the study. The propensity score for an individual is the probability of being treated conditionally based on the individual's covariate values.²⁴ We calculated the propensity score on the basis of the covariates used in the logistic regression model predicting the use of OSH-GA. Infants treated and not treated with these drugs but with a similar propensity for treatment with OSH-GA were matched. The matching was done, after the random ordering of infants, using the psmatch2 algorithm²⁵ in Stata version 13.09 with one-to-one nearest neighbour matching without replacement and with maximum caliper distance of 0.125 times the propensity score SD. The covariate imbalance and its correction between the groups treated and not treated with OSH-GA were assessed as the absolute standardised differences for the propensity score. Standardised differences of <10% of the total sample size are considered matched pairs, we compared the duration of TV in infants treated or not treated with OSH-GA. In all the neonates in the TV group, use of two other techniques based on the propensity score, stratification and regression adjustment, confirmed the analyses done in matched pairs.²⁶ Stratification based on propensity score quintiles divided the TV group into five strata. Within each stratum, infants treated or not treated with OSH-GA were compared. Previous research showed

	Total (n=2844)	Tracheal ventilation (n=1139)	Non-invasive ventilation (n=668)	Spontaneous ventilation (n=272)	P value*
Operational age (weeks)	Mean (SD) 29.4 (2.5)	28.4 (2.5)	30.4 (1.9)	30.9 (2.1)	<0.0001
Birthweight (g)	Mean (SD) 1569 (148)	1664 (164)	1419 (137)	1480 (134)	<0.0001
Mean (SD)	12.80 (0.20-13.80)	10.65 (0.00-13.85)	14.11 (11.16-17.18)	15.00 (12.55-17.53)	<0.0001
Sex, male	1154 (65%)	624 (55%)	352 (53%)	128 (50%)	0.009
Born in same hospital as NICU	1618 (81%)	909 (80%)	590 (88%)	181 (77%)	<0.0001
Type of delivery	Vaginal 798 (34%)	401 (35%)	204 (31%)	101 (40%)	0.015
Cesarean 1524 (66%)	725 (65%)	463 (69%)	154 (60%)	154 (60%)	
Age at admission (h)	Mean (SD) 125.6 (95.1)	119.9 (73.1)	79.2 (32.4)	311.5 (68.4)	<0.0001
Median (IQR)	0.0 (0.3-1.8)	0.0 (0.3-1.0)	0.4 (0.2-0.9)	0.8 (0.3-2.2)	<0.0001
CRIB score	Mean (SD) 2.5 (3.3)	3.8 (3.7)	1.1 (1.7)	1.0 (1.8)	<0.0001
Median (IQR)	1 (0-4)	2 (1-6)	1 (0-1)	0 (0-1)	<0.0001
Apnoe score at 5 min	Mean (SD) 8.0 (1.9)	7.4 (2.1)	8.6 (1.3)	9.0 (1.2)	<0.0001
Median (IQR)	8 (7-9)	8 (6-9)	9 (8-9)	9 (9-10)	<0.0001
Already intubated at admission	Mean (SD) 811 (39%)	811 (72%)	NA	NA	NA
Median (IQR)	139 (7%)	139 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001
Died during study	Mean (SD) 19.4 (9.8)	19.8 (9.9)	19.4 (9.6)	17.3 (9.4)	0.001
Median (IQR)	25 (10-28)	28 (10-28)	25 (9-28)	18 (8-28)	<0.0001
Duration of ventilation (h)	Mean (SD) 147 (19.4)	NA	NA	NA	NA
Median (IQR)	58 (18-182)	NA	NA	NA	NA
Tracheal ventilations	Mean (SD) 243 (208)	155 (130)	NA	NA	NA
Non-invasive ventilations	Mean (SD) 185 (53-149)	NA	NA	NA	NA
Spontaneous ventilations	Mean (SD) 269 (215)	341 (222)	359 (110-565)	394 (122)	NA
Median (IQR)	221 (67-472)	221 (67-472)	221 (67-472)	221 (67-472)	NA
Sedative or analgesics	Method of administration				
Any/none	1031 (50%)	881 (77%)	124 (19%)	26 (10%)	<0.0001
Continuous only	155 (8%)	154 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001
Bolus only	420 (20%)	279 (24%)	119 (18%)	22 (9%)	<0.0001
Concomitant analgesics	456 (21%)	448 (39%)	41 (1%)	4 (2%)	<0.0001
Type**	Opoid analgesics 851 (41%)†	795 (70%)	49 (7%)	6 (2%)	<0.0001
Sedative/hypnotics 273 (13%)	255 (23%)	15 (2%)	2 (1%)	<0.0001	
Mechanisms 197 (10%)	190 (17%)	5 (1%)	2 (1%)	<0.0001	
Benzodiazepines 16 (1%)	12 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001	
Other 63 (3%)	58 (5%)	5 (1%)	0 (0%)	<0.0001	
General anaesthetics 82 (4%)	72 (6%)	10 (1%)	0 (0%)	<0.0001	
Ketamine 42 (2%)	35 (3%)	7 (1%)	0 (0%)	<0.0001	
Propofol 42 (2%)	38 (3%)	4 (1%)	0 (0%)	<0.0001	
Inhalational anaesthetics 2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001	

Table 3 | Characteristics of 2844 neonates and use of sedation and analgesia by ventilation group in the NICUs

	Total (n=2564)	Treated ventilation (n=1139)	Non-invasive ventilation (n=68)	Spontaneous ventilation (n=257)	p value*
(Continued from previous page)					
Paracetamol	326 (12.6%)	229 (20%)	71 (11%)	24 (9%)	<0.001
Ibuprofen	15 (1%)	14 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0.013
Local anaesthetics	8 (<1%)	7 (1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0.13
Other drugs	21 (<1%)	2 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0.64
Neurovascular blockers	259 (13%)	229 (23%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
Pain assessment with a scale†	1136 (55%)	662 (66%)	342 (53%)	112 (44%)	<0.001
Withdrawal protocol triggered	15 (1%)	13 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)	0.49

Table 2: Medication characteristics of 2064 neonates younger than 33 weeks and use of sedation and analgesia by ventilation group in the NICUs.

Role of the funding source
The funder of the study had no role in the design of the study, data gathering, analysis, or interpretation, writing of the report, or in the decision to submit the report for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study, takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results
From Oct 1, 2012, to June 30, 2013, 243 NICUs in 18 European countries enrolled 6680 neonates (appendix). The appendix shows, for each country, how representative participating NICUs were of all eligible NICUs. Six countries (33%) had national guidelines and 182 NICUs (75%) reported local protocols for neonatal sedation or analgesia. The mean gestational age of the neonates was 35.0 weeks (SD 4.6) and the birthweight was 2384 g (1007) (table 1). The mean period of participation in the study was 11.9 calendar days (9.7, table 1) and the neonates were observed for a total of 79,835 patient days.

Patients were classified into three groups depending on the biggest form of ventilation needed during the study: TV (n=2142), non-invasive ventilation (NIV, n=1206), and spontaneous ventilation (SV, n=2042). During the study 99.65% of 2142 neonates in the TV group needed surgery (different from the invasive procedures undertaken at the bedside), which was performed by a consultant specialist. Neonates in the TV group had lower gestational age, birthweight, rates of birth in the study hospital, and Apgar scores, and higher age at admission and disease severity scores (CRIB) than did those in the NIV and SV groups (table 1). In the TV group, 64% of neonates of all gestational ages and 75% of

those younger than 33 weeks were already intubated at NICU admission (tables 1 and 2).

Of the 6680 neonates enrolled, 2294 (34%) were administered, at least once, sedation or analgesia by continuous infusion or intermittent (bolus) doses or both; 82% in the TV group, 18% in the NIV group, and 9% in the SV group (p<0.0001; table 1). The median use of sedation or analgesia by the 243 NICUs for all neonates and for neonates in the TV group were 33.3% (IQR 18.5–56.5) and 89.3% (70.0–100), respectively.

Opioids included mainly morphine (given to 923 (43%) of 2142, 37 (2%) of 1996, and 56 (2%) of 3042 neonates in the TV, NIV, and SV groups, respectively; fentanyl (629 (29%), 41 (3%), and 24 (1%)), and sufentanil (220 (10%), 2 (0%), and five (<1%)), sedative-hypnotics included mainly midazolam (536 (25%), 16 (1%), and 24 (1%)), chloral hydrate (83 (4%), 17 (1%), and 13 (<1%)), and phenobarbital (54 (3%), seven (<1%), and 19 (1%)) general anaesthetics included mainly ketamine (120 (6%), 19 (1%), and seven (<1%)) and propofol (39 (2%), five (<1%), and one (<1%)). Propofol was always administered as a bolus. Opioids were the most commonly administered medication to neonates followed by sedative-hypnotics and general anaesthetics (table 1). Figure 1 shows the frequencies and methods of administration of all sedatives and analgesics used. Opioids were given by continuous infusion in the TV group, 95% of neonates in the TV group in Cyprus, Lithuania, and Malta, and in less than 70% in Austria, France, Germany, Greece, Portugal, and Spain. Sedative-hypnotics were given to more than 50% of infants in the TV group in Austria, Estonia, birth in the study hospital, and Apgar scores, and higher age at admission and disease severity scores (CRIB) than did those in the NIV and SV groups (table 1). In the TV group, 64% of neonates of all gestational ages and 75% of neonates of commonly used opioids, midazolam,

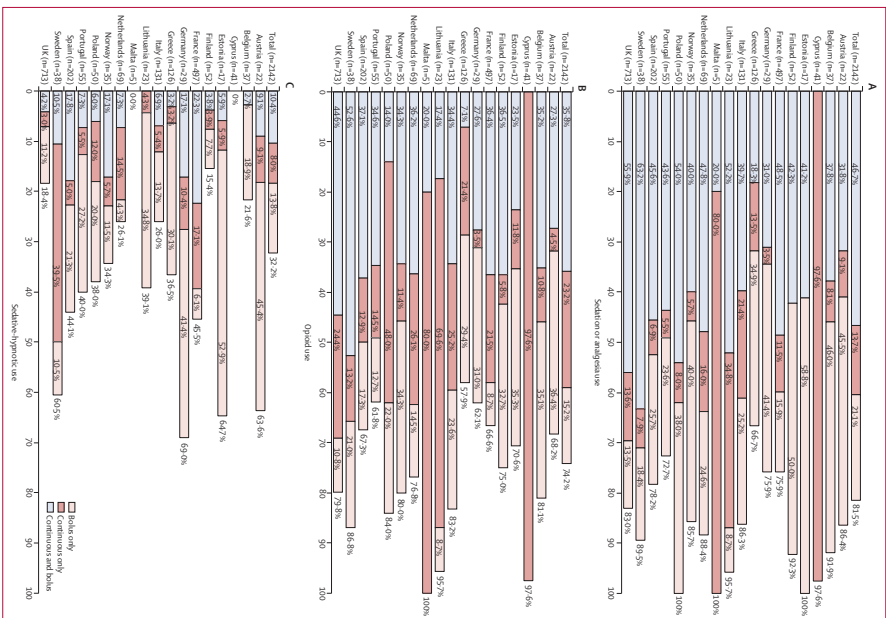
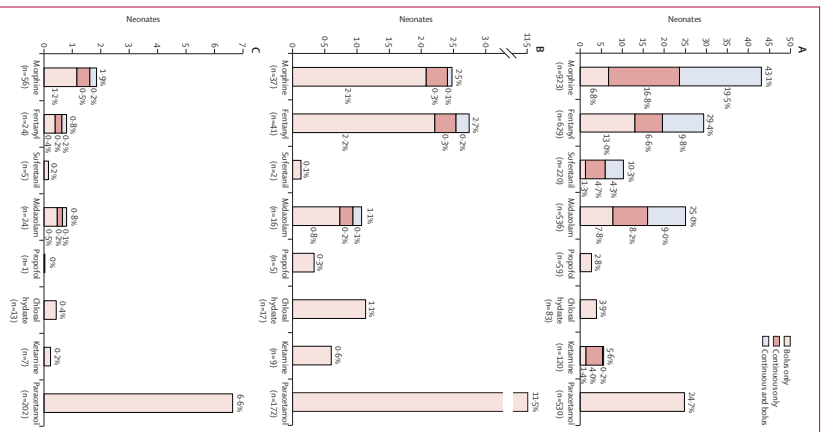


Figure 1: Frequency and national requirements of the use of sedation and analgesia in 243 neonatal intensive care units (NICUs) in 18 European countries.

propofol, chloral hydrate, ketamine, and paracetamol. In the NIV and SV groups, paracetamol was the most frequently used sedative analgesic in 172 (11%) of 1496 and



804

www.thelancet.com/inspiratory 043 October 2015

202 (7%) of 3042 infants, respectively. All the other drugs were used in less than 3% of infants and was administered mainly as boluses. In the TV group, 542 (23%) of 2342 neonates were given neuromuscular blockers, including succinylcholinium (205 [10%], atracurium (115 [5%]), and pancuronium (82 [4%]). Neuromuscular blockers were given exclusively as boluses to 396 (83%) neonates in the TV group and as continuous infusions to 146 (7%) neonates. The median duration of infusion of neuromuscular blockers was 3.3 h (IQR 1.4–6.3 h, range 0.2–42.0). In the NIV group, neuromuscular blockers were given in 181 (23%), mainly as boluses (24–29 weeks of gestation, 76 [17%], of 360 neonates of gestational age 33–36 weeks, and 187 [15%] of 613 neonates of gestational age 37–42 weeks [n=600]). Data were missing for one neonate in the TV group. All neonates who were given neuromuscular blockers were also given O-SH-GA. Bedside assessment using a pain scale were recorded in 1250 (65%) of 2138 (62%) of 493, and 916 (30%) of 3017 neonates in the TV, NIV, and SV groups, respectively [p<0.0001; table 1]. Of 2838 neonates who had a pain assessment with a scale, the Infant Doctor Nouveau-Né (EDIN) scale was used in 1200 (42%) neonates, Comfort Behavior in 416 (15%), Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (NPASS) in 279 (10%), Comfort Scale in 213 (8%), Premature Infant Pain Profile (PIPP) score in 139 (5%), Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) in 113 (4%), Pain Assessment Tool in 101 (4%), Crying Requires oxygen for saturation of more than 95%, Increased vital signs, Expressions, and Sleepless (CRLES) scale in 45 (2%), and other scales in 636 (22%). Only one scale was used during an assessment. However, some neonates had assessments with different scales at different times. The references for the pain assessment scales are provided in the appendix.

Of 2142 neonates in the TV group, 1674 (78%) were treated with OSH-GA including 634 (76%) who were given opioids or midazolam, or both, 1290 (60%) neonates in the TV group were given continuous infusions of OSH-GA, 451 (21%) neonates of 2142 were given sedation or analgesia solely as boluses, including 382 (18%) who were given O-SH-GA, Only 91 (4%) neonates were given four boluses or more and 28 (1%) were given ten boluses or more. 193 (9%) neonates were given one bolus of two boluses of OSH-GA only on admission to the ward and 10 (0.5%) neonates were administered in ward not recorded.

The 2142 neonates in the TV group accounted for 33715 patient-days of observation, including 12 618 patient-days with TV and 21 077 patient-days of observation. The frequency and methods of administration of analgesic, benzodiazepine, and sedative in neonates are summarised according to type of ventilation (table 2). A total of 1496 neonates were ventilated for 14 950 patient-days with NIV and 2420 neonates were ventilated for 24 250 patient-days with SV. The total number of neonates per ventilation group is

www.thelancet.com/inspiratory 043 October 2015

Sex	All neonates (n=6707)			Tracheally ventilated neonates (n=2004)		
	Number	Any sedation or analgesia (Odds ratio (95% CI) p-value)	Opioid, sedative, hypnotic, or general anaesthetics† (Odds ratio (95% CI) p-value)	Number	Any sedation or analgesia (Odds ratio (95% CI) p-value)	Opioid, sedative, hypnotic, or general anaesthetics† (Odds ratio (95% CI) p-value)
Male	3619	1.00	1.00	1180	1.00	1.00
Female	3088	0.88 (0.74–1.00)	0.94 (0.79–1.12)	824	0.82 (0.66–1.09)	0.21 (0.07–0.54)
Gestational age (weeks)						
37–42	2654	1.00	1.00	574	1.00	1.00
33–36	1705	0.61 (0.49–0.76)	<0.0001	372	0.58 (0.39–0.87)	0.009 (0.01–0.19)
31–32	977	0.60 (0.47–0.76)	<0.0001	343	0.48 (0.34–0.67)	0.001 (0.01–0.17)
24–29	967	0.47 (0.38–0.58)	<0.0001	215	0.39 (0.30–0.50)	0.014 (0.01–0.19)
Age at admission (h)						
>168	459	1.00	1.00	172	1.00	1.00
73–168	245	0.68 (0.44–1.06)	0.03	46	1.04 (0.30–3.51)	0.96 (1.42–6.55)
52–72	470	0.64 (0.44–0.93)	0.02	88	0.65 (0.32–1.32)	0.14 (0.02–0.88)
7–24	721	0.60 (0.42–0.85)	0.004	212	0.50 (0.35–0.70)	0.14 (0.02–0.88)
Intratracheal growth retardation						
No	5208	1.00	1.00	1680	1.00	1.00
Yes	1059	0.83 (0.67–1.03)	0.03	324	0.70 (0.49–0.99)	0.044 (0.01–0.95)
Respiratory distress syndrome						
No	4432	1.00	1.00	1629	1.00	1.00
Yes	1675	0.73 (0.62–0.89)	0.002	375	0.70 (0.52–0.95)	0.021 (0.01–0.17)
Cardiorespiratory arrest						
No	6297	1.25 (1.19–1.31)	<0.0001	2004	1.33 (1.24–1.42)	<0.0001
Yes	697	1.0 (0.9–1.1)	0.95	204	1.0 (0.9–1.1)	0.07 (0.01–0.43)
Acutely intubated at admission						
No	NA	NA	NA	231	1.00	1.00
Yes	NA	NA	NA	1273	0.18 (0.13–0.26)	<0.0001 (0.01–0.52)
Respiratory support						
Spontaneous ventilation	2883	1.00	1.00	NA	NA	NA
Non-invasive ventilation	1440	2.34 (2.10–2.59)	<0.0001	2.81 (2.13–3.76)	<0.0001	<0.0001
Tracheal ventilation	2384	2.73 (2.52–2.96)	<0.0001	2004	2.81 (2.52–3.14)	<0.0001
Pharmacological sedation						
No	3656	1.00	1.00	848	1.00	1.00
Yes	2651	1.78 (1.53–2.07)	<0.0001	1156	1.87 (1.43–2.43)	<0.0001
Model area under the receiver operating characteristic curve†	0.883 (0.884–0.901)	0.936 (0.939–0.934)	0.792 (0.773–0.812)	0.797 (0.773–0.821)	0.777 (0.753–0.802)	0.777 (0.753–0.802)
Opioids in agreement	0.0001487	0.0000931	0.0000914	0.0000914	0.0000271	0.0000271
Opioids concordance**	0.893 (0.884–0.902)	0.926 (0.919–0.934)	0.927 (0.918–0.936)	0.927 (0.918–0.936)	0.927 (0.918–0.936)	0.927 (0.918–0.936)

Patients with missing data were not included in the logistic regression models. The p-value and 95% CI were adjusted with a robust standard estimator. NA=not applicable. CRLES=Crying Requires oxygen for saturation of more than 95%, EDIN=Infant Doctor Nouveau-Né, NPASS=Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale, OSH-GA=opioid, sedative, hypnotic, or general anaesthetics, PIP=Premature Infant Pain Profile, PIPP=Premature Infant Pain Profile score, TV=tracheal ventilation, SV=spontaneous ventilation. †Area under the receiver operating characteristic curve. ‡Kappa statistic per patient. In agreement in Agree score the score ranges from 0 to 10. [Area with 95% CI (0.5–no prediction value), <0=poor prediction], *Within-trial validation of the model was performed using a bootstrap approach (1000 samples).

Table 2: Opioid, sedative, hypnotic, or general anaesthetic use in neonates and tracheally ventilated neonates*

without TV (days before intubation or after extubation), (p=0–0.0001). Sedatives were used during 2744 patient-days (p=0–0.0001), opioids were used continuously or as boluses, or both, (22%) with TV and 320 patient-days (8% without TV during 2960 (63%) of 12 618 patient-days with TV and (17%) and 114 patient-days (1%), respectively [p<0–0.0001].

www.thelancet.com/inspiratory 043 October 2015

805

Table 4. Logistic regression models of factors associated with the use of opioids, sedative hypnotics, and general anesthetics in intubated ventilated neonates*

Sex	Intubated ventilated neonates (n=204)		Sedative hypnotics		General anesthetics		
	Number of neonates	Odds ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	
Male	1180	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Female	824	0.74 (0.60-0.93)	0.008	0.91 (0.73-1.12)	0.36	1.06 (0.75-1.50)	0.74
Gestational age (weeks)							
37-42	574	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
33-36	372	0.91 (0.64-1.39)	0.59	0.62 (0.40-0.93)	0.001	0.68 (0.40-1.13)	0.15
30-32	343	0.55 (0.30-0.79)	0.001	0.32 (0.20-0.48)	<0.0001	0.65 (0.37-1.13)	0.13
24-29	75	0.59 (0.40-0.93)	0.041	0.29 (0.21-0.40)	<0.0001	0.67 (0.35-1.44)	0.60
Age at admission (h)							
>168	127	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
73-168	46	1.13 (0.39-4.90)	0.64	0.65 (0.33-1.28)	0.21	1.21 (0.46-3.20)	0.70
25-72	83	0.68 (0.32-1.43)	0.30	0.38 (0.22-0.65)	0.0004	0.72 (0.39-1.37)	0.53
7-24	213	0.41 (0.44-1.0)	0.60	0.48 (0.31-0.74)	0.001	0.62 (0.29-1.3)	0.16
<7	1485	0.32 (0.19-0.53)	<0.0001	0.32 (0.22-0.48)	<0.0001	0.43 (0.25-0.74)	0.002
Intra-aortic growth retardation							
Yes	1680	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
No	324	0.70 (0.52-0.95)	0.021	1.23 (0.94-1.61)	0.14	1.56 (1.09-2.27)	0.035
Respiratory distress syndrome							
No	1029	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	975	0.86 (0.67-1.12)	0.28	0.77 (0.60-0.98)	0.04	0.77 (0.54-1.12)	0.22
CRIB score†							
>3	2004	1.31 (1.24-1.37)	<0.0001	1.13 (1.02-1.27)	<0.0001	1.03 (0.94-1.09)	0.22
1-3	2004	1.04 (0.99-1.08)	0.09	0.93 (0.91-0.98)	0.09	0.98 (0.91-1.09)	0.60
Always included at admission							
No	231	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	1272	0.25 (0.22-0.46)	<0.0001	0.33 (0.64-1.04)	0.11	0.30 (0.20-0.44)	<0.0001
Pain assessment with a scale							
No	848	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Yes	1156	1.23 (1.39-1.38)	<0.0001	1.38 (1.46-1.33)	<0.0001	2.83 (1.76-3.92)	<0.0001
Adjusted for the receiver operating characteristic curve††							
Optimism in parent†††		-0.0000247		-0.00003038		0.0004421	
Optimism corrected for†††		0.733 (0.729-0.777)		0.730 (0.706-0.75)		0.741 (0.707-0.781)	

*Patients with missing data were not included in the logistic regression models. †The value and 95% CI were calculated by using multiple imputation by chained equations (MICE) method. ‡Analysis adjusted for covariates. ††Odds ratio (95% CI) for neonates who were in the receiver operating characteristic (ROC) curve compared to those who were not in the ROC curve. †††Odds ratio for parent optimism in agreement with the bootstrap approach (1000 samples). §Data with 50% (0.5) or no predictive value; †‡Odds ratio (95% CI). ¶Statistical model on the model with addition with bootstrap approach (1000 samples).

1640 (77%) of 2142, 99 (7%) of 1406, and 105 (53%) of 302 neonates were treated with benzodiazepines. The mean CRIB score was 3.7 (SD 1.8) for 1636 neonates who were not treated with benzodiazepines, 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were treated with benzodiazepines, and 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines. The mean CRIB score was 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines, 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were treated with benzodiazepines, and 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines. The mean CRIB score was 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines, 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were treated with benzodiazepines, and 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines.

Table 5. Univariate analysis and multivariable linear model of factors associated with increased duration of intubated ventilation

Sex	Univariate analysis (n=2142)			Multivariable linear model† (n=204)		
	Number of neonates	Duration of intubation (h; mean (SD))	p-value	Number of neonates	β (SD)	p-value
Male	1150	118 (91.16 (6.6))	0.17	1180	1.00	0.13
Female	880	109 (80.13 (9.87))	<0.0001	824	-9.84 (6.49)	
Gestational age (weeks)						
37-42	613	76.5 (6.0 (6.7))	<0.0001	574	1.00	0.08
33-36	380	83.1 (6.0 (5.24))		372	17.5 (0.94)	
30-32	350	60.3 (5.9 (4.9))		343	18.6 (0.84)	0.10
24-29	75	87.3 (3.2 (3.2))		75	10.8 (0.7 (0.7))	<0.0001
Age at admission (h)						
>168	224	141.75 (0.8 (0.7))	0.013	127	1.00	0.42
73-168	59	143.35 (0.6 (6.6))		46	1.00 (2.7 (2.1))	0.42
25-72	92	80.13 (1.5 (3.3))		88	-11.91 (0.8 (2.4))	0.54
7-24	221	117.6 (0.9 (2.3))		213	9.6 (0.1 (0.9))	0.52
<7	1339	122.0 (1.6 (6.1))		1485	-11.23 (1.2 (1.6))	0.35
Born in same hospital as NICU						
Yes	682	116.37 (0.9 (8.7))	0.81	-	-	
No	1460	114.67 (0.7 (2.1))		-	-	
CRIB score						
>3	2088	0.307†	<0.0001	2004	6.79 (1.0 (2.8))	<0.0001
1-3	55	-0.33†	<0.0001	2004	-2.62 (1.3 (1.9))	0.027
Always included at admission						
No	1785	1.09 (2.1 (3.7 (7.0))	0.001	1680	1.00	0.007
Yes	357	141.94 (1.9 (1.94))		324	23.74 (8.7 (9.2))	
Respiratory distress syndrome						
No	1125	103.85 (1.4 (2.6))	0.001	1029	1.00	0.34
Yes	1017	127.57 (0.8 (0.9))		975	7.56 (7.8 (9.2))	
Always included at admission						
No	1376	138.37 (0.8 (2.7))	<0.0001	721	1.00	<0.0001
Yes	766	78.72 (0.9 (0.8))		1272	42.22 (2.6 (4.2))	
Pain assessment with a scale						
No	888	130.95 (1.5 (1.8))	0.002	848	1.00	0.0005
Yes	1250	133.87 (1.6 (0.9))		1156	28.36 (8.1 (11.1))	

*Patients with missing data were not included in the univariate linear model. †The value and 95% CI were calculated by using multiple imputation by chained equations (MICE) method. ‡Analysis adjusted for covariates. ††Odds ratio with 95% CI for neonates who were in the receiver operating characteristic (ROC) curve compared to those who were not in the ROC curve. †‡‡Odds ratio for parent optimism in agreement with the bootstrap approach (1000 samples). §Data with 50% (0.5) or no predictive value; †‡‡Odds ratio (95% CI). ¶Statistical model on the model with addition with bootstrap approach (1000 samples).

common medications used to treat or prevent a drug withdrawal syndrome were morphine in 84 (88%) neonates, benzodiazepines in 14 (10%), and propofol in 14 (10%). The mean CRIB score was 3.3 (SD 1.8) for 1636 neonates who were not treated with benzodiazepines, 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were treated with benzodiazepines, and 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines. The mean CRIB score was 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines, 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were treated with benzodiazepines, and 3.3 (SD 1.8) for 103 neonates who were not treated with benzodiazepines.

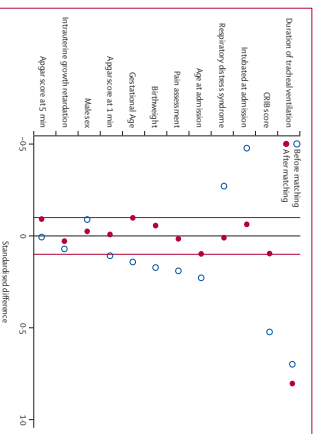


Figure 3 Reduction by propensity score pair matching of covariate imbalance in infants given opioids. Sedative hypnotics or general anaesthetics compared with those who were not. The sizes of the dots indicate the magnitude of the standardized difference between groups for each variable before and after propensity score matching (appendix). Red lines to the right and left of zero indicate the 95% confidence interval for the standardized difference between groups. Blue lines to the right and left of zero indicate the 95% confidence interval for the standardized difference between groups before matching. The variables on the y-axis are: duration of tracheal ventilation, CRIB score, inhaled at admission, respiratory distress syndrome, pain assessment, age at admission, birthweight, gestational age, apgar score at 1 min, apgar score at 5 min, and intrauterine growth retardation. CRIB—Clinical Risk Index for Babies.

was attributable to increased CRIB scores and bedside pain assessments, whereas very preterm birth (<33 weeks of gestation), younger age (<2 h), and being already intubated at NICU admission diminished use of O₂SH-GA (table 3).

In the univariate analysis, TV in neonates treated or not treated with O₂SH-GA lasted for a mean of 136.2 h (SD 173.1) and 39.8 h (94.7), respectively ($p<0.0001$; table 5). A multivariable linear regression model adjusted for country, age at admission, sex, gestational age, intubation status at admission, CRIB and Apgar scores, intrauterine growth retardation, respiratory distress syndrome and bedside pain assessments showed that use of O₂SH-GA was still associated with an increased duration of TV (table 3).

During the 2008–2009 period, propensity score matching was given O₂SH-GA and 445 (23%), who were of 2142 pairs in the TV group. Propensity score matching yielded 427 pairs of infants who were or were not given O₂SH-GA and eliminated previous differences in covariates (figure 3 and appendix). But showed substantial increases in the duration of TV associated with the use of O₂SH-GA (mean 149.0 h [SD 183.6] vs 38.2 h [88.5]; median 77.3 h [IQR 25.5–169.8; range 0.5–669.0] vs 12.5 h [5.8–28.9; 0.1–658.4]; $p<0.0001$). In the propensity score quintiles, use of O₂SH-GA was

associated with significantly increased duration of TV within each stratum (appendix). Two additional multivariable linear regression models (one including propensity score and O₂SH-GA treatment status as independent variables and another including these variables plus all variables associated with duration of TV in the univariate analysis) also showed that the use of O₂SH-GA was associated with increased duration of TV (data not shown). Furthermore, because in practice the use of these drugs might be a consequence of long TV, we identified neonates in the 427 matched pairs in which 6% of the cases of TV. We found 228 such pairs and again through the differences were not significant in baseline and clinical characteristics between the groups with and without O₂SH-GA treatment. The duration of TV was longer in neonates who were given these drugs than in those not given the drugs. In the 228 matched pairs of neonates, the mean duration of TV for those given and not given O₂SH-GA was 128.1 h (SD 162.4) and 40.1 h (93.9), respectively. These results were consistent with the inverse approach analysis with the number of ventilator-free days. In the 427 matched pairs, the median number of ventilation-free days for neonates treated with and without O₂SH-GA was 22 days (IQR 9–26) and 26 days (25–27), respectively ($p<0.0001$).

Discussion

In our study, 34% of admissions to NICUs and 82% of neonates who were tracheally ventilated were given some sedation or analgesia (table 1). In the TV group, 74% of neonates were given opioids and a quarter were given midazolam, although wide variations existed between centres and countries in the frequency and type of neonatal sedation or analgesia varied from 0% to 100% between centres. Our study cohort was representative of 18 European countries, and probably of other developed countries, uniformly of data gathering, and more than 90% inclusion rates in 16 countries.

Sedation or analgesia practices in the NICU population were previously documented in two declaration national surveys¹⁴ and one cross-sectional survey.¹⁵ Swedish NICUs reported using primarily coded analgesia during mechanical ventilation but not sedation. In the latter study, the prevalence of analgesia was 33 (33%) of 99 Italian NICUs. The results of a survey done in 1993–94 in 14 Canadian NICUs showed that 51 (21%) of 229 neonates received analgesia or anaesthesia or both during 1 week.¹⁶ In a prospective study of 277 patients aged <28 days to 18 years given neuromuscular blockers in PICUs, 70% were given sedative and 72% opioids.¹⁷ In another prospective study, 338 critically ill children were treated with 24 different sedatives and analgesics in 20 PICUs in the

UK¹⁸ the study population included 39 neonates and 90% of these were given morphine and 36% midazolam. In adults according to a review of 20 surveys,¹⁹ reported from 1999 to 2009, only two surveys were prospective—one was a national survey²⁰ designed to study sedation and analgesia in ventilated adults and another was an intratracheal survey²¹ designed to study mechanical ventilation but not analgesia and sedation. From 2010 to 2015, we found 15 surveys, including only two national prospective studies, one from Canada²² and another from Chile,²³ of sedation and analgesia practices in ICUs for adults. One study²⁴ in the USA was a retrospective study of sedation and analgesia in neonates after 12 studies (6 monthly) used declarative questionnaires mainly about the use of written local procedures, sedation, analgesia, sedation scales, and the route of drug administration. Overall, very little was known about actual practice of sedation/analgesia use in NICUs before this study. Also very little is known about these practices in the ICUs for adults and in PICUs.

In view of the knowledge gained over the past 30 years that neonates can feel pain²⁵ and evidence that all neonates have a consciousness,²⁶ a humane approach that includes prevention or treatment of pain in neonates is an ethical obligation.²⁷ This approach is further substantiated by associations between increased pain exposure and adverse developmental outcomes.^{28,29} Although guidelines for procedural pain management in neonates exist,^{30,31} there are none for prolonged sedation and analgesia in the NICU, perhaps explaining the differences in clinical practices.

In our study, 26% of all neonates and 74% of neonates in the TV group were given opioids (table 1), 60% of neonates in the TV group were given continuous infusions of O₂SH-GA. Although, we did not record the exact reasons for administration of these drugs, continuous infusions were likely given with the purpose of providing sedation or analgesia during TV. Surgery, which was a potential reason for the use of O₂SH-GA, was reported in only 5% of neonates in the TV group. Although this percentage seems low, it is likely that many NICUs did not have a neonatal surgical team in the same hospital and thus transferred neonates to surgical units in other hospitals. We did not gather information on organisational aspects. Also, likely is that O₂SH-GA administration was not given only for sedation and analgesia but also for other purposes, such as for sedation and analgesia during IV, only 4% and 1% of neonates in the TV group were given at least four boluses and at least ten boluses, respectively. Notably, 63% of neonates of all gestational ages and 71% of those younger than 33 weeks of gestation in the TV group were already intubated at admission to the NICU. This finding is consistent with tracheal intubation being both a marker of illness severity and a common reason for admission to the NICU. With the high rate of infants born in the same hospital as the

NICU, most of these tracheal intubations were likely done in the delivery room. Since we did not gather data on medications used before admission to the NICU, we did not record whether any sedation or analgesia was used for tracheal intubation, any other procedure, or mechanical ventilation before admission to the NICU. Although this information would have been useful, the aim in our study was to ascertain sedation and analgesia practices in the NICU; furthermore, we felt that the gathering of data by staff who did not participate in the study reduced the reliability of the data. We do not know whether the medication used for sedation and analgesia before admission was also assessed to the NICU had analgesia administration. Nonetheless, the propensity score matching on our analysis particularly for neonates intubated before admission. Nonetheless, the propensity score matching was used with the aim of minimising bias created by baseline characteristics. Discussion about opioid use in ventilated neonates include developmentally regulated pain sensitivity, clinical instability, from acute pain or stress, unmodulated breathing, and suboptimum ventilation,³² and long-term effects on brain development.³³ A Cochrane review concluded that opioids reduce neonatal pain scores, and do not prolong ventilation, alter mortality or subsequent intelligence, motor function, or behaviour,³⁴ but evidence for the routine treatment of ventilated newborn babies with opioids is insufficient. Variations exist in the patterns of opioid use in European countries; Sifertani, for example, was used mostly in France and Poland, despite sparse data on its use.³⁵ Another review concluded that remifentanyl and fentanyl are more effective than is morphine for tracheal intubation.³⁶ About a quarter of neonates who had TV in this study did not receive any opioids. This might be explained, partly, by the use of morphine, neither improving neonatal neurodevelopmental outcomes³⁷ nor providing adequate analgesia for procedural pain in preterm neonates given TV.³⁸ Health providers also fear that opioid use could prolong the length of TV. Nonetheless, we should keep in mind that alleviation of neonatal pain and suffering is a sufficient reason to use adequate analgesics, including opioids, in this population. In the study, the analysis of matched pairs showed that 23% of tracheally ventilated neonates who were not given O₂SH-GA were ventilated for more than 28.9 h and one neonate for at least 658.4 h. Overall, midazolam (75%) and the most common sedative used, propofol (75%), were used for sedation and analgesia in 69% to 73% between European countries (appendix). Despite few clinical data to lend support for midazolam sedation for neonates,³⁹ dexmedetomidine which is frequently used for sedation/drugs in the ICU, was not used in our study. The results of a phase 2-3 study have shown that dexmedetomidine is effective for sedating preterm and full-term neonates and is well tolerated without substantial adverse effects⁴⁰ preterm neonates had reduced plasma clearance and increased elimination half-life.

Consistent with the results of previous studies, logistic regression analyses showed independent associations of sedation and analgesia with ventilation status, pain assessment,²⁶ and severity of illness.²⁶ Contrary to the results of a 2010 systematic review and meta-analysis²⁶ that opioid exposure did not have an effect on the duration of IV in the neonate, in our study exposure to O-SH-GA was associated with prolonged ventilation in the neonates. Additional multivariable analyses (propensity score matching, stratification, and regression adjustment) and analyses in infants in whom these medications were started early after initiation of mechanical ventilation and this finding was consistent with the findings from multivariate trials of drug-related respiratory depression in neonates.^{26,27} Propensity score matching allowed the elimination of differences in baseline characteristics between infants who received O-SH-GA and those who did not. Potential confounders such as being on TV at NICU admission were balanced with this approach. Before matching, 59% of infants who were given O-SH-GA and 80% who were not given O-SH-GA were already intubated at admission (p<0.0001; appendix); after matching, these frequencies were 77% and 79% (p=0.325; appendix). Illness severity, as assessed with the CRIB score, was not different after matching (appendix). Also, because the use of O-SH-GA could be a consequence of prolonged TV and not its cause, we confirmed our findings in a subgroup of matched pairs in whom the start of continuous infusion of these drugs was within 6 h of the initiation of TV. Neonatal brains are deficient in P-glycoprotein, which is needed for active extrusion of sedatives and analgesics from the brain,²⁸ thus increasing their respiratory depressant effects. Delayed excretion of these drugs, particularly in preterm neonates,²⁹ might also lead to respiratory depression. Furthermore, after initiating O-SH-GA in traditionally ventilated neonates, some clinicians might not discontinue this treatment until the newborn baby is ready for extubation or is extubated.²⁸ 75% of neonates in the TV group were given O-SH-GA for more than 5–7 days (appendix), increasing the risk of tolerance, withdrawal syndromes, and iatrogenic injury.³⁰ Little information exists about other drug classes, although their effects on neonatal respiratory drive might be similar to opioids. Use of non-pharmacological methods or analgesics without primary depressant effects for pain distress could avoid respiratory depression in neonates.³¹

The frequencies of pain assessments were 38%, 65%, and 30% in the TV, NIV, and SV groups, respectively (table 1). These data are worrying because pain assessment should be standard of care in all neonates. Surprisingly, units that administered O-SH-GA often did not do accompanying pain assessments. However, neonatal pain assessment is not an easy task and the existence of several scales can be confusing.³² More research is needed on the

mechanical ventilation or for invasive procedures. The epidemiology of invasive procedures in the NICU has already been reported.³³ Fourth, our models of the factors associated with the use of sedation and analgesia might be subject to bias because neonates were classified on the basis of ever or never use of sedation and analgesia. This dichotomy gives neonates who were given occasional sedation and analgesia the same weighting as those who were given frequent and prolonged sedation and analgesia. Last, we cannot exclude a potential bias in the association noted between the use of O-SH-GA and longer duration of mechanical ventilation. This propensity score technique can balance baseline covariates between exposure groups, but cannot balance unmeasured characteristics or unknown confounders. We could postulate that illness severity, not measured by the CRIB score, remains a potential confounder. Thus, as with all observational studies, propensity score analyses have the limitation that remaining unmeasured confounding might still be present.

Our findings emphasise the need to develop international guidelines for the judicious use of sedation and analgesia in the NICU to investigate the therapeutic and adverse effects of these drugs in neonates, and to develop new safe approaches for sedation and analgesia in neonates.

Contributors

RC, MF, and MS were responsible for the study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, statistical analysis, obtaining funding, and study supervision. EC was responsible for the acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content, statistical analysis, and acquisition of funding. MS, MF, and EC were responsible for the interpretation of data, and critical revision of the manuscript for important intellectual content. EB, AAA, MDM, KS, TP, CM, PL, TH, SSM, M, EJ, SS, RT, BO, AD, and MS were responsible for acquisition of data, analysis and interpretation of data, and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Declaration of interests

We declare no competing interests.

Acknowledgements

This study was supported by the European Community's Seventh Framework Programme under grant agreement number 227676 (NeuroPain). We thank the physicians, nurses, and other health-care staff who cared for the patients in the NICUs. We also thank the patients and their parents who allowed us to gather data related to the care of their infants, and the Centre for Health Information, Kieckhefer, Allen Marzok, Elaine Freeman, David Probert, Nadiael Quinlan, Jessica Kowesko, and the staff of the NICU for their assistance with data collection.

References

1. Ahmad KI, Hickey PJ. Pain and its effects in the human neonate. *Paediatr Nurs* 1992; 6: 321–29.
2. Ahmad KI, Hickey PJ. Halothane-nitrous oxide compared with nitrous oxide for analgesia in neonates. *Paediatr Nurs* 1992; 6: 326–30.
3. Vahali, Miller SP, Birman BH, et al. Invasive procedures in premature infants: current and ongoing developments at school age. *Pediatr Nurs* 1993; 7: 42–51.
4. Gruna RE, Whitefield WF, Peate-Thomasi, et al. Neonatal pain: epidemiology and risk factors in preterm infants. *Paediatr Nurs* 2009; 23: 138–46.
5. Ahmad KI, Palmer FR, Papatheodorou AC. Repetitive neonatal pain. *Paediatr Nurs* 2005; 19: 200–03.
6. Zuckerman JG, Gruna RE, Adams E, et al. Score for neonatal acute physiological II and neonatal pain predict conceptual face validity of a premature newborn. *J Pain Res* 2010; 48: 123–29.
7. Radlo A, Katz I, Iersich M, Koenig G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine surgery. *Paediatr Nurs* 2007; 21: 20–24.
8. Aranda IV, Gallo W, Hummel T, Thomas R, Loh VT, Ahmad KI. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Crit Care* 2005; 27: 972–99.
9. Ahmad KI, Gruna RE, Adams E, et al. Propensity score analysis of balance, baseline covariates between exposure groups, but cannot balance unmeasured characteristics or unknown confounders. We could postulate that illness severity, not measured by the CRIB score, remains a potential confounder. Thus, as with all observational studies, propensity score analyses have the limitation that remaining unmeasured confounding might still be present. *Paediatr Nurs* 2009; 23: 140–43.
10. D'Agostino RB Jr. Propensity score in cardiovascular research. *Circulation* 2007; 115: 2340–43.
11. Leisen V, Sauer B. RSM/CG12: Sma module to perform full matching and covariate imbalance testing. 2003. <http://dhs.cpc.unc.edu/cov/boodex/4483001.html> [accessed Nov 27, 2010].
12. Patel IC, Fontaine GC, Kitzman DW, et al. Angiotensin receptor blockade and cardiovascular morbidity and mortality in heart failure and preserved ejection fraction: a propensity-matched inception cohort clinical effect research study. *Am J Heart* 2012; 84: 179–84.
13. Kitzman DW, Bernard GR, Network A. A clinical evaluation of ventilator-free days and key measure in clinical trials of treatments for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2009; 37: 207–10.
14. Eriksson M, Gardin M. Pain management in Swedish neonatal units—a national survey. *Acta Paediatr* 2008; 97: 870–74.
15. Lago P, Gualagnani A, Morzani D, Annoni G, Bellini CV, Carazza A. Pain management in the neonate. 2005; 15: 52–54.
16. Davidson CC, Collings MK, Henderson SI, Ahmad KI. A cross-sectional survey of pain and pharmacological analgesia in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2008; 193: 208–12.
17. Davidson CC, Collings MK, Henderson SI, Ahmad KI. A cross-sectional survey of sedative, analgesic, and neuromuscular blockade agent use in infants and children in the intensive care unit. *Paediatr Nurs* 2009; 23: 205–10.
18. Finkbeiner IA, Palfrey SD, Bevan C, Davies C, Wolf JAR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care: findings from international surveys. *Anaesthesia* 2011; 66: 697–702.
19. Davidson CC, Langlois C, Morzani D, et al. Current practice in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill children: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106: 682–93.
20. Davidson CC, Langlois C, Morzani D, et al. Use of sedative and neuromuscular blockade in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care* 2005; 12: 998–506.
21. Barry JD, Williamson DR, Perreault MM, et al. Analgesic, sedative, and neuromuscular blockade in pediatric intensive care units: a prospective, descriptive, observational study. *Crit Care* 2010; 14: 619–30.
22. Finkbeiner IA, Palfrey SD, Bevan C, Davies C, Wolf JAR. Current practice in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill children: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology* 2007; 106: 682–93.
23. Kieckhefer DM, Miller SP, Caldwell E, Reganoff MN. Sedation and analgesia in mechanically ventilated neonates: a multicenter study. *Medical Intensive Care* 2009; 33: 311–20.
24. Kieckhefer DM, Miller SP, Caldwell E, Reganoff MN. Sedation and analgesia in mechanically ventilated neonates: a multicenter study. *Medical Intensive Care* 2009; 33: 311–20.
25. Kieckhefer DM, Miller SP, Caldwell E, Reganoff MN. Sedation and analgesia in mechanically ventilated neonates: a multicenter study. *Medical Intensive Care* 2009; 33: 311–20.

26. Lagercrantz H. The emergence of consciousness: severe and moderate fetal distress. *Neonatal Resuscitation* 2006; 95: 393-395.
27. Kimmis DD, Hoggins KL, Williams J. Neonatal pain and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2006; 118: 2271-81.
28. Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Neonatal Resuscitation* 2006; 95: 407-413.
29. Avard KI, Sanson B, Jacobson B. Gastric action at birth associated with long-term risk for functional intestinal disorders in later life. *Pediatr* 2006; 118: 499-504.
30. Avard KI, Sanson B. Neonatal pain: implications for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 174-80.
31. Avard KI, Johnson GC, Oberlander TF, Taddio A, Zeitl VJ. Morphine administration in neonates: a review of clinical procedures in the neonate. *Clin Ther* 2005; 27: 844-76.
32. Dykes ME, Kohan R, Evans S. Morphine increases synchronous ventilation in preterm infants. *J Pediatr Child Health* 1995; 33: 107-10.
33. Bellin R, de Waal K, Zaimi R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2006; 67: 121-31.
34. Ranker TP, Butler N, Shinnar R. Morphine analgesic outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: F182-90.
35. Dornberger A, Vothke L, Avard KI, Rutenfranz PC. Use of morphine in neonates: a systematic review of clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res* 2010; 67: 117-27.
36. Crumay BE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term outcomes. *Neonatal Resuscitation* 2006; 95: 402-405.
37. Schmidt B, Adelman C, Sitzer H, et al. Comparison of salivatal versus fecal pain in ventilated term neonates. *Klin Pediatr* 2010; 49: 102-10.
38. Kemmott ME, Yeter M, Colby CE. Sedation and analgesia in mechanically ventilated neonates. *Clin Perinatol* 2013; 40: 579-58.
39. Avard KIS, Hall RW, Desai N, et al. for the NEOFAN Trial Investigators Group. Effects of morphine analgesia on ventilated preterm infants. *N Engl J Med* 2012; 366: 309-18.
40. Chhabra R, Janczki R, Jages M, Parpe A, Barron BA, Avard KI, et al. Morphine analgesia in neonates. *Pediatrics* 2005; 115: 498-500.
41. 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: CD90032.
42. Kochi SC, Fitzgerald M, Halliway GI, Makkarabazam potentilates morphine sedation, sedation. *Quantitative review* 2008; 108: 122-29.
43. Christenson C, Salmiani SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase I/IIa multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of morphine in neonates. *Pediatrics* 2009; 124: 276-81.
44. Taylor BJ, Robinson MK, Gold IL, Logsdon TR, Bird TM, Avard KIS. Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter study. *Neonatal Resuscitation* 2006; 95: 402-405.
45. Bhandari V, Bergqvist LL, Koenig SS, Barron BA, Avard KI. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116: 52-59.
46. Avard KI, Johnson GC, Oberlander TF, et al. Neonatal analgesia: a review of clinical procedures in the neonate. *Clin Ther* 2005; 27: 844-76.
47. Weidling L, Oberthaler A, Jungblut S, Harmschneider U, et al. Morphine analgesia in neonates: a systematic review of mechanical ventilation. *J Pediatr* 2013; 183: 665-71.e1.
48. Weidling L, Oberthaler A, Jungblut S, Harmschneider U, et al. Midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1072-24.
49. Avard KI, Anderson BJ, Holford NH, et al. Morphine analgesia in neonates: a review of the effects of ongoing on the safety of opioids in neonates. *Theor Drug Monit* 2014; 36: 699-705.
50. Avard KIS, Anderson BJ, Holford NH, et al. Morphine analgesia in neonates: secondary results from the NEOFAN trial. *Br J Anaesth* 2008; 101: 688-89.
51. Avard KIS, Clark AE, Wilson DJ, et al. Opioid analgesia in neonates: a systematic review of clinical trials. *Neonatal Resuscitation* 2006; 95: 402-405.
52. Avard KI. Pain practice for ophthalmia in infants. *JAMA* 2013; 309: 183-84.
53. Avard KI, Avard IV, Bede CR, et al. Summary proceedings from the neonatal analgesia and sedation conference. *Neonatal Resuscitation* 2006; 95: 402-405.
54. Haidich AB, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129: 654-60.
55. Chhabra R, Rosser A, Dhanu C, et al. Epidemiology and treatment of neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2005; 115: 498-500.



EDITORIAL

Buenas noticias para los neonatos españoles!

Good news for Spanish neonates!

M. Eriksen

Facultad de Salud y Ciencias Médicas, Universidad de Osnabrück, Osnabrück, Alemania

Recibido el 7 de junio de 2015; aceptado el 16 de junio de 2015

No existen hoy en día dudas sobre las consecuencias adversas —inmediatas pero también en el largo plazo— que padecen los neonatos enfermos, y especialmente los nacidos prematuramente a causa del dolor y el estrés que experimentan durante su ingreso hospitalario. A finales de los ochenta Ariand et al.¹ fueron los primeros en demostrar que la evolución de la cirugía de corazón en neonatos mejoraba sensiblemente si se añadía un opiáceo a la anestesia traqueal, consistente únicamente en un relajante muscular y óxido nítrico. La constatación de como resultado, tanto una concienciación sobre la necesidad de tratar y prevenir el dolor en neonatos para evitar complicaciones médicas, como la aparición de un gran número de estudios sobre el dolor neonatal.

Aquella investigación temprana dio a conocer las graves consecuencias del dolor no tratado en neonatos, que se mantenían en cambios cardiorrespiratorios, hormonales y metabólicos y que aumentaban el riesgo de hemorragia cerebral y morbilidad postoperatoria.²

Investigaciones realizadas en años posteriores apuntan también a la posibilidad de que el dolor neonatal no tratado genere efectos a largo plazo, como alteraciones en la percepción y el procesamiento del dolor en la primera infancia y niñez de esas personas, pero también más adelante, en su adolescencia y edad adulta.³ Así, los niños circuncidados manifestaron más dolor al ser vacunados entre cuatro y seis meses después, y los adolescentes nacidos prematuramente

tenían más puntos dolorosos y un umbral más bajo de dolor que los nacidos a término.

Una revisión reciente de Valeri y colegas analizó trece estudios sobre los efectos a largo plazo del dolor en neonatos.⁴ En recién nacidos extremadamente prematuros, un mayor número de procedimientos dolorosos va asociado a retrasos del crecimiento postnatal, un neurodesarrollo temprano pobre, una elevada activación cortical y un desarrollo cerebral alterado. En nacidos muy prematuros, un número mayor de experiencias dolorosas en el periodo neonatal se asocia a un pobre desarrollo motor y cognitivo al año de vida y a alteraciones del grosor y de los hitos corticales a los siete años de edad. El número de procedimientos dolorosos durante el periodo neonatal también se relaciona con un coeficiente intelectual menor en la edad escolar.

Podríamos hablar aquí de la imposibilidad —o irrelevancia— de distinguir entre los efectos del dolor y los de otros factores estresantes, como la penitencia y la entredad en sí mismas, o la separación de la madre. Si bien se trata de algo cierto, el mayor impacto de estos estudios recientes responde a que cuantifican los eventos dolorosos a los que se ha sometido al neonato y relacionan un mayor número de estos eventos con una evolución menos favorable.

Usando nuevas tecnologías de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional, la espectrografía de infrarrojo cercano y las imágenes con tensor de difusión, demuestran también con claridad la existencia de cambios estructurales y funcionales en el cerebro.⁵

Uno de los objetivos principales de la investigación en este campo ha sido en todo momento el de encontrar

métodos para prevenir y aliviar el dolor, lo que puede llevarse a cabo con intervenciones ambientales, conductuales y farmacológicas en combinación con una evaluación adecuada del dolor.⁶ En ese sentido, el mensaje tanto de las guías internacionales como de las nacionales o regionales coincide: reducir todo lo posible la intensidad de la luz, el sonido y la actividad alrededor de las cunas. Los procedimientos dolorosos sólo deberían implementarse si son absolutamente necesarios, y el recién nacido debería colocarse de manera que pueda contenerse y respirar a sí mismo, por ejemplo arropándole, dándole la oportunidad de chupetear y administrando una solución dulce en la boca antes de cualquier procedimiento doloroso. Además, sería conveniente suministrar tratamiento farmacológico cuando se considere necesario en base a la evaluación del dolor o del conocimiento de lo doloroso que puede resultar el procedimiento. Cabe señalar aquí que la sedación no sustituye, pudiendo por el contrario entorpecer la capacidad para mostrar signos de dolor.⁷

La ventilación mecánica en la asistencia a neonatos es un estrés tan frecuente como grave, pues conlleva la colocación de un tubo endotraqueal y la aspiración de mucosidades a través de tubo y en torno a él y a menudo fuerza al neonato a respirar a un ritmo involuntario, determinado por el ventilador y no por el bebé. De ahí la importancia de proporcionar a los neonatos ventilados un alivio adecuado frente al dolor y el estrés. Aunque se ha hablado de la conveniencia de administrar a los lactantes ventilados protección preventiva con inyección de opiáceos reduciendo así el riesgo de secuelas neurológicas, el ensayo multicéntrico NEDPAIN no fue capaz de obtener este efecto protector. En cambio, sí se detectó un riesgo mayor de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular o muerte neonatal en el grupo al que se había suministrado morfina.⁸ Estudios en animales apuntan al efecto endotoxico de muchos analgésicos y en la actualidad no está justificado recomendar la prescripción generalizada de opiáceos a todos los neonatos ventilados. Debería considerarse el tratamiento farmacológico de manera individualizada y su dosis y duración reevaluarse con regularidad. Frente a la administración generalizada de analgésicos habría que hacer un mayor esfuerzo en facilitar apoyo ambiental y conductual y en llevar a cabo evaluaciones de dolor programadas en los lactantes sometidos a ventilación mecánica.

Pero no obstante lo que ya sabemos acerca del impacto negativo del dolor y del uso excesivo de analgésicos, varios estudios demuestran que a diario se realiza un gran número de procedimientos dolorosos en nuestras unidades de cuidados intensivos neonatales, con frecuencia con alivio insuficiente del dolor. El reciente estudio francés EPPiPAIN muestra que los neonatos se ven sometidos a un promedio de 75 procedimientos dolorosos durante su estancia en la UCI,⁹ de los que el 80% se llevaron a cabo sin analgesia específica.⁵ Esta situación también se ha constatado en otros estudios epidemiológicos en diversas partes del mundo. En las

últimas décadas las cosas han mejorado, pero queda camino por recorrer.

Esta situación sirvió de punto de partida al proyecto Neopodid (www.neopodid.eu), apoyado por el Séptimo Programa Marco de Investigación y Desarrollo de la Comisión Europea y coordinado por el Karolinska Institutet de Estocolmo, Suecia. Una buena parte de Neopodid consistió en el estudio EUROPAIN, de diseño observacional, longitudinal y prospectivo (www.europainstudy.eu). EUROPAIN recogió datos de más de 6000 neonatos en 18 países europeos, ofreciendo a países y regiones la oportunidad de llevar a cabo estudios específicos por ellos mismos dentro del proyecto global. En España lo hicieron Alejandro Añón y cols.,¹⁰ y los resultados de una investigación prácticamente completa de las UCIN españolas se presentan en este número de Anales de Pediatría. Los resultados muestran que casi la mitad de los neonatos ingresados en cuidados intensivos recibieron medicación sedante y/o analgésica. También se hace patente la presencia de una variabilidad significativa entre las unidades neonatales españolas en lo concerniente a las pautas de sedación y de analgesia. Aunque sería preferible una proporción mucho mayor, los resultados son similares a los de otros estudios. Por sus mejores, estos hallazgos podrían servir de base para desarrollar guías nacionales en España que se ajusten a las características y a un conocimiento actualizado del dolor y sus efectos.¹¹ Tomado todo esto en consideración, el presente estudio, una buena noticia —que no perfecta— para los neonatos españoles, abre también las puertas a una futura investigación colaborativa en el marco de la red EUROPAIN. Con Europa como base, se pueden llevar a cabo ensayos y estudios epidemiológicos de gran envergadura, aprovechando mejor los recursos y alcanzando los objetivos del estudio con mayor celeridad.

Bibliografía

1. Ariand KJ, Hickey RP. Pain and its effects: in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317:1321-9.
2. Valeri BO, Hofstetl L, Unhefer MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain*. 2015;31:335-62.
3. Ariand KJS, Pain I. E-BORN: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:173-80.
4. Ariand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the MOPAIN randomized trial. *Lancet*. 2004;363:1673-82.
5. Carbajal R, Rousset A, Dahan C, Coquery S, Nolent B, Darcq S, et al. Epidemiology and treatment of pain in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;306:60-6.
6. Antikarov A, Carbajal R, Courrieu E, Berenguer S, Maffei-García J, Ariand KJS, et al. Anuario de la sedación y analgesia en unidades de cuidados intensivos neonatales españoles. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83:75-84.

Unidades participantes y colaboradores

- Helena Viana, Paloma Lopez Ortego (Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid).
- Pilar Saenz Gonzalez, Raquel Escrig (Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia).
- Eva Bargalló Ailagás, Concepció Carles (Hospital Universitari Josep Trueta, Girona).
- Laura San Feliciano, Ana Belén Mateo (Hospital Universitario de Salamanca).
- Inés Esteban Diéz, Rosa González Crespo (Hospital San Pedro de Logroño).
- Ersilia González Carrasco, Isabel de la Nogal Tagarro (Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés).
- María Dolores Elorza Fernández, Nerea Benito Guerra (Hospital Universitario de Donostia).
- Salud Luna Lagares, Pedro Jiménez Parrilla (Hospital Virgen Macarena, Sevilla).
- Francesc Botet, Anna Ciurana, Rebeca Tarjuelo (Hospital Clinic de Barcelona).
- María José García Borau, Nuria Ibáñez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).
- Gloria Diáñez Vega (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz).
- María Arriaga Redondo (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid).
- Gloria Herranz, Virginia de la Fuente Iglesias (Hospital Clínico San Carlos, Madrid).
- Amaya Pérez Ocón, Sagrario Santiago Aguinaga (Complejo Hospitalario de Navarra).
- Belén Martín Parra, Antonia Valero Cardona (Hospital General de Castellón).
- María Dolores Sánchez-Redondo, Antonio Arroyos Plana (Hospital Virgen de la Salud, Toledo).
- Zenaida Galve Pradel, Nuria Clavero Montañés (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza).
- María Jesús Ripalda Crespo, Raquel Nogales Juárez (Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares).
- Aintzane Euba Lopez, Sonia Fernández de Retana (Hospital Universitario de Álava).
- Mar Reyné Vergeli, Raquel Vidal (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona).

- Jose Luis Fernandez-Trisac, María Taboada (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña).
- Aurora Montoro Expósito, Fátima Camba Longueira (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona).
- Gonzalo Solís Sánchez (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo).
- María Purificación Ventura Faci, Marivi Mallen (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza).
- Pilar Crespo Suárez, Elvira de Sola (Complejo Hospitalario de Pontevedra).
- Caridad Tapia Collados (Hospital General de Alicante).
- Isabel de las Cuevas, Beatriz Martín (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander).
- María Luz Couce Pico, Alejandro Pérez Muñuzuri, Salomé Quintáns (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago).
- Ana Melgar Bonis, Eugenia Bodas (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid).
- Ana Concheiro Guisan, Begoña Pérez Costas (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo).

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

El cuestionario será cubierto **vía web**, en donde existe una versión en Español, que puede ser consultada en:
<https://preprod.voozanno.net/app/iv/00EUROPAIN/code/enquetes/663158034/>
(usuario: test-spain-2 clave: test)

A continuación se muestra la versión en papel (idéntica a la de la web) en inglés y francés.

EUROPEAN SURVEY - COLLECTION FORMS

(Enquête européenne - Cahier d'observation)

European survey of sedation and analgesia practices for newborns admitted to intensive care units

(Enquête européenne sur les pratiques de sédation et d'analgésie chez les nouveau-nés admis en réanimation néonatale)

This survey is carried out as part of the NeoOpriod project funded by the European Commission SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME (FP7-HEALTH-2007-7B)
(Cette enquête est réalisée dans le cadre du Projet NeoOpriod qui est financée par le 7ème programme cadre de la Commission européenne: FP7-HEALTH-2007-7B)

English-French version V6 February 28th, 2012

SURVEY PRINCIPAL INVESTIGATORS:

(Investigateurs principaux de l'enquête)

Prof. Ricardo Carbajal, Armand Trousseau Hospital
26, Av du Dr Netter

75012 Paris, France. Tel +33 144736487 ricardo.carbajal@uts.aphp.fr

Mats Eriksson

Center *(Centre)*:

Medical coordinator in this center:

(Coordonnateur médical dans ce centre)

Nurse coordinator in this center:

(Coordonnateur infirmier dans ce centre)

PATIENT *(Patient)*

Inclusion criteria *(Critère d'inclusion)*

Was the neonate less or equal to 44 weeks post conceptual age at admission in the unit?
(L'âge du nouveau-né à l'admission dans l'unité est-il inférieur ou égal à 44 semaines d'âge corrigé?)

If the answer is YES, this neonate can be included in the study and you can proceed with this questionnaire

(Si la réponse est OUI, ce nouveau-né peut être inclus dans l'étude et vous pouvez procéder au remplissage de ce questionnaire)

Last name: _____ First name: _____
(Nom) (Prénom)

Date of birth (d/m/y): ____/____/____
(Date de naissance)

Gestational Age: _____ weeks + _____ days
(Âge gestationnel, semaines + jours)

Birthweight (g): _____
(Poids de naissance(g))

APGAR score at 1 min: _____ : at 5 min: _____

Born in this hospital (Inborn)? Yes no
(Né dans cet hôpital ?)

Date of admission in the unit (d/m/y): ____/____/____

(Date d'admission : j/m/a)
Already intubated at admission in the unit? Yes no
(Enfant déjà intubé à l'arrivée dans l'unité ?)

Diagnosis 1: _____
(Diagnostic 1)

Diagnosis 2: _____
(Diagnostic 2)

Diagnosis 3: _____
(Diagnostic 3)

Date of discharge: _____

Status at discharge: dead alive
(Etat à la sortie) décédé vivant

Hour of birth: _____
(Heure de naissance)

Hour of admission: _____
(Heure de naissance)

Diagnosis 2: _____
(Diagnostic 2)

Hour of discharge: _____
(Heure de sortie)

RESPIRATION (RESPIRATION)

Please indicate the different sequential modes of respiration of the baby during the study period.
(Veuillez indiquer les différents modes de respiration de l'enfant pendant la période de l'étude)
 Study period: From DAY 1 of hospitalisation to DAY 28 of hospitalisation (maximum)
(Période de l'étude : Du J1 de l'hospitalisation au J28 de l'hospitalisation (maximum))

- Modes of respiration (Modes de respiration)**
1. Conventional tracheal ventilation (ventilation trachéale conventionnelle)
 2. High frequency ventilation (ventilation à haute fréquence)
 3. Non invasive ventilation (ventilation non invasive)
 4. ECMO ventilation (AREC ou ECMO)
 5. Spontaneous ventilation (ventilation spontanée)

Mode of respiration 1 (Mode de respiration 1)
 Date start (Date de début) 1: _____ Hour start (Heure de début) 1: _____
 Date end (Date de fin) 1: _____ Hour end (Heure de fin) 1: _____

Mode of respiration 2 (Mode de respiration 2)
 Date start (Date de début) 2: _____ Hour start (Heure de début) 2: _____
 Date end (Date de fin) 2: _____ Hour end (Heure de fin) 2: _____

Mode of respiration 3 (Mode de respiration 3)
 Date start (Date de début) 3: _____ Hour start (Heure de début) 3: _____
 Date end (Date de fin) 3: _____ Hour end (Heure de fin) 3: _____

Mode of respiration 4 (Mode de respiration 4)
 Date start (Date de début) 4: _____ Hour start (Heure de début) 4: _____
 Date end (Date de fin) 4: _____ Hour end (Heure de fin) 4: _____

Mode of respiration 5 (Mode de respiration 5)
 Date start (Date de début) 5: _____ Hour start (Heure de début) 5: _____
 Date end (Date de fin) 5: _____ Hour end (Heure de fin) 5: _____

Mode of respiration 6 (Mode de respiration 6)
 Date start (Date de début) 6: _____ Hour start (Heure de début) 6: _____
 Date end (Date de fin) 6: _____ Hour end (Heure de fin) 6: _____

Mode of respiration 7 (Mode de respiration 7)
 Date start (Date de début) 7: _____ Hour start (Heure de début) 7: _____
 Date end (Date de fin) 7: _____ Hour end (Heure de fin) 7: _____

Mode of respiration 8 (Mode de respiration 8)
 Date start (Date de début) 8: _____ Hour start (Heure de début) 8: _____
 Date end (Date de fin) 8: _____ Hour end (Heure de fin) 8: _____

Mode of respiration 9 (Mode de respiration 9)
 Date start (Date de début) 9: _____ Hour start (Heure de début) 9: _____
 Date end (Date de fin) 9: _____ Hour end (Heure de fin) 9: _____

Mode of respiration 10 (Mode de respiration 10)
 Date start (Date de début) 10: _____ Hour start (Heure de début) 10: _____
 Date end (Date de fin) 10: _____ Hour end (Heure de fin) 10: _____

CODES DIAGNOSTIQUES SUCCINT

Général	Cardiovasculaire	Digestif
100 Prematurité	400 Cardopathie congénitale	300 Hernie diaphragmatique
102 Retard de croissance intra-utérin	402 Arythmie cardiaque	302 Atresie de l'oesophage
103 Macrosomie	403 Myocardioopathie	303 Autre malformation digestive
104 Infection materno-fœtale	404 Persistance du canal artériel	304 Entérocolite ulcéro-nécrosante
200 Respiratoire	500 Métabolique	1000 Autres
201 Maladie des membranes hyalines	501 Acidose métabolique	
202 Retard de respiration	502 Hypoglycémie	
203 Inhalation de liquide méconial	503 Hypothermie/hyperthermie	
204 Pneumothorax/pneumomédiastin	504 Ictère	
205 Infection pulmonaire	600 Hématologique	
206 HFAP	601 Anémie	
207 Hémorragie pulmonaire	602 Maladie hémolytique	
208 Apreté		
209 Dépression respiratoire-sans précision	700 Neurologique	
210 Emphysème lobaire congénital	701 Asphyxie perinatale	
211 Malf. Kystique adénomateoïde	702 Syndrome de sevrage	
212 Atresie des choanes	703 Convulsions	
213 S. de Pierre Robin		

CRIB SCORE CRIB (clinical risk index for babies)
(Lancet 1993;342:193-98)

Factor (Cherif)

Birthweight (g) (Poids de naissance, en grammes)	Score
> 1350	0
851-1350	1
701-850	4
≤ 700	7

Gestation (n/h) (Age gestationnel, semaines d'aménorrhée)

> 24	0
≤ 24	1
Congenital malformations (Malformations congénitales) *	
None (Aucune)	0
Not acutely life-threatening (Sans risque aigu pour la survie)	1
Acutely life-threatening (Risque aigu pour la survie)	3

Maximum base excess in first 12 h (mmol/l) (Excès de base maximum durant les premières 12 h) (mmol/l)**

> -7,0	0
-7,0 à -9,9	1
-10,0 à 14,9	2
≤ -15,0	3

Minimum appropriate FiO2 in first 12 h (FiO2 minimum approprié durant les premières 12 h)

≤ 0,40	0
0,41 à 0,60	2
0,61 à 0,90	3
0,91 à 1,00	4

Maximum appropriate FIO2 in first 12 h (FiO2 maximum approprié durant les premières 12 h)

< 0,40	0
0,41 à 0,80	1
0,81 à 0,90	3
0,91 à 1,00	5

** Excluding inevitably lethal malformations (En excluant les malformations inévitablement létales)
 ** For example: $-3,0\text{ mmol/l}$ scores 0, $-1,6\text{ mmol/l}$ scores 3
(Par exemple : -3,0 mmol/l donne un score de 0, -1,6 mmol/l donne un score de 3)

TOTAL SCORE
(Score total)

**CONTINUOUS SEDATION AND ANALGESIA
(SEDATION ET ANALGESIE EN CONTINUE)**

Did the baby received any CONTINUOUS analgesics, sedatives or neuromuscular blocking agents?
(Est-ce que l'enfant a reçu en perfusion CONTINUE des analgésiques, des sédatifs ou des curares ?)
Yes (Oui) No (Non)

If the answer to this question is "NO", you're done with "Continuous Sedation and Analgesia" and you can move on to "Bolus or Intermittent" page.

If the answer is "YES", please indicate the medications used.

Sequence= period going from the start until the end of the medication administration.

If a medication is stopped and restarted later, that constitutes a new sequence

(Si la réponse à cette question est "Non", vous avez fini avec la partie "Sédation et analgésie en continue" et vous pouvez passer à la page "Bolus ou doses intermittentes".

Si la réponse est "Oui", veuillez indiquer les médicaments utilisés

Séquence= période allant du début jusqu'à la fin de l'administration du médicament.

Si un médicament est arrêté puis recommencé plus tard, cela constitue une nouvelle séquence.)

Sequences of medications used

(Séquences de médicaments utilisés)

**Please indicate the name of the medication (analgesic, sedative or neuroblocker)
(Veuillez indiquer le nom du médicament utilisé : analgésique, sédatif ou curare)**

MEDICATION (Médicament) : _____

Sequence 1 of medication (Séquence 1 du médicament)

Date start (Date de début) 1: _____ Hour start (Heure de début) 1: _____

Date end (Date de fin) 1: _____ Hour end (Heure de fin) 1: _____

Sequence 2 of medication (Séquence 2 du médicament) :

Date start (Date de début) 2: _____ Hour start (Heure de début) 2: _____

Date end (Date de fin) 2: _____ Hour end (Heure de fin) 2: _____

Sequence 3 of medication (Séquence 3 du médicament) :

Date start (Date de début) 3: _____ Hour start (Heure de début) 3: _____

Date end (Date de fin) 3: _____ Hour end (Heure de fin) 3: _____

Sequence 4 of medication (Séquence 4 du médicament) :

Date start (Date de début) 4: _____ Hour start (Heure de début) 4: _____

Date end (Date de fin) 4: _____ Hour end (Heure de fin) 4: _____

Sequence 5 of medication (Séquence 5 du médicament) :

Date start (Date de début) 5: _____ Hour start (Heure de début) 5: _____

Date end (Date de fin) 5: _____ Hour end (Heure de fin) 5: _____

Sequence 6 of medication (Séquence 6 du médicament) :

Date start (Date de début) 6: _____ Hour start (Heure de début) 6: _____

Date end (Date de fin) 6: _____ Hour end (Heure de fin) 6: _____

4

MEDICATION (Médicament) : _____

Sequence 1 of medication (Séquence 1 du médicament)

Date start (Date de début) 1: _____ Hour start (Heure de début) 1: _____

Date end (Date de fin) 1: _____ Hour end (Heure de fin) 1: _____

Sequence 2 of medication (Séquence 2 du médicament) :

Date start (Date de début) 2: _____ Hour start (Heure de début) 2: _____

Date end (Date de fin) 2: _____ Hour end (Heure de fin) 2: _____

Sequence 3 of medication (Séquence 3 du médicament) :

Date start (Date de début) 3: _____ Hour start (Heure de début) 3: _____

Date end (Date de fin) 3: _____ Hour end (Heure de fin) 3: _____

Sequence 4 of medication (Séquence 4 du médicament) :

Date start (Date de début) 4: _____ Hour start (Heure de début) 4: _____

Date end (Date de fin) 4: _____ Hour end (Heure de fin) 4: _____

Sequence 5 of medication (Séquence 5 du médicament) :

Date start (Date de début) 5: _____ Hour start (Heure de début) 5: _____

Date end (Date de fin) 5: _____ Hour end (Heure de fin) 5: _____

Sequence 6 of medication (Séquence 6 du médicament) :

Date start (Date de début) 6: _____ Hour start (Heure de début) 6: _____

Date end (Date de fin) 6: _____ Hour end (Heure de fin) 6: _____

MEDICATION (Médicament) : _____

Sequence 1 of medication (Séquence 1 du médicament)

Date start (Date de début) 1: _____ Hour start (Heure de début) 1: _____

Date end (Date de fin) 1: _____ Hour end (Heure de fin) 1: _____

Sequence 2 of medication (Séquence 2 du médicament) :

Date start (Date de début) 2: _____ Hour start (Heure de début) 2: _____

Date end (Date de fin) 2: _____ Hour end (Heure de fin) 2: _____

Sequence 3 of medication (Séquence 3 du médicament) :

Date start (Date de début) 3: _____ Hour start (Heure de début) 3: _____

Date end (Date de fin) 3: _____ Hour end (Heure de fin) 3: _____

Sequence 4 of medication (Séquence 4 du médicament) :

Date start (Date de début) 4: _____ Hour start (Heure de début) 4: _____

Date end (Date de fin) 4: _____ Hour end (Heure de fin) 4: _____

Sequence 5 of medication (Séquence 5 du médicament) :

Date start (Date de début) 5: _____ Hour start (Heure de début) 5: _____

Date end (Date de fin) 5: _____ Hour end (Heure de fin) 5: _____

Sequence 6 of medication (Séquence 6 du médicament) :

Date start (Date de début) 6: _____ Hour start (Heure de début) 6: _____

Date end (Date de fin) 6: _____ Hour end (Heure de fin) 6: _____

4

MEDICATION (Médicament) : _____

Sequence 1 of medication (Séquence 1 du médicament)

Date start (Date de début) 1: _____ Hour start (Heure de début) 1: _____
Date end (Date de fin) 1: _____ Hour end (Heure de fin) 1: _____

Sequence 2 of medication (Séquence 2 du médicament) :

Date start (Date de début) 2: _____ Hour start (Heure de début) 2: _____
Date end (Date de fin) 2: _____ Hour end (Heure de fin) 2: _____

Sequence 3 of medication (Séquence 3 du médicament) :

Date start (Date de début) 3: _____ Hour start (Heure de début) 3: _____
Date end (Date de fin) 3: _____ Hour end (Heure de fin) 3: _____

Sequence 4 of medication (Séquence 4 du médicament) :

Date start (Date de début) 4: _____ Hour start (Heure de début) 4: _____
Date end (Date de fin) 4: _____ Hour end (Heure de fin) 4: _____

Sequence 5 of medication (Séquence 5 du médicament) :

Date start (Date de début) 5: _____ Hour start (Heure de début) 5: _____
Date end (Date de fin) 5: _____ Hour end (Heure de fin) 5: _____

Sequence 6 of medication (Séquence 6 du médicament) :

Date start (Date de début) 6: _____ Hour start (Heure de début) 6: _____
Date end (Date de fin) 6: _____ Hour end (Heure de fin) 6: _____

MEDICATION (Médicament) : _____

Sequence 1 of medication (Séquence 1 du médicament)

Date start (Date de début) 1: _____ Hour start (Heure de début) 1: _____
Date end (Date de fin) 1: _____ Hour end (Heure de fin) 1: _____

Sequence 2 of medication (Séquence 2 du médicament) :

Date start (Date de début) 2: _____ Hour start (Heure de début) 2: _____
Date end (Date de fin) 2: _____ Hour end (Heure de fin) 2: _____

Sequence 3 of medication (Séquence 3 du médicament) :

Date start (Date de début) 3: _____ Hour start (Heure de début) 3: _____
Date end (Date de fin) 3: _____ Hour end (Heure de fin) 3: _____

Sequence 4 of medication (Séquence 4 du médicament) :

Date start (Date de début) 4: _____ Hour start (Heure de début) 4: _____
Date end (Date de fin) 4: _____ Hour end (Heure de fin) 4: _____

Sequence 5 of medication (Séquence 5 du médicament) :

Date start (Date de début) 5: _____ Hour start (Heure de début) 5: _____
Date end (Date de fin) 5: _____ Hour end (Heure de fin) 5: _____

Sequence 6 of medication (Séquence 6 du médicament) :

Date start (Date de début) 6: _____ Hour start (Heure de début) 6: _____
Date end (Date de fin) 6: _____ Hour end (Heure de fin) 6: _____

BOLUS OR INTERMITTENT DOSES: analgesics, sedatives, neuroblockers (BOLUS OU DOSES INTERMITTENTES: analgésiques, sédatifs, curares)

Did the baby receive any intermittent or bolus analgesics, sedatives or neuromuscular blocking agents? :

(Est-ce que l'enfant a reçu des doses intermittentes ou des bolus des analgésiques, des sédatifs ou des curares?)

Yes (Oui) No (Non)

If the answer to this question is "NO", you're done with this page and you can move on to the COMFORT MEASURES page.

If the answer is "YES", please indicate the total daily number of bolus or intermittent medications used.

(Si la réponse à cette question est "Non", vous avez fini avec la partie "Bolus ou doses intermittentes" et vous pouvez passer à la page "Mesures de confort".

Si la réponse est "Oui", veuillez indiquer le nombre total de bolus ou des doses intermittentes administrés par jour)

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

DRUG WITHDRAWAL (SEVERAGE)

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

MEDICATION (Médicament) :

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

Did the baby received any continuous or intermittent opioid or benzodiazepine?
(Es-ce que l'enfant a reçu des opioïdes ou des benzodiazépine en continue ou en dose intermittente?)

Yes (Oui) No (Non)

If the answer is "NO", you're done with DRUG WITHDRAWAL and you can move on to the PAIN ASSESSMENT page.

If the answer is "YES", please answer the questions below.

(Si la réponse à cette question est "Non", vous avez fini avec la partie "Sevrage" et vous pouvez passer à la page "Évaluation de la douleur".

Si la réponse est "Oui", veuillez répondre aux questions suivantes)

Was (Were) opioid(s) discontinued gradually?

(Le ou les opioïde(s) étuitt(ent)-il(s) administré(s) de façon progressive en discontinue?)

Yes (Oui) No (Non)

Was any published drug withdrawal scale used for the baby during the study period?

(Une échelle de sevrage publiée a-t-elle été utilisée pour l'enfant pendant la période de l'étude ?)

Yes (Oui) No (Non)

If "Yes", which one(s)? *(Si "Oui", le(s)quelle(s)?)*

- Lipsitz tool (Neonatal Drug Withdrawal Scoring System)
- Finnegan (Modified Neonatal Abstinence Scoring System)
- Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Scale
- Sedation Withdrawal Score
- Sophia Benzodiazepine and Opioid Withdrawal Checklist
- Other (name : _____)

Was any medication specifically used to prevent or treat a drug withdrawal syndrome?

(Un traitement spécifique a-t-il été utilisé pour prévenir ou traiter un syndrome de sevrage ?)

Yes (Oui) No (Non)

If "Yes", which one(s)? *(Si "Oui", le(s)quelle(s)?)*

- Methadone
- Morphine
- Paragoric elixir
- Functure of opium
- Phenobarbital
- Diazepam
- Lorazepam
- Clonidine
- Chlorpromazine
- Other (name : _____)

Was a drug withdrawal syndrome diagnosed for this baby during the study period?

(Es-ce qu'un syndrome de sevrage a été diagnostiqué pendant la période de l'étude?)

Yes (Oui) No (Non)

**PROLONGED OR CONTINUOUS PAIN ASSESSMENT
(ÉVALUATION DE LA DOULEUR PROLONGÉE OU CONTINUE)**

Were there any PAIN ASSESSMENTS carried out with a prolonged or continuous pain tool?
(Y a-t-il eu des évaluations de la douleur réalisées avec des échelles de douleur prolongée ou continue ?)

Yes (Oui) No (Non)

If the answer to this question is "NO", you're done with this page and you finished the questionnaire
If the answer is "YES", please indicate the type of CONTINUOUS OR PROLONGED pain scale used and the number of times pain was assessed during each day of hospitalisation.

WARNING: the information requested does not include procedural pain assessment

(Si la réponse est "NON", vous avez fini avec cette page et avec le questionnaire.

Si la réponse est "OUI", merci d'indiquer le type d'échelle utilisée pour la douleur CONTINUE OU

PROLONGÉE et le nombre d'évaluations de la douleur pour chaque jour d'hospitalisation.

ATTENTION: l'information demandée ne correspond pas à l'évaluation de la douleur liée aux gestes)

Types of assessment tools for prolonged or continuous pain

(Types d'échelles pour la douleur prolongée ou continue)

1. EDIN scale (Echelle EDIN)
2. Comfort scale (Echelle Comfort scale)
3.

Pain tool (Echelle d'évaluation) 1:

Number of assessments per day of hospitalisation (Nombre d'évaluations par jour d'hospitalisation)

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

Pain tool (Echelle d'évaluation) 2:

Number of assessments per day of hospitalisation (Nombre d'évaluations par jour d'hospitalisation)

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

Pain tool (Echelle d'évaluation) 3:

Number of assessments per day of hospitalisation (Nombre d'évaluations par jour d'hospitalisation)

Day 1:	Day 5:	Day 9:	Day 13:	Day 17:	Day 21:	Day 25:
Day 2:	Day 6:	Day 10:	Day 14:	Day 18:	Day 22:	Day 26:
Day 3:	Day 7:	Day 11:	Day 15:	Day 19:	Day 23:	Day 27:
Day 4:	Day 8:	Day 12:	Day 16:	Day 20:	Day 24:	Day 28:

D/D^a.....
(Nombre y dos apellidos)

con DNI/Pasaporte nº.....

en calidad de
(Padre/Madre/Representante legal)

de.....
(Nombre y apellidos del paciente)

declaro haber sido correcta y exhaustivamente informado por el/la

Dr./Dra.

sobre la invitación a la participación deen
(Nombre del paciente)

el estudio de investigación:

“European survey of sedation and analgesia practices for newborns admitted to intensive care units” (*Encuesta Europea sobre las prácticas de sedación y analgesia en recién nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos*)

He leído la hoja informativa del estudio y se me ha proporcionado una copia de la misma. Declaro haber podido realizar todas las preguntas que he considerado pertinentes y haber recibido contestaciones satisfactorias.

Por lo tanto, acepto libremente la participación de mi hijo/a en el proyecto de investigación anteriormente mencionado, habiendo comprendido completamente el significado de la propuesta, así como los beneficios y riesgos de la misma.

He sido informado además de la posibilidad de retirar la autorización en cualquier momento durante el periodo de estudio y a mi derecho a tener libre acceso a la documentación relacionada con el proyecto de investigación.

Madrid, ade..... 201....

Firma Dr./Dra.

Firma del Padre/Madre/Tutor

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES/TUTORES

TÍTULO ESTUDIO:

“European survey of sedation and analgesia practices for newborns admitted to intensive care units”

Encuesta Europea sobre las prácticas de sedación y analgesia en recién nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos

Promotor: Dr. Alejandro Ávila Álvarez

Este estudio se está llevando a cabo actualmente en esta unidad de Neonatología donde se encuentra ingresado su hijo/a. Necesitamos de la colaboración y disponibilidad de pacientes que, como su hijo/a, cumplan los requisitos médicos establecidos. Le rogamos que lea atentamente, tomándose todo el tiempo necesario, esta hoja informativa y nos pida todas las aclaraciones necesarias, especialmente aquellas que le generen algún tipo de duda.

Objetivo del estudio

Se trata de un estudio internacional dirigido a recién nacidos ingresados en cuidados intensivos que reciben ventilación mecánica. El objetivo es evaluar las prácticas actuales en cuanto al manejo del dolor y la sedación en las unidades de cuidados intensivos.

¿Por qué es necesario este estudio?

El adecuado control del dolor y el estrés inherentes a los procedimientos necesarios en las unidades de cuidados intensivos es un objetivo primordial de la atención médica a recién nacidos. Para su control, con frecuencia es necesario el empleo de medicaciones sedantes y analgésicas, muchas de ellas por vía intravenosa y de manera continua. A pesar de que es algo que se realiza en todas las unidades neonatales del mundo, la falta de evidencia científica en este campo hace que existan grandes diferencias entre unas unidades y otras, entre distintos países e incluso entre distintos médicos. Este estudio supone un primer paso a la hora de unificar criterios y prestar una mejor atención a los recién nacidos que precisan sedación y analgesia.

¿En que consiste la participación en el estudio?

Al tratarse de un estudio tipo “encuesta” (llamado “epidemiológico observacional” en la jerga médica) no supone ninguna intervención sobre su hijo, ni supone ningún cambio en la atención médica que su hijo recibirá participe o no en el estudio. Simplemente, recogeremos datos de su historia clínica referentes al objetivo del estudio.

Los datos derivados de este estudio serán tratados con absoluta confidencialidad, con pleno ejercicio de los derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición) en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

Estos datos serán analizados y los resultados derivados de su análisis pueden ser publicados en reuniones, congresos, y publicaciones de carácter exclusivamente científico, conservando siempre todas sus garantías de confidencialidad.

¿Implica algún riesgo para mi hijo/a?

La participación en este estudio **NO** implica en absoluto ningún riesgo, ya que a su hijo/a no se le administrarán fármacos ni se le realizarán procedimientos extraordinarios sólo por el estudio en sí mismo. La asistencia médica que recibirá su hijo/a no cambiará de ninguna forma por su participación en el estudio.

¿Qué ocurre si se niega a participar en el estudio?

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted tiene la libertad de negarse a la participación de su hijo/a en el estudio. En cualquier caso, su hijo/a será atendido con todos los tratamientos y cuidados que sean necesarios por su patología y recibirá siempre una adecuada asistencia médica.

Su participación en este proyecto de investigación es totalmente voluntaria y usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento. En este caso, los datos obtenidos previamente serán eliminados de forma inmediata.

Si usted lo desea, al finalizar el estudio, se le podrán comunicar los resultados generales del mismo y en particular los resultados derivados de su hijo/a.

Para mayor información y comunicación durante el estudio estarán a su disposición los siguientes médicos que trabajan en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales donde está ingresado su hijo/a: **Dr. Alejandro Ávila, Dr. Fernández-Trisac, Dra Maribel Taboada.**

