

1. Manejo y control del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales

Paula García Álvarez

Graduada en Enfermería.

Hospital Carmen y Severo Ochoa. Madrid.

Raquel García Álvarez

Graduada en Enfermería.

Hospital Carmen y Severo Ochoa. Madrid.

Fecha recepción: 05.07.2021

Fecha aceptación: 20.08.2021

RESUMEN

El recién nacido hospitalizado en las unidades de cuidados intensivos además de padecer la falta de vínculo con la madre es expuesto a múltiples actuaciones invasivas con lo que los profesionales de enfermería juegan un papel importante en el personal de enfermería ya que en sus manos está la mayor parte de la atención de los neonatos, puesto de que valoración del dolor es una percepción subjetiva en el caso del recién nacido ha sido ignorada por los profesionales de la salud ya que los neonatos no pueden expresarlo explícitamente lo que ocasiona que la evaluación y control del dolor se menosprecie al ejecutar técnicas invasivas. El personal debe de poseer conocimientos sobre los instrumentos que están disponibles para el reconocimiento y determinación del dolor como comprender las escalas de evaluación del dolor, signos fisiológicos y conductuales que nos permitan reconocerlo, empleando técnicas para reducirlo como el tratamiento farmacológico y no farmacológico. Existe un número considerable de escalas validadas para la medición del dolor que son útiles para determinar su intensidad. El tratamiento del dolor se debe de seleccionar de manera cuidadosa y apoyándose en la evaluación global, por lo que es básico y fundamental en la atención al recién nacido.

Palabras clave: Dolor, unidad de cuidados intensivos, farmacoterapia, tratamiento no farmacológico, cuidados de enfermería.

ABSTRACT

The newborn hospitalized in the intensive care units, in addition to suffering from the lack of connection with the mother, is exposed to multiple invasive actions, with which the nursing professionals play an important role in the nursing staff, since in their hands is the greatest Part of the attention of neonates, since pain assessment is a subjective perception in the case of

the newborn, has been ignored by health professionals since neonates cannot express it explicitly, which causes the evaluation and control of Pain is underestimated when performing invasive techniques. The staff must have knowledge about the instruments that are available for pain recognition and determination, such as understanding pain assessment scales, physiological and behavioral signs that allow us to recognize it, using techniques to reduce it, such as pharmacological and non-pharmacological treatment. There are a considerable number of validated pain measurement scales that are useful in determining pain intensity. The treatment of pain must be carefully selected and supported by the global evaluation, which is why it is basic and fundamental in the care of the newborn.

Keywords: Pain, intensive care unit, pharmacotherapy, non-pharmacological treatment, nursing care.

ABREVIATURAS

- IASP: Internacional Association for the study of pain.
- UCI: Unidad de cuidados intensivos.
- SNC: Sistema nervioso central.
- SNP: Sistema nervioso periférico.
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.
- RN: Recién nacido.
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- INF: Intervenciones no farmacológicas.
- VD: Volumen de distribución.
- IFG: Índice de filtración glomerular.
- OMS: Organización mundial de la salud.
- RAM: Reacción alérgica medicamentosa.

1. INTRODUCCIÓN

La IASP (Internacional Association for the Study of Pain) explica el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita en tales términos"⁽¹⁾.

Los signos fisiológicos y actitudes comportamentales son la clave y la única manera que tiene los neonatos para manifestar el dolor de ahí lo difícil de determinar su intensidad dada la imposibilidad de verbalización.

Además los recién nacidos hospitalizados son sometidos a diferentes técnicas invasivas, en consecuencia, el personal de enfermería de las unidades de cuidados intensivos deben de estar preparados y familiarizados con los diferentes instrumentos que estén a su alcance para el reconocimiento y evaluación del dolor (conocer escalas del dolor, los signos fisiológicos y conductuales que nos

indican que está padeciendo dolor) así como saber tratarlo tanto farmacológicamente como y también conocer los posibles efectos adversos que pueden suceder. Un tratamiento inadecuado del dolor conlleva un aumento de la morbimortalidad.

Los numerosos avances en los últimos años y el manejo del recién nacido ha ayudado a incrementar la supervivencia de los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos expuestos a técnicas hirientes en las cuales el tratamiento del dolor es fundamental en los cuidados del recién nacido.

Un neonato es el bebé que tiene una edad de 28 días o menos siendo parto natural o cesárea. Aunque sea una etapa muy corta es muy importante ya que en ella tienen lugar numerosos cambios muy rápidos que pueden tener consecuencias significativas para la vida del recién nacido. De acuerdo con la edad gestacional, se clasifica en: recién nacido a término (entre 37 y 42 semanas de gestación), pretérmino o prematuro (42 semanas de gestación).

1.1. Historia de las unidades de cuidados intensivos neonatales

La primera UCI para neonatos fue fundada por la profesora Mildred Stahlman en 1961 en la Universidad Vanderbilt. Se denominó oficialmente UCIN cuando Stahlman asistió un bebé con dificultades respiratorias empleando por primera vez un ventilador.

La profesora Stahlman nació en Tennessee en 1922. En 1943 se graduó en la Facultad de Vanderbilt y se doctoró en dicha universidad en 1946. Inicialmente centro su investigación en el ámbito de la cardiología pediátrica hasta finales de los 50 y principio de los 60 donde su trabajo progresó y se centró en problemas respiratorios que cambiarían su vida y la de multitud de neonatos prematuros⁽²⁾.

Fue en 1961 cuando tras nacer un bebé con la enfermedad de la membrana hialina tras previo permiso paterno, utilizó un respirador adaptado que había sido reducido de tamaño. Por lo que se pudo monitorizar la cantidad de oxígeno en sangre mediante catéteres umbilicales. Dicha proeza en aquellos tiempos junto con el interés de la profesora en problemas respiratorios y la subvención de los Institutos Nacionales de Salud encamina a Stahlman a poner en funcionamiento la primera Unidad de Cuidados Intensivos⁽²⁾.

La neonatología, como todas las disciplinas, tiene una historia y un pasado que se relaciona entre la pediatría y la obstetricia. Se proclamó en 1960 y es una de las especialidades más recientes dentro de la medicina y se define como una rama de la medicina específicamente de la pediatría, que se dirige, primordialmente, en el análisis y el estudio de las enfermedades que afecta a los recién nacidos en sus primeros 28 días de vida⁽³⁾.

En la era grecorromana hay numerosas menciones del parto e incluso de la cesárea, pero hay que remontarse hasta el siglo XVIII para encontrar algunos escritos; en 1733 se describe la atresia duodenal por Calder y en 1753 se encuentra la primera curva de promedios de talla y peso de recién nacido. En 1780 comienza a utilizarse el oxígeno suplementa-

rio en niños, se describe la hipertrofia pilórica y la transposición de grandes vasos.

No había hospitales para niños hasta en 1802 se abre el L'Hopital des Enfants Malades en París. El segundo hospital destinado a niños se inaugura en Londres cincuenta años después en 1852, el Great Osmond Street Hospital. Dos años después en Estados Unidos se crean dos hospitales el New York Nursing and Child Hospital y el Children's Hospital of Philadelphia⁽³⁾.

En 1834, Blundell, describe la primera intubación endotraqueal en niños.

Sin duda la escuela francesa de obstetricia es la que mayores avances hace en neonatología liderada por Tarnier y Pierre Budin, los cuales, son considerados los padres de la Neonatología por conocimientos en la alimentación en prematuros. Tarnier utiliza por primera vez oxígeno en prematuros y Budin describe las observaciones referentes a la temperatura baja y la mortalidad en prematuros y diferenció a los lactantes en pequeños y grandes para la edad gestacional. En su libro "*Le Nourrisson*" detalla aspectos referentes a los cuidados de enfermería en recién nacidos. En estos tiempos Fallot explica la tetrología de Fallot e Hirschprung (malformaciones digestivas). En 1908 se realiza la primera transfusión a un neonato con enfermedad hemorrágica⁽⁴⁾.

La neonatología se basa en la medicina descriptiva y empírica; un aspecto importante a considerar es que los partos eran atendidos por comadronas en los domicilios.

A principios del siglo XX fueron muchos los avances como el dispositivo de Blackfan para la extracción de sangre en neonatos o tratamientos para la estenosis hipertrófica del píloro. También en la década de los 20 la mayoría de los partos se desarrollaban en el ámbito hospitalario.

La neonatología reciente se consolida con Jullius Hess en la ciudad de Chicago en 1914, el cual estrena el departamento encargado de la atención del recién nacido prematuro que tuvo lugar en el hospital Michael Reese. Gracias a Hess se empezó a utilizar la primera cuna de radiación de calor y la primera incubadora de transporte⁽⁴⁾.

En 1938 se lleva a cabo la primera intervención con éxito del ductus arterioso persistente y en 1943 la primera operación en cardiopatía cianótica. En 1952 la anestesista Virginia Apgar describe el test de Apgar en la atención inmediata del recién nacido. Este hecho fue esencial y fundamental para que en 1960 fuera aceptada la neonatología. Después de los cuál en ese año Alexander Shaffer utiliza el vocablo neonatología en su libro llamado "*Enfermedades del Recién Nacido*"⁽⁵⁾.

La creación de la especialidad de neonatología significó el reconocimiento de que los recién nacidos requieren una atención especial que los diferencia de los niños de otras edades.

Durante la década de los 60 y los 90 se desarrollan múltiples avances como la difusión de las técnicas de reanimación cardiopulmonar, la monitorización continua en el neonato y la aplicación de surfactante pulmonar que

redujo las muertes por enfermedad de la membrana hialina. Se llega así al siglo actual donde esta especialidad se muestra una elevada tasa de supervivencia y mejor calidad de vida y de cuidados basándose en la evidencia científica. Sin duda conocer el pasado nos posibilita entender hacia donde van dirigidos nuestros pasos y el desarrollo de la especialidad⁽⁵⁾.

1.2. Marco conceptual del dolor en neonatología

Hasta hace muy poco tiempo el dolor en neonatos ha sido infravalorado. Durante muchos años se apreció que los recién nacidos no sentían el dolor por su invalidez para expresarlo y muchos criterios se basaban en la suposición de que el sistema nervioso central (SNC) no estaba suficientemente desarrollado para percibir el dolor por lo que durante mucho tiempo no fue tratado. Esto unido al miedo a emplear analgésicos por los posibles efectos adversos que se desconocían llevó a que no se tratara el dolor de forma adecuada. A esta valoración del dolor hay que añadirle un obstáculo, la creencia que había de que había que dejarles que padecieran dolor para "hacerles más fuertes" lo que provocó retrasos a la hora de progresar en la investigación⁽⁶⁾.

La situación comenzó a cambiar con un estudio en el 2000 que recopilaba un gran número de artículos basados en los conocimientos sobre el dolor pediátrico. En la actualidad, existe evidencia científica que ha crecido exponencialmente, que corrobora la capacidad para percibir el dolor, proporcionando las reglas esenciales en las que se basan la valoración y el procedimiento para tratar de dolor en el neonato. Todos estos progresos han permitido un aumento en la expectativa de la supervivencia a prematuros y dichos avances han causado un descenso en las tasas de mortalidad neonatal y perinatal. El tratamiento del dolor debe de ser considerado un derecho fundamental del neonato formando parte de los cuidados neonatales⁽⁷⁾.

1.3. Características de las ucis neonatales. Manejo ambiental

La Unidad de Neonatología se define como la unidad asistencial intrahospitalaria que ofrece asistencia multidisciplinaria a los pacientes neonatos, asistencia y cuidados especializados y reanimación incluyendo el cuidado del recién nacido durante el periodo de puerperio junto a su madre. El objetivo es conseguir un futuro con las mínimas secuelas posibles centrando la atención en la familia, favoreciendo el vínculo temprano. Debe de estar cerca de la sala de partos y tener un acceso rápido desde urgencias⁽⁸⁾.

La clasificación de las ucis consiste en atención básica (nivel I), atención especializada (nivel II) y cuidados intensivos de subespecialidad (nivel III, nivel IV; ver Tabla 1 anexo). Esta clasificación manifiesta la evidencia general de la atención adecuada en función del riesgo mediante la disponibilidad de personal apropiado, espacio físico, equipo, tecnología y organización.

Las Unidades de Neonatología de cuidados intensivos e intermedios deben disponer internamente de las siguientes zonas en las que localizan los diferentes locales:

1. Zona de acceso público.
2. Zona clínica de atención al neonato.
3. Zona de estar y descanso de los padres.
4. Zona de apoyo a la actividad clínica.
5. Zona de personal.
6. Zona de servicios generales.

La zona clínica de cuidado a los recién nacidos corresponde al centro de la Unidad (físicamente y funcionalmente) y estar relacionada con las demás zonas de la unidad.

Para poder favorecer el confort y evitar posibles efectos no deseados en los recién nacidos, las ucis deben de tener unas características específicas:

- *Acústica:* La cota de ruido tiene que estar por debajo de 45 dB (lo óptimo sería entre 10-55 dB) y nunca sobrepasar de 65-70 dB de forma temporal. Las puertas de las salas tienen que mantenerse cerradas y deben tener dispositivos de cierre silente. También es necesario supervisar el ruido del interior de las incubadoras⁽⁹⁾.
- *Iluminación:* es recomendable evitar exponer al neonato a luz directa tanto natural como artificial. Se debe favorecer una transición suave desde el sueño a la vigilia y viceversa. Es importante tener iluminación natural en la zona de atención clínica al neonato para así mantener el ciclo circadiano relacionado con la recuperación del recién nacido. Para algunas técnicas y procedimientos se necesita una elevada potencia de luz por lo que hay que evitar exponer a visión directa al recién nacido. Los niveles apropiados de iluminación en los lugares donde se trate a neonatos prematuros, deberían rondar entre 10 y 600 lux. Se recomienda luz regulable tanto natural como artificial para así poder adaptarlo a las necesidades específicas de cada paciente⁽⁹⁾.
- *Climatización:* Se aconseja una restauración del aire entre 8 y 12 por hora (mínimo de 6). Debe de controlarse en cada zona la temperatura a través de termostatos. La temperatura debe oscilar entre 22° a 26° dentro de las salas de atención con una humedad relativa que oscile entre el 30 y el 60%. La sala de cuidados clínica al recién nacido debe estar habilitada con presión positiva en relación a las zonas contiguas. Se indica la importancia de satisfacer ciertos requisitos como: paredes interiores lisas sin componentes afilados y limpieza simple. Las ventanas no se pueden abrir ya que impide el control de las condiciones del medio. Las habitaciones que se utilicen como zona de aislamiento tienen que tener de presión de aire negativa, ya que de esta manera el sistema de ventilación vacía el aire hacia afuera⁽⁹⁾.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Realizar una bibliografía de la literatura acerca de la importancia del control y el manejo del neonato en unidades de cuidados intensivos.

Objetivos específicos

- Determinar y analizar la eficacia y seguridad del tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico para tratar el dolor en neonatos; así como la dosis y pautas de administración.
- Analizar las escalas adecuadas para medir la magnitud del dolor.
- Conocer el impacto que tienen los procedimientos dolorosos con el fin de sensibilizar a los profesionales de la importancia del buen manejo del dolor neonatal.
- Buscar datos sobre los instrumentos utilizados por enfermería para valorar el dolor de forma objetiva.
- Determinar el grado del dolor de los neonatos respecto a las técnicas de enfermería.
- Indicar las consecuencias a corto y largo plazo de las experiencias dolorosas tempranas.
- Realizar una actualización sobre los conocimientos actuales en relación a la valoración del dolor en neonatos y en recién nacidos prematuros mediante la realización de una búsqueda bibliográfica.
- Conocer el verdadero impacto del dolor neonatal.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura sobre el manejo y control del dolor en unidades neonatales.

Para la revisión bibliográfica se ha empleado una serie de bases de datos como Cochrane, SCielo, Pubmed y Cuiden Plus. Los descriptores usados en la búsqueda fueron: "pain", "unidad de cuidados intensivos", "Pharmacotherapy", "tratamiento no farmacológico", "cuidados de enfermería" utilizadas indistintamente en español e inglés. Se aplicaron una serie de filtros para concretar la búsqueda: artículos publicados en los últimos cinco años, pertenecientes a la categoría de revisión bibliográfica publicados en inglés, español y portugués y limitando la búsqueda con el empleo de operadores booleanos: "and" y "or" para ajustar los descriptores.

Se incluyeron sólo aquellos que cumplieran criterios de inclusión; hablar del manejo y control del dolor en las unidades neonatales, que expongan las características de los tratamientos que se pueden emplear en este procedimiento y que arrojen resultados destacados a la materia de estudio así como todos aquellos artículos relacionados con los factores que

influyen a la hora de disminuir el dolor. Se obtuvieron un total de 52 referencias de las cuales se rechazaron 18 por no aportar información de interés para nuestro trabajo.

De los 34 artículos restantes se evalúa el factor de impacto de la revista donde han sido publicados. Éste mide la repercusión que ha obtenido una revista en la comunidad científica, comparándola con otras y evaluando su importancia relativa dentro de un mismo campo científico.

También se utilizó Google Académico pero debido al volumen de referencias, se utilizó para búsquedas más específicas. Seleccionamos los artículos encontrados más relevantes y la información extraída fue clasificada en bloques: tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Para completar la bibliografía se consultaron diversas guías así como páginas web que están reflejadas en la bibliografía.

4. RESULTADOS

4.1. Evaluación del dolor en el recién nacido

A lo largo de los años se creía que debido a la inmadurez biológica el neonato tenía menos capacidad para percibir el dolor pero esta creencia quedó claramente obsoleta y se demostró en diversas investigaciones.

El manejo del dolor es una prioridad en los cuidados del neonato. Se disponen de varios métodos para evaluarlo en el neonato pero ninguno de ellos es ampliamente aceptado o mejor que los demás pero hoy el día el más utilizado son las escalas clínicas⁽¹⁰⁾.

Una adecuada valoración del dolor será importante a la hora de determinar el tipo de tratamiento que se debe utilizar para el confort. En función del patrón de respuesta al dolor, fisiológico, bioquímico y conductual hay validadas múltiples escalas para la medición del dolor. Es recomendable medir el dolor cada 4-6 horas. Entre las escalas más características para medir el dolor son:

Neonatal Infant Pain Scales (NIPS)

Valora el dolor secundario a alguna técnica o procedimiento. Evalúa cambios en la mueca, lloro, modelo respiratorio, actividad de brazos y piernas y la etapa de despertar. La puntuación máxima es de 7 (0 no hay dolor y 7 dolor grave).

Cuadro 3. NIPS (Neonatal Infants Pain Scale). Escala para valorar el dolor en neonatos

Parámetros	0	1	2	Total
Expresión facial	Normal	Gesticulación (ceja fruncida, contracción naso labial y/o de párpados)		
Llanto	Sin llanto	Presente-consolable	Presente continuo y no consolable	
Patrón respiratorio	Normal	Incrementado o irregular		
Movimiento de brazos	Reposo	Movimientos		
Movimiento de piernas	Reposo	Movimientos		
Estado de despertar	Normal	Despierto continuamente		
			Total	

La puntuación máxima es de 7 (si la puntuación es de 0 no hay dolor; si es de 7 hay dolor grave)
 -Tomado y modificado de referencia 8

Figura 1. Escala NIPS.

PIPP (Premature Infant Pain Profile, Stevens 1996)

Indicador (tiempo de observación)	0	1	2	3
Gestación	≥ 36 semanas	32 a < 36	28 a < 32	≤ 28 semanas
Comportamiento *(15 seg)	Despierto y activo ojos abiertos con movimientos faciales	Despierto e inactivo ojos abiertos sin movimientos faciales	Dormido y activo ojos cerrados con movimientos faciales	Dormido e inactivo ojos cerrados sin movimientos faciales
Aumento de FC *(30 seg)	0 – 4 lpm	5 – 14 lpm	15 – 24 lpm	≥ 25 lpm
Disminución Sat O ₂ *(30 seg)	0 – 2,4%	2,5 – 4,9%	5 – 7,4%	≥ 7,5%
Entrecejo fruncido *(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Ojos apretados *(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg
Surco nasolabial *(30 seg)	0 – 3 seg	3 – 12 seg	> 12 – 21 seg	> 21 seg

* Comparar comportamiento basal y 15 segundos después del procedimiento doloroso
 * Comparar situación basal y 30 segundos después del procedimiento doloroso

Interpretación: 0-6 dolor leve o no dolor 6-12 dolor moderado 12-18 dolor intenso

Figura 2. Escala PIPP.

Puntuación CRIES del dolor postoperatorio en el Recién Nacido (Krechel SW 1995)

Parámetro	0	1	2
Llanto*	No llora, tranquilo	Lloriqueo consolable	Llanto intenso no consolable
Fi O ₂ para Sat O ₂ > 95%	0,21	≤ 0,3	> 0,3
FC y TA sistólica	≤ basal	Aumento ≤ 20% basal	Aumento > 20% basal
Expresión	Cara descansada, expresión neutra	Ceño y surco nasolabial fruncidos, boca abierta (mueca de dolor)	Mueca de dolor y gemido
Periodos de sueño	Normales	Se despierta muy frecuentemente	Constantemente despierto

* El llanto de un RN intubado puede puntuarse por sus movimientos faciales y bucales

Figura 3. Escala CRIES.

Escala COMFORT

VARIABLE	Puntuación del comportamiento				
	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	5 puntos
ESTADO DE ALERTA	Sueño profundo	Sueño ligero	Somnoliento	Despierto y alerta	Híper alerta
ANSIEDAD	Calmado	Levemente ansioso	Ansioso	Muy ansioso	En estado de Pánico
RESPIRACIÓN* SOLO NIÑOS INTUBADOS	Sin ventilación espontánea	Ventilación espontánea y mecánica bien acoplado	Resistencia al ventilador ocasional	Respiraciones en contra del ventilador, tose regularmente	Pelea contra en ventilador
LLANTO** SOLO NIÑOS NO INTUBADOS	Respiración tranquila	Sollozos ocasionales	Quejumbroso	Llorando	Gritando
MOVIMIENTOS FÍSICOS	Sin movimientos	Movimientos leves ocasionales	Movimientos leves frecuentes	Movimientos vigorosos de las extremidades	Movimientos vigorosos de todo el cuerpo
TONO MUSCULAR	Músculos laxos, sin tono	Tono muscular disminuido	Tono muscular normal	Tono muscular aumentado	Rigidez muscular extrema
TENSIÓN FACIAL	Músculos faciales totalmente laxos	Tono facial normal	Tensión de algunos músculos faciales	Musculatura facial tensa	Muecas y contorsiones faciales

Figura 4. Escala COMFORT.

Premature Infant Pain Profil (PIPP)

Es valorada por incorporar la edad gestacional. Se organiza de 7 indicadores (integra parámetros conducta, desarrollo y fisiológicos). Cada uno se tasa de 0 a 3. Un valor igual o menor de 6 indica que no hay dolor para todas las edades gestacionales. Mayor de 12 indica dolor moderado o intenso. Su solidez, fuerza, utilidad y fiabilidad la convierte en una herramienta muy adecuada para la estimación del dolor en postoperatorios⁽¹¹⁾.

CRIS Score (Crying, Requires Oxygen Saturation, Increased Vital Signs, Expression and Sleeplessness)

Estudia 5 indicadores fisiológicos y de comportamiento y se considera efectivo para calcular el dolor postoperatorio en el neonato. Cada parámetro tiene una valoración de 0, 1 o 2⁽¹¹⁾.

Neonatal Facing Coding System (NFCS)

Sistema de codificación basado en cambios faciales, útil en el dolor postquirúrgico. Fiabilidad y validez buenas. Al ser una medida descriptiva basada en la expresión facial puede presentar variaciones individuales. Es una herramienta con una puntuación límite de 9 puntos. Un valor de 0 puntos implica que no hay dolor, y 9 que el dolor es potente⁽¹¹⁾.

Escala Comfort

Valora tanto parámetros físicos como conductuales y actualmente es una de las escalas más utilizadas. Las variables a estudiar son: inquietud y el estado de alerta, la respuesta respiratoria para niños con ventilación mecánica o el lloro en neonatos con respiración espontánea, los movimientos físicos, el vigor muscular y la expresión facial. Un valor igual o superior a 17 representa la obligación de adecuar la analgesia⁽¹²⁾.

4.2. Fisiología del dolor en el recién nacido

Los receptores y vías de transmisión del dolor se van desarrollando y madurando sus estructuras durante la gestación. Los primeros receptores cutáneos para el dolor aparecen en la semana séptima de gestación en la región perioral simultáneamente con el desarrollo del neocórtex en la semana octava (estructura integradora del dolor).

Hacia la semana veinte de gestación desarrollan el resto de receptores cutáneos y en la semana treinta se establece la mielinización de las vías del dolor en tronco cerebral, tálamo, tractos nerviosos espinales desarrollándose por completo en la semana treinta y siete. Se estima que sobre la semana veinte de gestación el sistema nervioso periférico (SNP) es útil y funcional.

Los recién nacidos tienen los mecanismos inhibitorios inmaduros lo que puede provocar respuestas fisiológicas exageradas frente a un mismo estímulo doloroso que la mostrada por un adulto o un niño de mayor edad⁽¹³⁾.

El mecanismo fisiológico del dolor está conformado por 4 fases: La transducción, la transmisión, la modulación y la percepción (Ver anexo figura 1).

Transducción

La comunicación del sistema sensitivo general comienza en piel, músculos, articulaciones y vísceras, en los cuales es percibida y transformada a potenciales de acción por diferentes receptores, clasificándose en mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores. Cuando hay una lesión tisular, se desata una cascada de liberación de sustancias inflamatorias sensibilizantes de los nociceptores. Entre los cuales se hallan iones potasio, leucotrienos, serotonina, histamina, prostaglandinas, tromboxanos⁽¹⁴⁾.

Transmisión

Es la segunda etapa del desarrollo de la señal nociceptiva. La información es transferida a la médula espinal, tálamo y por último a la corteza cerebral. Todo ellos se lleva a cabo mediante dos neuronas aferentes primarias:

- *Fibras C*: transmiten información nociceptiva mecánica, térmica y química.
- *Fibras A delta*: responde a estímulos mecánicos de alta intensidad (mecanorreceptores de umbral alto); alguna de estas fibras responde a estímulos térmicos.

En el asta dorsal la primera neurona reacciona haciendo sinapsis con la segunda neurona, la cual atraviesa al lado opuesto y entra hasta el tálamo a través tracto espino-talámico. En el tálamo se examina el dolor y se dirige a la tercera neurona, llegando a la corteza somato-sensorial, allí se desarrolla la percepción sensorial a través de la interacción con neuronas de cuarto orden⁽¹⁵⁾.

Modulación

En esta fase figuran los cambios que acontecen en el sistema nervioso reaccionando a un estímulo doloroso, el cual permite que la señal nociceptiva recibida en el asta dorsal de la medula espinal sea inhibida, de forma que la señal a los centros superiores es cambiada. Se divide en sensibilización e inhibición.

- *Sensibilización*: Un dolor profundo e incesante produce sensibilización a nivel central, porque a nivel medular impulsa neuroquímicos excitatorios como el aspartato-glutamato, prostaglandinas, que proporciona la excitación de circuitos nerviosos. Por ello, retrasar el inicio del tratamiento origina sensibilización central, que deriva en la necesidad de mayores dosis de analgésicos si se equipara con el inicio adecuado de los fármacos.
- *Inhibición*: A la altura espinal es posible que haya inhibición de dos formas diferentes, sistema opioide y no opioide. El sistema inhibitorio opioide dispone de encefalinas, β -endorfinas y dinorfinas, lo que da lugar a actividad analgésica con los opioides exógenos (morfina). El sistema inhibitorio no opioide incluye neuromoduladores como noradrenalina, serotonina y agonistas de receptores alfa-2, como clonidina y tizanidina⁽¹⁵⁾.

Percepción

Etapa final en la cual los estímulos avivan la porción somatosensorial y asociativa de la corteza cerebral. El factor

afectivo del dolor resulta de circuitos cerebrales entre corteza, sistema límbico y lóbulo frontal⁽¹⁵⁾.

El dolor se divide según su curso, la intensidad y según su patología.

Según su curso

- *Agudo*: Acotado en el tiempo, desprovisto de factor psicológico e inferior a seis meses. Suele ser intenso y presentarse rápidamente.
- *Crónico*: puede presentarse rápida o lentamente y variar su intensidad de leve a intenso. Contrario al dolor agudo perdura en periodos prolongados. Se suele acompañar de componente psicológico.

Según su intensidad

- *Leve*: puede realizar actividades habituales.
- *Moderado*: obstaculiza las actividades habituales. Requiere tratamiento con opioides menores.
- *Severo*: interfiere en el descanso. Precisa tratamiento con opioides mayores.

Según su patología

- *Neuropático*: aparece como consecuencia de alteraciones o lesiones del sistema nervioso periférico o central. Se explica como punzante, quemante, hiperestesia, hiperalgesia y alodinia.
- *Nociceptivo*: se define como una respuesta normal del organismo ante un estímulo ofensivo cuyo objetivo es prevenir un daño mayor. Se divide en función de su localización en somático o visceral. El dolor somático tiene receptores en piel, tejidos blandos, músculo esquelético y huesos; el tratamiento es necesario incorporar antiinflamatorios no esteroideo (AINE). El dolor visceral tiene receptores en los órganos internos y responde bien al tratamiento con opioides⁽¹⁶⁾.

4.3. Valoración del dolor en neonatos

El recién nacido no es capaz de verbalizar el dolor por lo que es fundamental tener en cuenta y observar los cambios de conducta y variables fisiológicas ante estímulos dolorosos que se pueden detectar y en ocasiones cuantificar. Por lo descrito es decisivo que se valore desde una perspectiva multidisciplinar abarcando a todo el equipo sanitario incluyendo los familiares que tengan relación con el neonato. Estos datos pueden resultar fundamentales junto con la experiencia de la enfermera y la formación, a la hora de conseguir diferenciar si el bebé al que atendemos tiene dolor o por lo contrario se encuentra molesto, irascible⁽¹⁷⁾.

Indicadores conductuales

- *Expresión facial*: es un signo más específico de dolor en el recién nacido. Las expresiones más comunes asociadas al dolor son: fruncimiento de la ceja o frente, lengua tersa y curva, surco nasolabial marcado, ojos cerrados con pá-

pado apretados, boca abierta con labios tensos, postura rígida con tensión muscular, rubor en la cara.

- *Llanto*: suele tener un volumen más elevado, fuerte, más intenso y de mayor duración que el llanto que no es producido por el dolor.
- *Movimientos corporales*: como respuesta al dolor se producen movimientos enérgicos de las extremidades, agitación, rigidez con extensión de los dedos y arqueamiento de la espalda. También puede ser muestra de dolor la evitación de movimientos que produzcan dolor.

Todos estos indicadores pueden verse alterados en función de la edad del neonato, el temperamento, la administración de relajantes o sedantes o el estado de gravedad.

Indicadores fisiológicos

El dolor desencadena una serie de respuestas fisiológicas como son el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. También produce una disminución de la saturación de oxígeno, sudoración palmar, náuseas, vómitos y aumento de la presión intracraneal. Estos indicadores pueden verse influidos por situaciones de estrés o por enfermedades que puede presentar el neonato. También son difíciles de valorar en neonatos con menos de 28 semanas de gestación. Son poco útiles para valorar el dolor prolongado en el tiempo.

Indicadores bioquímicos

Con estímulos dolorosos se incrementa de los niveles de cortisol que se pueden evaluar tanto en sangre como en saliva. Igualmente se produce un aumento de las hormonas relacionadas con el estrés generado (catecolaminas, adrenalina, etc.)⁽¹⁷⁾.

4.4. Procedimientos que causan dolor en neonatos

La supervivencia de los recién nacidos está ligada a los avances tecnológicos que se han introducido en las unidades de neonatología pero dichos avances conlleva un incremento de los procedimientos dolorosos que se proporcionan al recién nacido.

Desde su nacimiento está sujeto a múltiples estímulos dolorosos (toma de sangre, inyección de vitamina K, procedimientos diagnósticos y terapéuticos).

La asiduidad de los procedimientos en neonatos es variable, hay neonatos que precisan de varios procedimientos en un periodo corto de tiempo y es significativo que la mayoría de los neonatos no se les intenta suavizar o paliar el dolor que conlleva la realización de los procedimientos o técnicas⁽¹⁸⁾.

Los procedimientos habituales que se llevan a cabo son: punción del talón, punción venosa o arterial, inserción de catéter venoso periférico, aspiración, intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

- *Inserción de catéter venoso periférico*: consistente en la colocación de un catéter corto en una vena periférica

para realizar tratamiento intravenoso de corta duración, administración de medicamentos o sustancias con fines diagnósticos. Hay que utilizar un catéter del menor tamaño posible y con las medidas de asepsia adecuada. Se debe utilizar para disminuir el dolor sacarosa.

- *Punción arterial para la toma de muestras:* se debe seleccionar la arteria radial, cubital o pedía y evitar braquial, axilar y femoral por riesgo de trombosis.
- *Punción del talón:* se realiza en las primeras 48 horas de vida; se le realizará una pequeña punción a nivel del talón para obtener una muestra de sangre. El análisis permite la detección de enfermedades de origen genético, endocrino, metabólico o infeccioso. Útil la sacarosa para disminuir el dolor y estar con la madre tomando lactancia materna.
- *Catéter umbilical:* son colocados asiduamente en neonatos para conseguir un acceso vascular seguro y ayudar a la monitorización y extracción de analíticas. Se debe emplear sacarosa y maniobras de contención.
- *Intubación endotraqueal:* procedimiento para obtener la vía aérea permeable y administración de soporte mecánico ventilatorio. Se debe utilizar diferentes combinaciones de opioides y sedantes. Considerar relajantes musculares.
- *Aspirado de secreciones:* técnica que consiste en introducir una sonda flexible de plástico para retirar secreciones de la vía aérea sin interrumpir al paciente de la ventilación mecánica. Es apropiado emplear sacarosa, técnicas táctiles y/o de posicionamiento.
- *Punción lumbar:* consiste en insertar una aguja en el espacio subaracnoideo para obtener líquido cefalorraquídeo (LCR). Se puede realizar con fines diagnósticos, realizar cultivo para descartar enfermedades como meningitis. Se debe utilizar sacarosa o lidocaína subcutánea⁽¹³⁾.

4.5. Manejo del dolor neonatal. Tratamiento no farmacológico

Para el tratamiento del dolor es necesario una correcta motivación y concienciación por parte del personal de enfermería de las unidades para disminuir los estímulos dolorosos. Las intervenciones no farmacológicas (INF) en su práctica son de bajo coste y sencillas de utilizar.

Hoy en día hay evidencias que avalan la necesidad de poner en práctica intervenciones de tipo ambiental, conductual y nutricional con el fin de aumentar la comodidad y el equilibrio del neonato mitigando así el nivel de estrés del bebé.

Una de las medidas básicas es la agrupación de tareas, evitando así estímulos reiterados al neonato siempre en la medida de lo posible respetando el sueño y el momento de la alimentación del bebé.

Lo idóneo es fomentar un entorno apropiado con limitación del ruido, luz ambiental o un adecuado clima (ver introducción 1.3). Hay diversas actividades que pueden favorecer que el neonato esté más relajado entre las que se incluyen la música, mecerlos o hablarles suavemente. Todo lo que conlleva el trato con el neonato debe de hacerse de forma

lenta y suave y siempre que sea posible y las condiciones del neonato lo permitan hacer partícipes a los padres en la atención y cuidados⁽¹⁹⁾.

Contacto piel con piel. Método madre canguro

Este sistema se fundamenta en favorecer la postura perpendicular de piel con piel con el recién nacido. La estimulación continua representa una ruta inhibitoria del dolor ya que acciona el sistema de modulación del dolor endógeno. Al estar en contacto con el latido de la madre, su calor, su olor aumenta la autorregulación del niño; todo ello consigue disminuir el tiempo de llanto y de eventos cardiorrespiratorios. Con el contacto piel con piel comienza la estimulación somatosensorial que deriva en un aumento de la gastrina, insulina, hormona de crecimiento y colecistoquinasa mediado por el sistema parasimpático.

También tiene lugar a cabo una sincronización térmica entre madre e hijo. Su respiración se torna regular y profunda con un buen ahorro energético y buenas saturaciones de oxígeno.

Se recomienda en el momento de realizar algún procedimiento o técnica invasiva siempre que se pueda en los brazos de la madre ya que se considera beneficioso al disminuir el estrés ya que la madre hace que el neonato se sienta más seguro y calmado. También ayuda a la madre porque puede participar en los cuidados de su hijo y genera confianza en los profesionales. Debe ser emplearse al menos treinta minutos antes del proceso doloroso (especialmente en prematuros). No siempre es fácil ya que en estas unidades puede existir una restricción de visitas.

A lo largo de varios estudios, Cong y cols revelaron que el método canguro es eficaz para reducir la sensación dolorosa y acrecentar las respuestas bioconductuales.

El estudio de Freire y Cols junto con numerosos estudios secundan que esta posición mejora los efectos analgésicos produciéndose notoriamente escasos cambios en la frecuencia cardiaca y el nivel de oxígeno junto la conjunción del método canguro y la sacarosa⁽²⁰⁾.

Posición nido

Ayuda e aquellos procedimientos que se vayan a realizar y la madre no pueda participar en ellos; consiste en facilitar la sujeción manual de la cabeza así como la flexión de los miembros superiores e inferiores. Su evidencia se basa en que durante la gestación estuvo contenido y arropado por el útero, por eso se cree que se siente seguro cuando está en esa posición pero llora cuando lo desvestimos. Se trata de una de las técnicas no farmacológicas utilizadas en la actualidad.

Alinejad-Naeini llevó a cabo un estudio sobre los prematuros a los que se les ejecutó esta técnica durante la aspiración endotraqueal y el resultado que se alcanzó es puntuaciones menores en la escala de PIPP respecto al grupo control. Otros estudios también lo avalaron en casa de venopunción llevados a cabo por López y Cols⁽²⁰⁾.

Amamantamiento

Cuantiosos estudios revelan que el amamantamiento del recién nacido reduce el dolor mientras se realizan las técnicas dolorosas. Los componentes de la lactancia materna incluyen el contacto piel con piel con la madre, la succión, el olor y sonido materno, la calidez, el balanceo y la dulzura de la leche materna (presencia de lactosa). Si se confronta la leche materna con la artificial se ve que la leche materna tiene mayor cantidad de triptófano que es un precursor de la melatonina. La melatonina incrementa la concentración de las endorfinas beta y podría ser uno de los mecanismos para los efectos nociceptivos de la leche materna. La lactancia se asocia con una disminución de los cambios de la frecuencia cardíaca, la duración del llanto y se percibe una mejora en los resultados de las escalas.

Succión no nutritiva

Esta técnica se recomienda cuando los procedimientos que se van a realizar son de intensidad leve o moderada. Con esta técnica se manifiesta que reduce las expresiones faciales de dolor y hay menor porcentaje de llanto. Provoca un aumento de las endorfinas endógenas que modulan el procesamiento de la nocicepción. Se evidencia la correlación al ligar la succión con la sacarosa. También se le asigna un aumento de la insulina plasmática (también tiene efectos analgésicos). Se aconseja su utilización por vía oral unos minutos antes del procedimiento, muy útil en sencillas técnicas como punciones venosas o capilares.

Sacarosa

Es de gran utilidad en los procedimientos puntuales de dolor leve y moderado. Se ha demostrado un método seguro y efectivo y se cree que actúa en a través de los receptores opioides endógenos.

La sacarosa debe de ser suministrada 1-2 minutos antes del procedimiento doloroso; su efectividad se ve aumentada en combinación con otros métodos no farmacológicos, como la succión. No existe un acuerdo en la dosis adecuada pero parece ser más eficaz en dosis repetidas que en dosis única (Ver tabla 2 anexo).

Lo aconsejable es utilizarlo sólo en situaciones para calmar el dolor evitando así su uso abusivo ante cualquier otra situación⁽²¹⁾.

Musicoterapia y contacto

Otra posible medida a tener en cuenta es la aplicación de música mientras se realiza el procedimiento invasivo; es un método poco estudiado para estos procedimientos (más estudiado en materia de estrés o ciertas patologías como el cáncer).

La música junto con el contacto demuestra que disminuye la respuesta al dolor ya que aumenta los niveles de beta-endorfinas.

La música debe de ser simple, lenta y con un ritmo regular y placentero.

Hay un estudio (según C Caprilli S, Anastasi F) que somete a estudio neonatos que se someten a venopunción con y sin música y el resultado es que la angustia y la intensidad del dolor fue significativamente menor antes, durante y después del análisis de sangre en el grupo de los niños que estuvieron en presencia de los músicos en comparación con los que no recibieron ninguna técnica⁽²²⁾.

Estimulación sensorial

Se basa en suministrar un masaje con un aceite de olor atrayente (estimulando así la olfatoria) en la cara y espalda a la vez que se le habla con delicadez (estimulación auditiva).

Otro tipo de intervención no farmacológica es la estimulación competitiva cuya finalidad es dar pequeños roces o golpes en una extremidad antes del procedimiento doloroso en la extremidad contralateral.

4.6. Influencia de la farmacocinética y farmacodinamia en el recién nacido

Durante las últimas décadas la farmacología clínica del adulto tuvo un gran crecimiento y avance para el conjunto sus ramas médicas, suceso que no se ha constatado en la farmacología pediátrica. Se producen una serie de etapas cuando un medicamento pasa al organismo, dichas etapas forman un proceso denominado ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que se desarrolla en función de variables fisiológicas y bioquímicas (ver tabla 4 anexo).

Desde las primeras horas de vida se originan varios cambios tanto anatómicos, fisiológicos y bioquímicos que influyen en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que concierne a la acción de las drogas y su distribución. En la etapa neonatal es donde estas modificaciones son máximas con numerosos cambios y necesidades que subordinan el comportamiento de las drogas. Conocer todos estos cambios proporciona un considerable triunfo en la terapia farmacológica ya que el desconocimiento ha llevado a numerosos fracasos terapéuticos⁽²³⁾.

La farmacocinética incorpora el significado de términos tales como el *volumen aparente de distribución* de una droga que aparece a la hora de conectar la dosis de un fármaco suministrado con la concentración plasmática obtenida. Otro término es el *aclaramiento* permite cuantificar la capacidad de un órgano u órganos para eliminar el fármaco. El aclaramiento renal revela la porción que liquidan los riñones por unidad de tiempo. El aclaramiento total es el conjunto de todas las posibles formas de aclaramiento que intervienen sobre un fármaco (como el renal o pulmonar). El aclaramiento de un fármaco se ve influido por de la entereza del flujo sanguíneo y de la capacidad funcional de los órganos que participan en la expulsión del mismo. Otro término es el *tiempo medio de excreción* que se define como el tiempo necesario para excretar del cuerpo la mitad de un medicamento. Otro término a considerar es la *biodisponibilidad* que es la proporción de una dosis administrada de fármaco inalterado que llega al flujo sanguíneo (circulación sistémica)⁽²⁴⁾.

La incidencia de errores en la medicación en el área pediátrica es mucho mayor que la que se produce en la población adulta y es mayor en unidades especiales como la de neonatología, donde se utilizan fármacos de bajo índice terapéutico (tiroxina, digoxina, fenobarbital... etc.).

Influencia en la absorción de fármacos

La vía de administración de un fármaco condiciona su absorción; en pediatría la mayoría de los medicamentos se suministran por vía oral siempre que sea posible por lo que es fundamental conocer las diferentes características y cambios que se originan en la absorción de los fármacos por esta vía. Entre ellos podemos destacar:

Cambios en el pH intraluminal gástrico

Generalmente los recién nacidos tras el nacimiento tienen aclorhidria relativa entorno un pH 6-7 seguramente generado por la deglución de líquido amniótico y a la falta de desarrollo del mecanismo de secreción ácida. En la etapa postnatal varían las concentraciones de acidez durante los primeros diez días, la secreción de ácido gástrico se sucede con más tardanza, adquiriendo la concentración máxima tras cuatro días del nacimiento. Este factor es imprescindible tenerlo en consideración ya que algunos fármacos se alteran ambientes de pH bajo. La aclorhidria relativa puede favorecer la biodisponibilidad de fármacos ácidos, como penicilina, cefalexina y eritromicina. A la edad de 3 años, el pH gástrico y la producción es similar al de los adultos⁽²⁵⁾.

Vaciamiento gástrico

Los fármacos suministrados por vía oral se captan en el intestino delgado; de esta manera la velocidad del vaciamiento gástrico contribuye en el nivel de absorción del medicamento. En estas edades la motilidad y el vaciamiento gástrico son irregulares y no se puede predecir pero suele oscilar entre las 6-8 horas (lento). Esto implica una absorción de medicamentos más lenta; a menor edad se precisa más tiempo para conseguir los niveles plasmáticos. No alcanza los valores normales del adulto hasta los 6-8 meses de edad.

Por otro lado, el vaciamiento gástrico de líquidos claros es más rápido que la leche o los sólidos, esto nos indica que la forma más adecuada para administrar medicación oral es en solución acuosa.

La motilidad intestinal cambia a lo largo que el recién nacido se va desarrollando y de que haya o no de alimentos. Los nacidos a término tienen contracciones duodenales con un intervalo semejante al adulto en ayunas, no obstante es menor la cifra de contracciones. La relajación del estómago es un estímulo necesario para que se produzca el vaciamiento gástrico, colaborando también la acidez local.

Una de las causas de baja disponibilidad de los medicamentos es la permanencia insuficiente de los medicamentos en el aparato digestivo debido a alguna enfermedad gastrointestinal que aumenta la peristalsis. También si el medicamento no se disuelve con facilidad puede ser escaso el tiempo que está en el organismo para que se realice la absorción⁽²⁵⁾.

Velocidad de absorción

La velocidad es más veloz si el fármaco se presenta en estado líquido por lo que en pediatría se suele preferir esta forma.

Cambios en la función biliar y actividad enzimática

En el RN se percibe una inmadurez en la función biliar, con insuficiente secreción de ácidos biliares y en consecuencia un cambio de la absorción de fármacos liposolubles. Debido a ello y a la menor de la alfa-amilasa intestinal se producirá una disminución de biodisponibilidad de fármacos que requieren de la hidrólisis intraluminal antes de absorberse (clindamicina o palmitato de cloranfenicol).

Colonización bacteriana del tubo digestivo

La flora intestinal tiene la capacidad de metabolizar ciertos medicamentos y por consiguiente terciar en su biodisponibilidad. En el recién nacido a término predominan las especies bacilares (*Lactobacillus bifidus*) si es alimentado con lactancia materna, en cambio, si es alimentación artificial el tubo digestivo es colonizado por bacterias anaeróbicas y el *Lactobacillus acidophilus*. La primera eliminación intestinal denominada meconio está formada por *estafilococos*, *enterococos*, *streptococcus viridans* y otras especies coliformes. La función metabólica total de la flora bacteriana logra los niveles metabólicos del adulto a los 4 años. Varios medicamentos son metabolizados por la flora bacteriana; un ejemplo es la digoxina (los lactantes tienen dificultades para metabolizarla por la inmadurez de la flora intestinal)⁽²⁶⁾.

La vía normalmente de elección para la administración de fármacos para el dolor es la vía oral pero también se utilizan otras vías de administración.

La administración por vía rectal es de potencial importancia cuando el neonato no puede ingerir el fármaco por vía oral (náuseas, vómitos o convulsiones) y el acceso venoso es dificultoso o no está justificado. Hay que tener en cuenta que la superficie rectal está muy vascularizada y que no se puede asegurar la dosis de medicamento que logra llegar a la circulación sistémica. La absorción se realiza a través de los vasos hemorroidales superiores, medios o inferiores que drenan en la vena mesentérica inferior al sistema porta por lo que pasa directamente a circulación sanguínea sin estar influenciado por el metabolismo hepático. El inconveniente es que en ocasiones puede haber diarreas que dificulten la utilización de esta vía de administración y la presencia de interacciones de materia fecal con el fármaco que impide el contacto con la mucosa intestinal produciendo una absorción irregular. Un ejemplo es que la atropina y el midazolam son más efectivos cuando se administran de forma rectal que por vía intramuscular. Esta vía es muy útil en el tratamiento de urgencia de las crisis epilépticas o convulsiones febriles⁽²⁶⁾.

En la administración por vía intramuscular la absorción se ve influenciada por la vascularidad de la región. Es en general variable y pobre debido a la poca masa muscular y al flujo sanguíneo bajo. Las drogas para administración intramuscular deben ser hidrosolubles a pH fisiológico

con la finalidad que no se produzca la precipitación del fármaco en el lugar de inyección y liposolubles para facilitar la expansión a través de los capilares. En zonas donde la región está bien vascularizada prontamente se consiguen concentraciones semejantes a la administración endovenosa. Si el fármaco que se va administrar se presenta disolución oleosa este llegará al sistema circulatorio más lentamente por lo que es útil en situaciones que requieran mantener el efecto durante más tiempo. Algunos antibióticos como la penicilina o la clindamicina cuando se administran por vía intramuscular, tienen la peculiaridad de absorberse más eficazmente en los neonatos y en los lactantes que en los niños de mayor edad y los adultos. No es aconsejable utilizar esta vía de forma sistemática ya que es dolorosa.

La vía de administración tópica se maneja frecuentemente en el área de la pediatría. La piel es un órgano importante para la absorción de fármacos. La absorción es directamente proporcional al nivel de hidratación y a la zona expuesta de la superficie cutánea, sin embargo es inverso a la densidad de la capa córnea de la piel. La biodisponibilidad de los fármacos que se administran por esta vía es mayor en un lactante que en un adulto. Para ciertas enfermedades dermatológicas, la vía de administración tópica es fácil y rápida para lograr el efecto deseado. Un ejemplo es la administración de corticoides por vía tópica tiene mayores concentraciones en la circulación sistémica que en los adultos. Si la integridad de los tegumentos está comprometida (piel desnuda, quemada o inflamada) la absorción percutánea de compuestos se ve aumentada⁽²⁷⁾.

La vía de administración inhalada es una vía que posee un acceso a la circulación general veloz puesto que los alveolos presentan una elevada superficie de absorción y una elevada vascularización. Este atributo hace que sea útil para lograr un efecto local inminente en vías aéreas. Los fármacos en esta vía generan un efecto local y es práctico para paliar enfermedades respiratorias (asma, rinitis); un dato importante a considerar es conocer los niveles de absorción para determinar las posibles complicaciones y efectos adversos.

Existen más vías de administración en las cuales el impacto que produce es localizado (vía ótica o nasal). Estas vías son muy útiles y eficaces en tratamientos de personas alérgicas.

Distribución

Una vez que el fármaco se absorbe y pasa a la circulación sanguínea, una parte se liga a proteínas y el resto circula de forma libre que es la que se considera activa y la que entra al lugar de acción donde se producirá el efecto farmacológico deseado (farmacodinamia).

Los fármacos que se caracterizan por ser ácidos débiles habitualmente se fusiona a la albúmina, ácidos grasos y a la bilirrubina. En cambio si se trata de fármacos básicos se juntan a la α -1-glucoproteína ácida y en menor proporción a las lipoproteínas.

El volumen de distribución de un fármaco (Vd) no es un volumen fisiológico verdadero, no obstante es un parámetro farmacocinético valioso que proporciona conocer la proporción total de medicamento que posee el cuerpo en relación con su concentración sanguínea. Conociendo el Vd de

un fármaco se puede calcular la dosis óptima para obtener una concentración sanguínea deseada.

Durante el proceso de distribución los diferentes cambios en la composición corporal varían los espacios en los que el fármaco puede ser distribuido. Estas modificaciones producen cambios que son debido a:

- *Volumen corporal en agua:* La porción de agua corporal total es elevada en el recién nacido y va disminuyendo a medida que transcurren los días, asimismo se produce un incremento de la proporción de grasa corporal. La desigualdad entre el volumen de distribución de lactantes y niños se deben a las modificaciones que se desarrollan en las dimensiones de los diferentes compartimientos y en la repartición del agua. El porcentaje de agua corporal total es del 87% del peso corporal en el RN pretérmino, del 77% en el RN a término. Esto determina un mayor volumen de distribución para antibióticos del tipo aminoglucósido en niños (comparados con adultos)⁽²⁷⁾.
- *Concentración de proteínas plasmáticas:* El recién nacido tiene una densidad total de proteínas disminuidas, con una menor concentración de alfa-1-glucoproteína y lipoproteínas, igualmente también hay diferencias cualitativas en la composición de las proteínas, por la continuidad de la albúmina fetal con una menor afinidad; de esta manera una mayor proporción de droga libre que tenderá a desplazarse a nivel tisular. Las proteínas plasmáticas se igualan a los valores adultos hacia los 10-12 meses de edad.

Algunas situaciones patológicas pueden alterar la unión a proteínas aumentando la porción libre de los fármacos. Tras el nacimiento las elevadas proporciones de bilirrubina libre pueden disputar junto con los fármacos ácidos por los transportadores proteicos.

- *Permeabilidad de las membranas:* La barrera hematoencefálica, se verifica más penetrable en neonatos que en niños de mayor edad, lo que ocasiona un espacio adicional para repartirse. El aumento del volumen acuoso examinado en la edad pediátrica modifica la actuación de los fármacos solubles en agua. Un antibiótico hidrosoluble como la gentamicina se compartimenta copiosamente en el agua corporal, por consiguiente en neonatos se contemplan concentraciones más bajas que en niños mayores. En algunas situaciones como la sepsis que varía el balance hídrico por lo que aumenta la variabilidad de la concentración máxima alcanzada para los aminoglucósidos que es la razón por la que se monitorea en pediatría.

Metabolismo

Para que los fármacos puedan ser eliminados por el organismo tienen que ser transformados en compuestos polares e hidrosolubles denominados metabolitos lo que permite su eliminación a través del riñón, pulmones o bilis. La mayoría de ellos se eliminan gracias a las biotransformaciones que se elaboran en el hígado, por lo que es esencial saber el grado de maduración hepática y comprender el metabolismo hepático de un fármaco. En el recién nacido

determinadas enzimas como la oxidasa dependiente del citocromo P450 (función mixta) y las enzimas de conjugación se encuentran entre un 50-70% más reducidas en comparación con los adultos; la síntesis de glucurónido no adquiere los valores del adulto hasta los 3-4 años de edad. Esto quiere decir que la capacidad de los neonatos para metabolizar los fármacos está disminuida con depuraciones más lentas y las vidas medias prolongadas de eliminación en el cuerpo (ver anexo tabla 5).

Las reacciones de metabolización pueden dividirse en dos grupos: reacciones de fase I y reacciones sintéticas, de conjugación o de Fase II.

La Fase I engloba las reacciones de oxidación-reducción, hidrólisis e hidroxilación. Estas reacciones producen metabolitos con menor función o pasivos. La oxidación-reducción depende del sistema enzimático del citocromo P-450 y de la NADPH-reductasa; las cuales están disminuidas en el feto y en el neonato. La hidrólisis depende de las deaminasas hepáticas o de las esterasas plasmáticas, que también están reducidas y son el origen de las manifestaciones de apneas por emplear anestésicos locales en la madre durante el trascurso del parto.

La Fase II produce un metabolito inactivo mediante reacciones catalizadas por enzimas microsomales hepáticos dando lugar a reacciones de glucoronización, acetilación, sulfonjugación y conjugación con aminoácidos. La glucoronización está muy reducida en el neonato y no llega las cifras adultas hasta los 24-34 meses, en consecuencia los medicamentos que requieran este curso tienden a almacenarse en el organismo (cloranfenicol que puede provocar síndrome de niño gris). La acetilación es un proceso más paulatino en los RN que en los adultos. La sulfatación es la única actividad enzimática madura en el RN⁽²⁸⁾.

Excreción

La eliminación de fármacos es un factor muy importante. Los fármacos son excretados del cuerpo en forma intacta (porción libre) o como metabolitos activos o inactivos. Los fármacos se eliminan esencialmente por vía renal. El filtrado glomerular consigue las cifras del adulto alrededor de los 6 meses de vida, y la actividad tubular los obtiene a los 12 meses. El índice de filtración glomerular (IFG) se calcula en base al área de superficie corporal: en recién nacido a término simboliza entre el 30-40% de las cifras para el adulto; la actividad progresa durante los primeros 7 días de vida, mientras el IFG y el flujo plasmático renal asciende a un 50% y obtiene los valores del adulto entorno a los 6-12 meses. Debido a ello los fármacos que se eliminan fundamentalmente por esta vía renal muestran una vida media muy duradera en el RN (furosemida, aminoglucósidos y vancomicina). Es preciso realizar un monitoreo de los medicamentos que se eliminan por la vía renal para así eludir las intoxicaciones y tratamientos fallidos⁽²⁸⁾.

4.7. Métodos de dosificación y reacciones adversas

Para prescribir tratamientos en la edad pediátrica es preciso tener competencias de la farmacocinética y farmacodinamia ya que el organismo del niño está en un incesante de-

sarrollo y maduración y puede afectar a la seguridad y al tratamiento eficaz. En consecuencia no se dosifica como el adulto según peso sino que precisa del análisis de la relación entre dosis, concentración y efecto.

Una selección correcta de la dosis se consigue mediante la farmacoterapia, un método frecuente es subdividir la población pediátrica en categorías (neonatal, preescolar, escolar...) y usar la dosis adecuada según el rango de edad. Hay que tener en cuenta que puede haber alteraciones en función de la masa corporal y de la composición de agua y grasa del organismo,

Normalmente se emplea más la dosificación por el peso, aunque sea menos preciso, conservando el cálculo según la superficie corporal para los medicamentos de ajustado margen terapéutico o más peligrosos.

Además de la inexactitud observada por los cambios farmacocinéticos en la población pediátrica, la patología que pueda desarrollar el neonato influye y se produce un mayor riesgo de no acertar con la dosis adecuada⁽²⁵⁾.

- *Shock séptico*: debido al elevado uso de fluidos durante esta situación se obtiene un aumento del volumen de distribución para los fármacos hidrosolubles. También se produce un fenómeno denominado Augmented Renal Clearance (aumento en el aclaramiento de medicamentos en la etapa hiperdinámica de la sepsis).
- *Cáncer*: en ciertos medicamentos se contemplan aclaramientos más veloces y volúmenes de distribución más amplios.
- *Fibrosis quística*: en esta patología se detallan volúmenes de distribución cuantiosos y aclaramientos incrementados en muchos fármacos.
- *Insuficiencia renal*: en aquellos fármacos que tengan aclaramiento renal importante hay que tener en cuenta su acumulación y por tanto la necesidad de ajustar dosis⁽³⁾.

El monitoreo de fármacos es una técnica muy utilizada que consiste en medir las concentraciones de medicamentos con la finalidad de optimizar la farmacoterapia promoviendo así la máxima eficacia terapéutica y minimizando las posibles reacciones adversas y singularizando el tratamiento. Por las características particulares de la pediatría es aconsejable el uso de monitoreo para determinados medicamentos, puede ser un sistema valioso para disminuir la variabilidad en situaciones clínicas concretas.

Las reacciones adversas a un medicamento (RAM) se definen según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento producida con dosis aplicadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas⁽²⁹⁾.

Los diferentes modelos de reacciones adversas a medicamentos se clasifican en:

- *Reacción adversa tipos A*: es la que se resulta con más asiduidad, se caracterizan por que son dependientes de

la dosis, disminuyendo la dosis se logra la ausencia del efecto. Lo más frecuente es que se produzca desmesurado efecto del fármaco. Se suele percibir en fármacos que no tienen un amplio margen terapéutico. Son reacciones predecibles y que tener una mortalidad baja.

- **Reacción tipo B:** estas reacciones ocurren con menos frecuencia y se caracteriza por presentar una mortalidad elevada. No son reacciones dosis dependientes y el tratamiento consiste en dejar de administrar el fármaco. Son producidas por reacciones alérgicas (inmunológicos) y farmacogenéticos.
- **Reacción tipo C:** estas reacciones son previsible y conocidas ya que suelen aparecer cuando se administra un fármaco durante un tiempo prolongado (por ejemplo la farmacodependencia).
- **Reacción tipo D:** se producen tiempo después de la interrupción del fármaco (teratogénesis, carcinogénesis) y son reacciones poco frecuentes.
- **Reacción tipo E:** estas reacciones aparecen cuando se produce una supresión brusca del fármaco (por ejemplo las crisis comiciales tras la interrupción de antiepilépticos o la angina tras dejar de administrar betabloqueantes).
- **Reacción tipo F:** estas reacciones no son producidas por los fármacos si no por impurezas, excipientes o contaminantes⁽²⁹⁾.

Siempre que se administre un fármaco hay que tener en cuenta que pueda producirse una reacción adversa por esa razón en la medida de lo posible hay que evitar estas situaciones. Siempre que se detecten estas reacciones hay que informar para su conocimiento y análisis.

4.8. Manejo del dolor neonatal. Tratamiento farmacológico

Durante muchas décadas los neonatos no eran tratados adecuadamente por la complejidad de la evaluación, la carencia de práctica de los profesionales, el recelo a los efectos secundarios de los fármacos y la tradicional suposición de que no existe dolor en el neonato. En las unidades en las cuales se presta cuidados al neonato apremia el establecimiento de un protocolo que aúne pautas para la prevención y el control del dolor. El tratamiento comprende además de la terapia farmacológica la no farmacológica (vista con anterioridad).

Esta edad son unos pacientes muy indefensos y es importante determinar un tratamiento apropiado para paliar el dolor que se produce en determinados procedimientos ofreciendo el mayor grado de eficacia y menor riesgo. Los neonatos hospitalizados en este servicio lo están por la existencia de diversas patologías de varias etiologías, recibiendo por parte del personal médico y de enfermería manipulaciones y procedimientos que pueden causar dolor, estrés y alteración en la vigilia. Por todo ello es importante y esencial el tratamiento farmacológico en aquellas situaciones que se requieran y cuando la terapia farmacológica no es suficiente. El tratamiento farmacológico se puede seleccionar teniendo en cuenta la escala analgésica de la OMS⁽³⁰⁾.

1. **Dolor leve:** no opioide más adyuvante.
2. **Dolor moderado:** opioide menor más no opioide más adyuvante.
3. **Dolor severo:** opioides mayores más no opioide más adyuvante.

Los fármacos no opioides engloba los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y paracetamol. Los fármacos coadyuvantes incluyen anestésicos, benzodiacepinas y barbitúricos.

Paracetamol

Este fármaco se utiliza para tratamientos para el dolor leve pero combinándolo juntos con AINES o codeína puede ser eficaz para dolores moderados o intensos. La ventaja de este fármaco es que es seguro. Su mecanismo de acción actúa inhibiendo la ciclooxigenasa-3. Tiene efecto analgésico y antitérmico. Su absorción por vía oral tiene una biodisponibilidad del 75-80% y el vaciado gástrico influye en su rapidez. Se reparte en el organismo sin necesidad de unirse a proteínas y su mayor parte se metaboliza en el hígado.

Tiene una semivida de 2-2,5 horas en el adulto pero en el recién nacido aumenta. Generalmente se administra por vía oral o intravenosa siendo poca eficaz por la vía rectal (lenta y menor eficacia). En la siguiente tabla se detalla la dosis pertinente en función de la edad del recién nacido.

Tabla 1. Dosis de paracetamol según edad del recién nacido (Tomada de Henneberg y Nilson 2017).

Dosis de paracetamol (mg/kg)						
Edad	Dosis inicial oral	Dosis inicial rectal	Mantenimiento oral y rectal	Intervalo (h)	Duración a dosis máxima	Dosis diaria máxima
28-32 semanas	20	20	15	12	48	35
32-36 semanas	20	30	20	8	48	60
0-3 meses	20	30	20	8	48	60

El paracetamol tiene una incidencia de reacciones adversas muy baja pero se ve aumentado en casos de fiebre, deshidratación o patología hepática. Las reacciones adversas más graves son hepatotoxicidad y leucopenia (los niños son menos susceptibles a la hepatotoxicidad y suele ocurrir cuando la dosis supera los 150 mg/kg)⁽³¹⁾.

Antiinflamatorios no esteroideos

Normalmente se emplean para tratar el dolor leve o moderado, o asistiendo a analgésicos como los opioides para poder bajar la dosis de los opioides. Los AINES tienen un techo analgésico bajo. Son eficaces en dolores moderados (postoperatorios, cólicos...). Tienen efecto antiinflamatorio, analgésico y antitérmico. Algunos de los fármacos que se engloban en este grupo tienen efecto antiagregantes y uricosúrica. El fármaco más utilizado dentro de este grupo es el ibuprofeno.

El mecanismo de acción del ibuprofeno es inhibir de forma reversible las dos ciclooxigenasas (COX 1 Y COX 2)

que son las encargadas de catalizar la producción de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La disminución de la síntesis de las prostaglandinas conlleva a una vasoconstricción y analgesia.

El ibuprofeno deriva del ácido propiónico cuya biodisponibilidad por vía oral es del 80% alcanzando su nivel máximo tras 1-2 horas. Debe de ser utilizado con cautela ya que casi su totalidad se une a las proteínas plasmáticas. Su excreción es a través de la orina. El efecto adverso más común son las reacciones gastrointestinales (pirosis, dispepsia, diarrea, gastritis...) y para eludirlos es importante no administrarlos en ayunas. Se recomienda evitar los AINES a menores de 6 meses por los posibles efectos gastrointestinales y renales⁽³¹⁾.

El ácido acetilsalicílico tiene un uso muy limitado ya que se asocia al Síndrome de Reye (encefalopatía aguda con daño hepático).

Los AINES combinados con otros analgésicos tienen un uso muy elevado. Cuando se asocia a opioides tiene la peculiaridad de poder reducir la dosis de opioides junto con sus reacciones adversas. Su efecto analgésico es sinérgico con el del paracetamol.

Los riesgos que se asumen al administrar estos fármacos en las ucis neonatales es elevado por lo que se suele emplear otros fármacos.

Anestésicos locales

Estos fármacos bloquean la entrada de sodio a la célula en respuesta a la despolarización neuronal, de manera que

disminuye la propagación de los potenciales de acción. Su aplicación tópica tiene efecto sobre las terminaciones nerviosas sensitivas lo que reduce el estímulo doloroso. Otra vía de aplicación es la espinal (intradural o epidural), es habitual ligado a opioides. Su principal efecto adverso es la toxicidad del SNC (entumecimiento perioral y lingual, aturdimiento, acúfenos, inquietud, verborrea...) que puede producir su depresión (coma, paro respiratorio...), hipotensión e cardiotoxicidad. Predomina el uso de lidocaína, tetraciclina y benzocaína (ver tabla 2).

La más utilizada es la EMLA que está compuesta por lidocaína y prilocaína al 2,5%. Se aplica una cantidad 0,5-2 gramos produciendo su efecto a los 45-50 minutos. Se emplea como mediad analgésica para el procedimiento de venopunción, heridas no muy profundas y extracciones de sangre⁽³²⁾.

Anestésicos generales

Ketamina

Anestésico disociativo derivado de la fenciclidina que actúa como antagonista de los receptores MDA del glutamato y se comporta como anestésico de corta duración. Genera pérdida de conciencia, inmovilidad, amnesia y analgesia. Se utiliza como inductor endovenoso (produce menos delirio en niños que en adulto) y su principal ventaja es que es de rápida acción (menos de un minuto) y de poca duración (10-15 minutos).

Su dosis varía desde 0,5-2 mg/kg. Es poco frecuente que presente efectos adversos en niños pero se puede detec-

Tabla 2. principales anestésicos locales (Tomada de Hurlé 2015).

Anestésico	Concentración eficaz y preparado (%)	Aplicación clínica	Comienzo (min)	Duración (min)
Benzocaína	Crema 3 Gel 5-20 Solución 5 Aerosol 20	Piel, mucosas Piel, mucosas, odontología Piel, mucosas Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología	Lento	Prolongada
Lidocaína	Solución 2'5-5 Crema 2 Gel 2 Pomada 5 Aerosol 10-15 Parche transdérmico 2 Parche transoral Zingo: preparado para administración intradermal sin aguja.	Otorrinolaringología, odontología, obstetricia. Piel, mucosas Urología Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia, proctología Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, obstetricia. Dolor crónico superficial Anestesia mucosa oral Analgésia superficial precanulación de vías	2-5	15-30
EMLA®: Lidocaína 2'5 + Prilocaína 2'5	Crema 2'5	Piel, mucosas	30-120 (tiempo de oclusión)	120 (duración tras retirada)
Tetracaína	Solución 1 Crema 0'5-1 Pomada 0'75 Gel 4	Piel, mucosas, odontología, otorrinolaringología, broncoscopias, esofagoscopias, gastroscopias, proctología Piel, mucosas, proctología Urología Urología	3-10	30-60

tar ensoñaciones o alteraciones psicológicas. Su uso está acotado a procedimientos altamente invasivos. Requiere monitorización.

Propofol

Es un anestésico que provoca la apertura de los canales de cloro interaccionando con los receptores GABA-A lo que produce el efecto de anestesia. El inicio y su acción es corta y rápido por lo que se emplea para la inducción y es muy útil en procedimientos quirúrgicos y exploraciones dolorosas cortas.

Su empleo puede ocasionar disminución de la frecuencia cardíaca e hipotensión por reducción de las resistencias periféricas. Al producir bradicardia y depresión respiratoria es imprescindible su monitorización. El efecto secundario más importante es dolor en el lugar de inyección (riesgo de tromboflebitis)⁽³³⁾.

Benzodiazepinas

Son los sedantes más utilizados en las unidades de neonatología. Son apropiados como tratamiento complementario junto con los analgésicos primarios. Son muy eficaces en dolores neuropáticos que no responden bien al tratamiento con opioides.

Son moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A del canal del cloro originando sedación, miorelajación así como efecto ansiolítico y anticonvulsante.

La depresión y la apnea son los efectos secundarios más frecuentes que dependen de la sobredosis y de la rapidez de infusión. Puede ser revertido con flumazenilo. La depresión del sistema nervioso central; somnolencia, mareo o vértigo son las reacciones adversas más habituales. En prematuros hay que vigilar la hipotensión, bradicardia y mioclonías. Los más utilizados son Midazolam, Lorazepam y Diazepam⁽³³⁾.

Midazolam

Es muy utilizado sobre todo como premedicación antes de una intervención quirúrgica o en niños sometidos a ventilación mecánica. Su acción principal es en convulsiones refractarias y estatus epiléptico. Es de acción breve y rauda. Su impacto se conserva alrededor de 2-6 horas. Se metaboliza vía hepática y urinaria.

Su empleo no se haya libre de peligros, ya que puede generar hipotensión o depresión respiratoria. También hay que tener en cuenta que en bolos endovenosos puede producir mioclonías en prematuros.

Lorazepam

Es una benzodiazepina de acción corta (2-3 minutos) que se emplea en convulsiones y estatus epiléptico. Atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que su duración es de 3-24 horas. La vida media del lorazepam ronda las 40 horas. Su metabolización es hepática y eliminación urinaria.

Diazepam

Es una benzodiazepina de acción larga. Se puede usar en neonatos sometidos a ventilación mecánica y a procesos invasivos. La dosis de administración es de 0,04-0,2 mg/kg cada 4-8 horas intravenoso. Debido a que presenta múltiples interacciones con diversos fármacos se recomienda no mezclarlo con otros fármacos⁽³⁴⁾.

Barbitúricos

El más utilizado es el fenobarbital que es de acción prolongada y con dosis bajas actúa como modulador alostérico positivo del receptor GABA-A y como agonista a dosis altas. Posee efecto sedante, hipnótico y anticonvulsivo. Por vía oral su efecto máximo ocurre entre 1-6 horas tras su administración y por vía venosa a los 30 minutos. Su vida media es de 100-120 horas en el recién nacido. Su excreción es urinaria. Como fármaco coadyuvante está indicado como antiepiléptico de primera línea en convulsiones neonatales⁽³⁴⁾.

Opioides

Son analgésicos muy potentes que ejercen su acción a través de los receptores opioides ubicados en el SNC (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), SNP. Estos fármacos ejercen su acción a nivel de las vías aferentes de la transmisión dolorosa y en las vías eferentes a nivel del sistema límbico eliminando la percepción del dolor.

Es importante distinguir las diferencias farmacocinéticas entre los niños y los adultos: velocidad de acción incrementada de los fármacos, un efecto más cuantioso y un nivel de tolerancia mínimo. Estas propiedades son más susceptibles de ocurrir en RN inmaduros y con edad inferior a menores de tres meses, a partir de esa edad las diferencias farmacocinéticas son limitadas.

Los neonatos a los que se les administra opioides no están libres de padecer efectos adversos: depresión respiratoria, sedación, convulsiones, náuseas y vómitos, retención urinaria, disminución de la motilidad intestinal. Para disminuirlos debemos recurrir a la asociación de otros fármacos. Es importante una monitorización apropiada, supervisando los posibles efectos adversos que puedan presentarse; sobre el sistema respiratorio y cardiovascular.

El riesgo de efectos adversos depende de la vía por la que se suministren los opioides de la dosis que se prescriba y la posibilidad de que se administre ligados a otros fármacos que pueden deprimir el SNC. Es posible Se puede administrar en forma de bolos o infusión ininterrumpida y para evitar los efectos adversos se sugiere su administración lenta.

El tratamiento prolongado con opioides puede provocar tolerancia a estos, lo que produce la obligación de incrementar la dosis de forma paulatina y retirar estos fármacos de forma progresiva para eludir un síndrome de abstinencia. Para revertir el efecto de los opiáceos se utiliza la Naloxona.

Morfina

Es el opioide más utilizado para la analgesia en neonatos. Alcanza el efecto máximo a los minutos y su tiempo medio de acción son minutos. Se metaboliza en el hígado. Los principales efectos adversos son hipotensión arterial.

Fentanilo

Es un analgésico mucho más potente que la morfina añade a su mayor potencia analgésica un inicio de acción casi inmediato y una menor duración de su efecto. Menos riesgo de hipotensión y broncoespasmo que la morfina. En el momento de retirar el fármaco hay que hacerlo de forma gradual y no de forma súbita para evitar el síndrome de abstinencia.

Remifentanilo

Es un opioide de acción ultracorta. Diversos estudios indican que es efectivo y seguro. Por sus propiedades se considera un fármaco útil en procedimientos cortos como la intubación endotraqueal. La administración prolongada puede producir tolerancia, los neonatos expuestos a dosis continuas durante al menos 5 días tiene un riesgo elevado de mostrar los síntomas del síndrome de abstinencia⁽³⁴⁾.

5. CONCLUSIÓN

Las ideas preestablecidas sobre la inexistencia de dolor en los recién nacidos han sido las causantes durante años del tratamiento insuficiente. La evolución en la atención y control del dolor del recién nacido ha aportado a una acentuación de la supervivencia de neonatos expuestos a técnicas dolorosas. Actualmente la ciencia ha ido avanzando y considera y admite que el neonato está capacitado para dolor con las consecuencias negativas que conlleva. En muchas ocasiones el hecho de que los neonatos no puedan verbalizar el dolor ha provocado que sea infravalorado por ello hay que estar pendientes de la interpretación de sus conductas por parte de los profesionales sanitarios (expresión facial, llanto, movimientos corporales) y de las respuestas fisiológicas que se producen (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, sudoración, náuseas, vómitos, disminución de la saturación de oxígeno...). El peligro está que al no medir el dolor pueda impedir tratar al paciente de la manera más adecuada.

En el momento de proceder a realizar una valoración del dolor, una de las herramientas más empleadas entre los profesionales es la expresión o comunicación verbal. La expresión de las características del dolor, favorece el conocimiento del origen, la localización y la gravedad de este. Sin embargo, en los pacientes de estos servicios la verbalización en muchas ocasiones no es factible, de ahí nace la exigencia de tantear otras alternativas para la inspección del dolor. A todo ello hay que sumar la subjetividad del dolor, la falta de experiencia previa, la alteración personal y particular para responder a estímulos similares, además de la subjetividad del personal que valore el dolor.

Por consiguiente es indispensable que la valoración del dolor se oriente desde un punto de vista multidisciplina-

rio, incluyendo tanto a enfermería, auxiliares, médicos y los familiares más próximos que estén en contacto con el neonato.

Hoy en día una de los procedimientos más adecuados y apropiados para la evaluación del dolor es aplicar diversas escalas para medir el dolor en neonatos de término y pretérmino; dichas escalas se basan en la observación de las alteraciones fisiológicas y cambios de comportamiento, a pesar de ser sensibles pero poco específicos (se pueden alterar ante estados de estrés) son métodos de valoración y de dolor seguros y factibles. Las principales escalas utilizadas en la actualidad son: NIPS, PIPP, CRIES, NFCS y Escala Comfort.

Fisiológicamente en el momento de la unión del tálamo y la cortical es crucial para la captación del dolor, ya que la inmensa mayoría de las fibras talámicas hacen sinapsis en la corteza y estas conexiones están bien instauradas en las 25 semanas de embarazo.

Para un correcto tratamiento del dolor hay que saber y conocer los principales técnicas que provocan dolor en los niños ingresados en las UCIs neonatales como pueden ser venopunciones, punción del talón, intubación endotraqueal, aspirado de secreciones...etc. La formación adecuada prepara a los profesionales para ejecutar un régimen terapéutico oportuno y conveniente del dolor.

El progreso en la atención y control del dolor de los neonatos ha ayudado a un incremento de la longevidad de estos expuestos a técnicas dolorosas pero aún sigue siendo fundamental las futuras averiguaciones sobre el control del dolor eficiente y con menor riesgo.

La prevención y el tratamiento del dolor deberían respetarse como un derecho básico de los niños indistintamente de sus efectos a lo largo del tiempo. Por esa razón la sensibilización del personal sanitario frente a técnicas que provoquen dolor es imprescindible. Es aconsejable que el personal que está en contacto con los neonatos sea competente a la hora de reconocer, certificar y saber las diferentes medidas no farmacológicas y farmacológicas para tratar el dolor.

Existen diferentes abordajes no farmacológicos que son fácilmente aplicables por las enfermeras antes de realizar los procedimientos dolorosos. Es necesario reparar en las ventajas del uso de intervenciones no farmacológicas para reducir el dolor en los neonatos enfocando así la humanización de los cuidados. Suelen ser métodos fáciles de administrar y normalmente de bajo coste y sin efectos secundarios por lo que se recomiendan aplicar estas medidas para prevenir el dolor leve o moderado.

Uno de los métodos no farmacológicos es la lactancia materna; es eficiente, básicamente si se emplea de forma paralela a la intervención dolorosa. Dicho procedimiento implica contacto materno por lo que el bebé se beneficia a la vez de dos métodos. El método canguro debe ser empleado antes, durante y después del estímulo doloroso; esta posición favorece que el bebé se coloque en una posición de flexión conservando el contacto piel con piel lo que conlleva a una disminución del dolor. La administración de sacarosa oral es la intervención más usada en

los estudios revisados y consigue buenos resultados en la disminución del dolor sin generar ningún efecto adverso. Su efectividad es máxima a los dos minutos de su aplicación y se ve aumentada en combinación con otros métodos no farmacológicos, como la succión. Actualmente, se encuentran en estudio otros métodos no farmacológicos como la musicoterapia o la estimulación sensorial.

El manejo del dolor debe ser de forma integral e individualizada y se debe seleccionar adecuadamente y tener un uso responsable de los fármacos que se utilizan. Se debe escoger el fármaco que mayor evidencia y seguridad aporte.

Hay que tener en cuenta las diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos en el recién nacido en comparación con el adulto y todos sus parámetros farmacocinéticos para desarrollar las estrategias terapéuticas. Por ellos se debe tener precaución cuando se prescriben fármacos y sobre todo en tratamientos prolongados que puede perjudicar el desarrollo y crecimiento y producir importantes efectos adversos.

Para el dolor leve o moderado utilizaremos fármacos como el paracetamol o los anestésicos locales (crema EMLA) y para el dolor severo los opioides (morfina, fentanilo...). Un adecuado manejo del dolor en los RN se asocia a menor índice de morbimortalidad.

Un aspecto importante es la participación de la familia durante la hospitalización del neonato ya que supone grandes beneficios como mejora del vínculo afectivo y la facilitación de aplicación de métodos como el de madre canguro. Todo el equipo debe involucrar a la familia en el cuidado del bebé.

BIBLIOGRAFÍA

- Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the ISAP Sub-Committee on Taxonomy. *Pain* 2015; 6: 249-52.
- Vygon Value Life. Valencia; 2015 [acceso 11 abril de 2020]. ¿Cuándo se creó la primera unidad de cuidados intensivos neonatales?. Disponible en: <https://blog.vygon.es/primera-unidad-de-cuidados-intensivos-neonatales/>
- Martínez JL. Historia de la Neonatología y desafíos del siglo XXI. *Rev Med Clin Condes*. 2018; 19 (3): 152-157.
- Padilla Muñoz H, Angulo Castellanos E y Gutiérrez Padilla A. Historia de la neonatología en el occidente de México. *RV* 2016; 4: 216-220.
- Del Moral T, Bancalari E. Evolución de la actitud frente al recién nacido prematuro. *Bol Pediatr* 2015; 50 (1): 39-42.
- Vidal M. A., Calderón E., Martínez E., González A., Torres L. Dolor en neonatos. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2015; 12(2): 98-111.
- Dinerstein A, Brundi M. El dolor en el recién nacido prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*, 2018; 17: 97-192.
- Novoa P, José M, Milad A, Marcela, Vivanco G, Guillermo, Fabres B, Jorge, & Ramírez F, Rodrigo. Recomendaciones de organización, características y funcionamiento en Servicios o Unidades de Neonatología. *Revista chilena de pediatría*.2019; 80(2): 168-187.
- Unidades de Neonatología. Estándares y recomendaciones de calidad. Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2015: 145-158.
- Avila-Alvarez A, Carbajal R, Courtois E, Pertega-Diaz S, Kanwaljeet J.S. Anand, Muñoz-García J. Valoración clínica del dolor en unidades de cuidados intensivos neonatales españolas. 2016; 85 (4): 181-188.
- González Fernández C, Fernández Medina I. Revisión bibliográfica en el manejo del dolor neonatal. *ENE. Revista de Enfermería*. 2015; 6 (3): 1-5.
- Gómez Paz M. El dolor en neonatología y práctica profesional. *Fundación de enfermería de Cantabria*. 2016 9 (2): 45-56.
- Narbona López E, Contreras Chova F, García Iglesias F, Miras Baldo MJ. Manejo del dolor en el recién nacido. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2018 (6): 461-469.
- Pabón-Henao T, Fernanda Pineda-Saavedra L, Cañas-Mejía O. Fisiopatología, evaluación y manejo del dolor agudo en pediatría. *Salutem Scientia Spiritus* 2015; 1(2):25-37.
- Zegarra Piérola J. Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Med Per*. 2017; 24 (2) : 105-108.
- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica del O.M.S. *Dolor iatrogénico. Oncología*. 2015; 28 (3): 33-37.
- Díaz Gómez M. Prevención del dolor en el recién nacido. *Intervenciones no farmacológicas. An Pediatr Contin*. 2019; 8 (6):318-21.
- San Martín D, Valenzuela S, Huaiquian J, Luengo L. Dolor del recién nacido expuesto a procedimientos de enfermería en la unidad de neonatología de un hospital clínico chileno. *Enfermería global*. 2017; 48: 1-6.
- Fernández Jonusab S, Funesc S, Galettod S, Herreras S, Juárez C, Lewf A, Scaramuttig MI, Sorairee M, Soto Contih C, Travagliantia M, Valdési M. Manejo del dolor en Neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 5:S180-S194.
- Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Manuel Sánchez López A, Mur Villar A, Fernández Castillo R, García García I. Procedimientos no farmacológicos para disminuir el dolor de los neonatos; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015; 32(6):2496-2507.
- Lemus Varela ML, Sola A, Golombek S, Baquero H, Borbonet D, Davila Aliaga C et al. Consenso sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor y estrés del recién nacido. *RevPanam Salud Pública*. 2015; 36 (5): 348-354.

22. Caprilli S, Anastasi F, Grotto RP, Scollo Abeti M, Messeri A. Interactive music as a treatment for pain and stress in children during venipuncture: a randomized prospective study. *J Dev Behav. Pediatrics* 2017 Oct; 28(5):399-403.
23. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 1: 1-24.
24. Valsecia-Malgor. Farmacocinética y farmacodinamia en pediatría. *Farmacología pediátrica*. 2019; 4: 77-87.
25. Claudio González F. Farmacología del paciente pediátrico. *Rev Med Clin Condes*. 2016; 27(5):652-659.
26. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev. chil. pediatr.* 2018; 79(3): 249-258.
27. Velázquez Armenta Y, Nava Ocampo A. Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños. *Rev mej pediatric*. 2017; 72 (3): 148-153.
28. Pérez Guillé MG, Guillé Pérez A, Larios Mejía C, Camacho Vieyra G, Juárez Olguín H, Lares Asseff I. Las directrices que rigen la terapéutica farmacológica en el recién nacido. *Perinatol Reprod Hum*. 2020; 14: 22-31.
29. Speranza N, Liriana L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev. Méd. Urug.* 2018; 24(3): 161-166.
30. Vidal M, Calderón E, Martínez E, González A, Torres L. Dolor en neonatos. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2015; 12 (2): 98-111.
31. Gómez MC. Estudio Observacional de Procedimientos Médicos Dolorosos Realizados a Infantes Nacidos Prematuros Internados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). *Revista El Dolor* 2015; 61:10- 16.
32. López O, Subramanian P, Rahmat N, Theam LC, Chinn K, Rosli R. The effect of facilitated tucking on procedural pain control among premature babies. *J Clin Nurs* 2015 Jan; 24(1-2):183-191.
33. Shen M, El-Chaar G. Reducing pain from heel lances in neonates following education on oral sucrose. *International journal of clinical pharmacy* 2015;37(3):529-536.
34. Lemus-Varela ML, Sola A, Golombek S, Baquero H, Borbonet D, Davila Aliaga C et al. Consenso sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor y estrés en el recién nacido. *RevPanam Salud Pública*. 2016; 36(5): 348-354.

ANEXOS

Tabla 1. Definiciones, capacidades y tipos de proveedores: niveles de atención neonatal.

Nivel de cuidado	Capacidades	Tipos de proveedores ^a
Nivel I Bien vivero recién nacido	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcionar reanimación neonatal en cada parto. • Evaluar y proporcionar atención postnatal a recién nacidos a término estables. • Estabilizar y brindar atención a los bebés nacidos de 35 a 37 semanas de gestación que permanecen fisiológicamente estables • Estabilizar a los recién nacidos que están enfermos y a los que nacen a <35 semanas de gestación hasta que se transfieran a un nivel más alto de atención. 	Peditras, médicos de familia, enfermeras practicantes y otras enfermeras registradas de práctica avanzada
Nivel II Vivero de cuidados especiales	Capacidades de nivel I más: <ul style="list-style-type: none"> • Brinde atención a los bebés nacidos ≥ 32 semanas de gestación y que pesen ≥ 1500 g que tengan inmadurez fisiológica o que estén moderadamente enfermos con problemas que se espera que se resuelvan rápidamente y no se prevé que necesiten servicios de subespecialidad de manera urgente. • Brindar atención a los bebés convalecientes después de cuidados intensivos. • Proporcione ventilación mecánica por una breve duración (<24 h) o presión positiva continua en las vías respiratorias o ambas • Estabilizar a los bebés nacidos antes de las 32 semanas de gestación y que pesen menos de 1500 g hasta su traslado a un centro de cuidados intensivos neonatales. 	Proveedores de atención médica de nivel I más: Hospitalistas pediátricos, neonatólogos y enfermeras practicantes neonatales.



Nivel de cuidado	Capacidades	Tipos de proveedores ^a
Nivel III UCIN	Capacidades de nivel II más: <ul style="list-style-type: none"> • Proporcionar soporte vital sostenido • Brindar atención integral a los bebés nacidos <32 semanas de gestación y con un peso <1500 gy niños nacidos en todas las edades gestacionales y pesos de nacimiento con enfermedades críticas • Proporcionar acceso rápido y fácilmente disponible a una amplia gama de subespecialistas médicos pediátricos, especialistas en cirugía pediátrica, anestesiólogos pediátricos y oftalmólogos pediátricos. • Proporcionar una gama completa de asistencia respiratoria que puede incluir ventilación convencional y / o de alta frecuencia y óxido nítrico inhalado • Realizar imágenes avanzadas, con interpretación urgente, incluyendo tomografía computarizada, resonancia magnética y ecocardiografía. 	Subespecialistas médicos pediátricos ^b , <i>anestesiólogos pediátricos^b</i> , cirujanos pediátricos y oftalmólogos pediátricos ^b .
Nivel IV UCIN regional	Capacidades de nivel III más: <ul style="list-style-type: none"> • Mantener una gama completa de subespecialistas médicos pediátricos, subespecialistas quirúrgicos pediátricos y anestesiólogos pediátricos en el sitio. • Facilitar el transporte y proporcionar educación de divulgación. 	Proveedores de atención médica de nivel III más: Subespecialistas en cirugía pediátrica

^a Incluye a todos los proveedores con experiencia relevante, capacitación y competencia demostrada.

^b En el sitio o en una institución estrechamente relacionada por acuerdo consultivo previamente acordado.

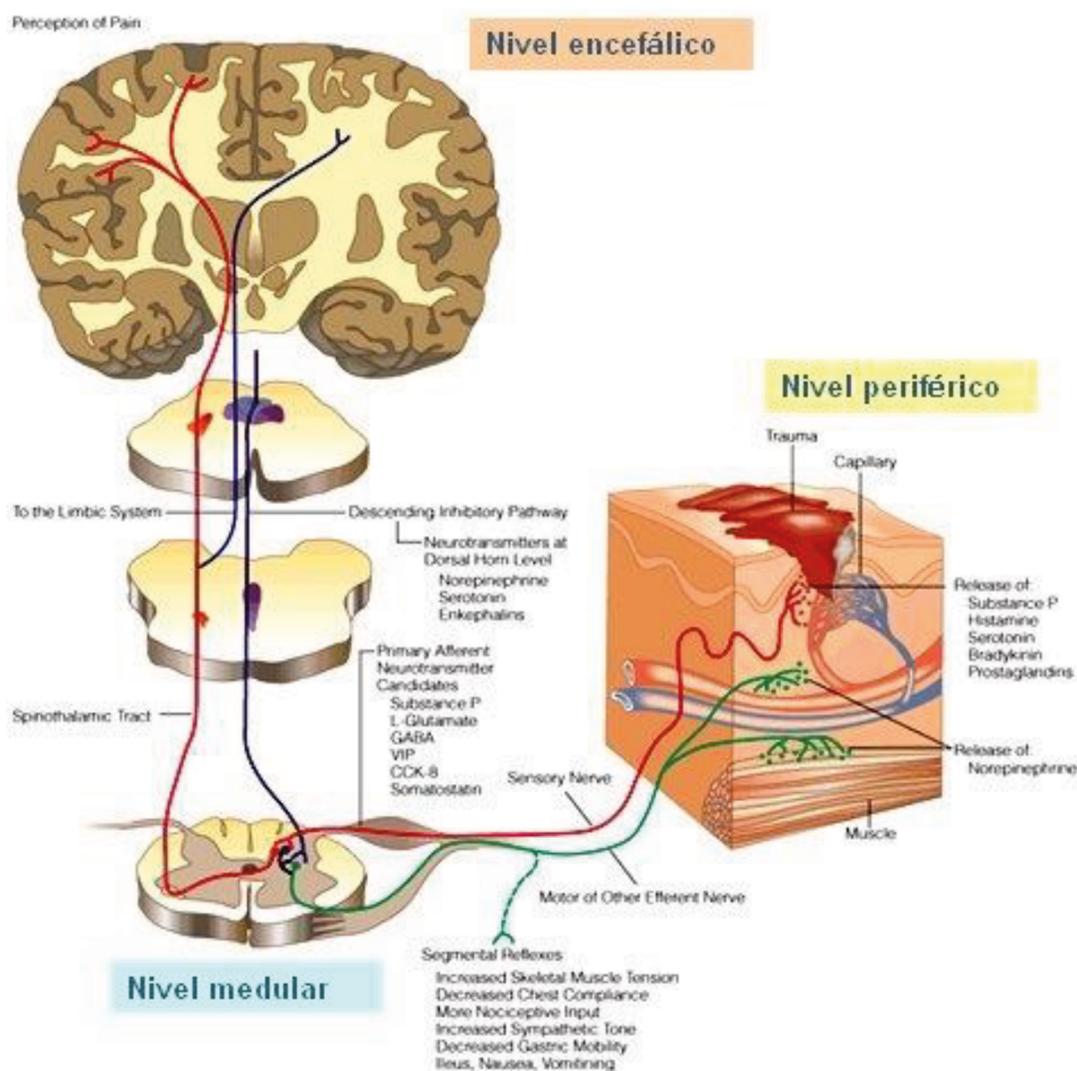


Figura 1. Fisiopatología del dolor nociceptor.

Tabla 2. Características de la sacarosa.

TABLA Características farmacológicas de la sucrosa

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

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

Tabla 3. Respuesta al estímulo doloroso en el recién nacido. Fuente: Manejo del dolor, 2018. Asociación Española de Pediatría.

Tabla Respuestas al estímulo doloroso en el recién nacido	
<p>1. Respuestas fisiológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en la frecuencia cardíaca • Alteraciones en la frecuencia respiratoria • Aumento de la presión intracraneal • Alteraciones en la tensión arterial • Desaturación de oxígeno • Náuseas y vómitos • Midriasis • Disminución del flujo sanguíneo periférico 	<p>2. Respuestas bioquímicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipermetabolismo • Hipercoagulabilidad • Hiperproducción de adrenalina • Hipoprolactinemia • Hipoinsulinemia <p>3. Respuestas conductuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Llanto • Insomnio • Agitación

+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



Máster en atención de enfermería en las unidades de cuidados intensivos



Universidad
Isabel I

1500
HORAS

60
ECTS

Tabla 4. Factores que pueden afectar a la farmacocinética de drogas.

Tabla Factores que pueden afectar la farmacocinética de drogas

	Absorción	Distribución y Almacenamiento	Biotransformación	Excreción
Factores Físico-Químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Peso molecular • pKa y grado de ionización • Coeficiente de partición lípido-agua (liposolubilidad) • pH y permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción • Tamaño de las partículas 	<ul style="list-style-type: none"> • Liposolubilidad • Unión a proteínas plasmáticas • Afinidad por tejidos y receptores 	<ul style="list-style-type: none"> • Liposolubilidad • Peso molecular • Isomería 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidrofilicidad • Tipo de metabolismo
Factores Fisiológicos	<p><i>Gastrointestinal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pH gástrico • Tiempo de vaciamiento gástrico • Tránsito intestinal • Tipo de alimentación • Superficie de absorción • Microflora GI <p><i>Intramuscular:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo local • Masa muscular y contracciones musculares <p><i>Percutánea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estructura de la capa córnea • Hidratación cutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo de órganos y tejidos • Volumen y composición de compartimientos hídricos • Unión a proteínas plasmáticas • Afinidad tisular 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de enzimas metabolizadoras de drogas, particularmente hepáticas • Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático <p><i>*Ambos aspectos modifican el efecto de primer paso hepático</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo renal • Filtración glomerular • Secreción tubular • Reabsorción tubular • pH urinario

Tabla 5. Vida media aproximada de diversos fármacos en neonatos y adultos.

Tabla Vida media aproximada de diversos fármacos en neonatos y adultos.⁹

Fármacos	Edad neonatal	Neonatos (t _{1/2} hrs)	Adultos (t _{1/2} hrs)
Acetaminofén		2.2 a 5	0.9 a 2.2
Diacepam		25 a 100	40 a 50
Digoxina		60 a 70	30 a 60
Fenitoína	0 a 2 días	80	12 a 18
	3 a 14 días	18	
	14 a 50 días	6	
Fenobarbital	0 a 5 días	200	64 a 140
	5 a 15 días	100	
	1 a 30 meses	50	
Salicilatos		4.5 a 11	10 a 15
Teofilina	Neonato	13 a 26	5 a 10
	Niño	3 a 4	