

Valoración y manejo del dolor en neonatos

Dra. Alma Rosa Hernández-Hernández¹, Dra. Edna Vázquez-Solano², Dra. Alejandra Juárez-Chávez²,
Dra. Mónica Villa-Guillén², Dra. Dina Villanueva-García², Dra. Teresa Murguía-de Sierra²

¹Hospital Nacional Homeopático de la Secretaría de Salud, ²División de Neonatología. Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Resumen

Durante las últimas 2 décadas ha aumentado el interés hacia el dolor que perciben los neonatos. Los niños hospitalizados en unidades de cuidados intensivos están expuestos a múltiples procedimientos dolorosos y, desafortunadamente, aún no se ha establecido un tratamiento adecuado para su manejo. Los objetivos de este estudio son: 1) aumentar la sensibilidad del médico ante el sufrimiento del neonato; 2) presentar las escalas más comunes para valorar el dolor en los neonatos (PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; CRIES: *Crying, Requires Oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness*; NIPS: *Neonatal Infants Pain Scale*); y 3) proponer un manejo terapéutico para el dolor en los neonatos.

Palabras clave. Dolor; neonato; tratamiento; PIPP; CRIES; NIPS.

Solicitud de sobretiros: Dra. Teresa Murguía de Sierra, División de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez # 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 29-08-2003.

Fecha de aprobación: 09-01-2004.

En 1985, la madre de Jeffrey Lawson, paciente recién nacido (RN) sometido a cirugía correctiva de conducto arterioso y que falleció un mes después, marcó la pauta en cuanto al abordaje del dolor en el RN.¹ Ella demandó legalmente al equipo tratante de su hijo, al darse cuenta que durante el procedimiento quirúrgico únicamente recibió relajantes musculares y *mínimo* manejo anestésico, sin tratamiento analgésico durante el postoperatorio. Ante la resistencia de los médicos a admitir que hubo dolor en su hijo y la falta de apoyo científico que avalara legalmente la demanda, ella no desistió y un año después lo hizo público a través del *Washington Post*. La madre encontró apoyo en los familiares de todos los pacientes que eran tratados de la misma forma, aún en cirugías mayores. A la luz de las escasas investigaciones acerca del dolor en RN que para entonces había, se originó el interés en la investigación formal del dolor. Actualmente se reconoce la existencia del dolor en el RN y se han intensificado los esfuerzos por tratarlo, aún en procedimientos menores o de rutina como venopunciones, intubación endotraqueal, curaciones de heridas quirúrgicas, etc.; sin embargo, no es sino hasta 1987 cuando la Academia Americana de Pediatría, la Sección de Anestesia y Cirugía, Anestesia Neonatal y el Comité de Fetos, Recién Nacidos y Medicamentos, promueven el manejo del dolor en el RN.²

Con el apoyo de la resonancia magnética, se han originado nuevas vertientes de investigación en donde presumiblemente se pueden adjudicar cambios morfológicos y funcionales en el cerebro de niños que fueron prematuros y que experimentaron dolor. Estos cambios los hacen ser más susceptibles a deficiencias de atención, cognoscitivas y de aprendizaje, alteraciones psiquiátricas, síndromes de dolor crónico y aún a procesos de apoptosis prematura a nivel neuronal. Se ha sugerido que esto sea secundario a estimulación nociceptiva, a estrés constante y a la presencia de neurotransmisores sobre estructuras que se encuentran en pleno desarrollo.³

El objetivo de este artículo es aumentar la sensibilidad del médico ante el sufrimiento del

neonato, presentar las principales escalas de valoración del dolor y proponer esquemas para su tratamiento.

Definición

La Asociación Internacional para el estudio del dolor (1979) ha definido al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular actual o potencial”. La interpretación del dolor es subjetiva.^{4,5}

Estrés es definido como “un factor físico, químico o emocional” que causa tensión corporal o mental y puede ser causa de enfermedad.^{4,5}

Nocicepción es el término que se utiliza para describir los efectos metabólicos, neurológicos y del comportamiento que genera un estímulo nocivo, independientemente de cualquier juicio de conciencia, memoria, emoción y/o sufrimiento.⁴

Principios generales

En los neonatos pretérmino y de término, se han realizado varios estudios, donde se demuestra que los componentes neuroanatómicos y el sistema neuroendocrino están suficientemente desarrollados para la transmisión del estímulo de dolor y éste se puede reconocer a través de conductas clínicas y fisiológicas.^{4,6}

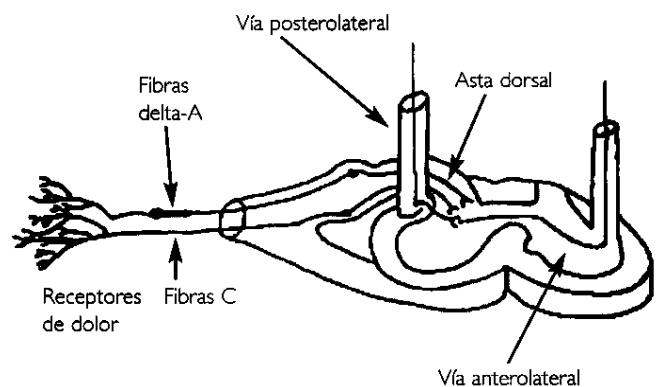


Figura 1. Transducción, transmisión y modulación del dolor. Tomado de referencia 5.

Cuadro 1. Escala PIPP (Premature Infant Pain Profile). Perfil del dolor en prematuros

Procedimiento Indicador		0	1	2	3	Puntuación
Valorar edad gestacional	Edad gestacional	> a 36 sem	32-35 sem	28-31 sem	< de 28 sem	
Observar al neonato por 15 segundos	Actitud	- Activo o despierto - Ojos abiertos - Movimientos faciales	Reposo o despierto - Ojos abiertos Sin movimientos faciales	- Activo o dormido - Ojos cerrados - Movimientos faciales	- Reposo o dormido - Ojos cerrados - Sin movimientos faciales	
Observación basal por 30 segundos						
Frecuencia cardíaca (FC)	FC máxima obtenida	▼ 0-4 latidos por minuto	▼ 5-14 latidos por minuto	▼ 15-24 latidos por minuto	▼ 25 latidos por minuto	
Saturación de oxígeno (SO ₂)	SO ₂ mínima obtenida	0-2.4% de O ₂ ▼ la SO ₂	2.5-4.9% ▼ la SO ₂	5-7.4% ▼ la SO ₂	> a 7.5% ▼ la SO ₂	
	Cejas fruncidas	0-9% del tiempo	10-39% del tiempo	40-69% del tiempo	≥ al 70% del tiempo	
	Apretar párpados	0-9% del tiempo	10-39% del tiempo	40-69% del tiempo	≥ al 70% del tiempo	
	Contracción naso-labial	0-9% del tiempo	10-39% del tiempo	40-69% del tiempo	≥ al 70% del tiempo	
						Total
<p>· Son 7 indicadores que dependen de la edad gestacional. El puntaje máximo total en los recién nacidos (RN) pretérmino es 21 y en los RN de término el puntaje máximo es 18</p> <p>· Si el puntaje es < a 6 el dolor no existe o es mínimo; de 7 a 12 es moderado y > a 12 es de moderado a grave</p> <p>· Tomado y modificado de referencia 10</p>						

La mayoría de los procedimientos realizados en las salas de cuidado intensivo neonatal causan estimulación nociceptiva.^{4,6} y la exposición prolongada al dolor aumenta la morbilidad neonatal por la inestabilidad que se produce.

Se ha observado en los neonatos que se exponen tempranamente al dolor, que éstos tienen mayor respuesta al mismo en las maniobras subsecuentes y si el dolor no se trata adecuadamente, pueden presentarse en forma tardía trastornos en la conducta, memoria, socialización, autorregulación y expresión de los sentimientos.^{3,4}

Fisiología

El dolor es un proceso fisiológico complejo que puede ser dividido en tres eventos neuroquímicos (Fig. 1):^{4,5}

1. Transducción: ocurre en el sitio donde inicia el dolor al estimular los nocirreceptores por eventos mecánicos, térmicos o químicos.

2. Transmisión: el impulso se transmite por fibras mielinizadas tipo A y no mielinizadas tipo C.

3. Modulación: se realiza a nivel de la sustancia gris periacueductal, de la médula oblonga y de las astas posteriores de la médula espinal por medio de opioides endógenos (encefalinas).

Cuadro clínico

Es importante conocer los cambios subjetivos y objetivos del dolor. Uno de los parámetros de dolor más conocido es el llanto, sin embargo, su ausencia no indica falta de éste. La monitorización continua de neonatos expuestos a estímulos nociceptivos ha demostrado alteraciones de las constantes vitales^{4,5,7} que no necesariamente son producidas por la enfermedad de base, esto ha dado los fundamentos para entender las manifestaciones del dolor en esta población.

Los cambios o manifestaciones de dolor en los RN de término y pretérmino son:

1. Llanto.
2. Expresión facial (gesticulaciones: contracción de cejas, párpados, área geno-labial y apertura de boca).
3. Movimientos corporales.

Los indicadores fisiológicos del dolor se asocian a cambios en la frecuencia cardiaca y respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno (SO₂), presión intracraneal, respuesta humoral y metabólica (liberación de: catecolaminas, glucagón, cortisol,



Figura 2. Medidas no farmacológicas: arrullo, caricias y cubrir con una manta.

hormona del crecimiento y supresión de la secreción de insulina), sudación de las palmas y alteraciones vasculares (Cuadros 1, 2 y 3).^{3,5,7}

Diagnóstico

Chermont y col.⁸ realizaron una encuesta en 104 pediatras y detectaron que sólo una tercera parte

Cuadro 2. CRIES (Crying, Requires oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness). Puntuación para medir el dolor en el recién nacido postoperado

Parámetros	Valoración del dolor en el recién nacido		
	0	Puntuación 1	2
Llanto	No	Tono agudo-consolable	Tono agudo-inconsolable
FiO ₂ para SO ₂ >95 %	No	< 0.3	> 0.3
FC o TAS	≤ preoperatorio (basal)	< 20% basal	> 20% basal
Expresión	Normal	Muecas	Muecas/gemidos
Período de sueño	Normal	Se despierta a intervalos frecuentes	Constantemente despierta

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno
 SO₂: saturación de oxígeno
 FC: frecuencia cardiaca
 TAS: tensión arterial sistémica
 Tomado y modificado de referencia 11

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 despierto	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

de los médicos conoce alguna escala para valorar el dolor en los RN, el resto utilizan parámetros subjetivos, como el llanto y la expresión facial, para la evaluación del mismo.

Existen escalas de valoración del dolor en pediatría, por ejemplo la OPS (*Objective Pain Scale*) que se utiliza en niños de cero a tres años de edad; la CHEOPS (*Children's Hospital Eastern Ontario Pain Scale*) que se ha usado en pacientes mayores de tres años postoperados y sujetos a maniobras nociceptivas como venopunción; la FLACC (*Facial expression, Leg movement, Activity, Cry and Consolability*) que valora el dolor en los postoperados de dos meses a siete años de edad, etc. Otras escalas de dolor se han utilizado en neonatos pero con fines exclusivos de investigación, por ejemplo, la SUN (*Scale for Use in Newborns*), COMFORT, DSVNI (*Distress Scale for Ventilated Newborn Infants*). Otras más, como la NFCS (*Neonatal Facial Coding System*) analizan con mucho cuidado las expresiones faciales, pero es "muy prolongada" y necesitan hasta ocho horas de observación, por lo que es poco práctica.

Para la medición del dolor y seguimiento en el neonato se recomienda el uso de las siguientes escalas:

1. Perfil del dolor en el RN pretérmino (*PIPP: Premature Infant Pain Profile*) (Cuadro 1).¹⁰

2. CRIES: (*Crying, Requires oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness*). Es la más utilizada en pacientes postoperados. La valoración se debe realizar en dos minutos y se debe revalorar al RN cada dos horas para continuar con el tratamiento (Cuadro 2).^{3,5,7,9-13}

3. Escala para valorar el dolor en el neonato (*NIPS: Neonatal Infants Pain Scale*). Al realizar algún procedimiento médico se incrementa la puntuación (Cuadro 3).^{3,4,9}

Tratamiento

La valoración y manejo del dolor es multidisciplinario por médicos, enfermeras, terapeutas y familiares que se encuentran en contacto con el neonato.⁵

Consideraciones terapéuticas:^{4,5}

1. Proporcionar calidez humana.
2. Manejo gentil.
3. Terapia no farmacológica (Fig. 2).^{4,5}
 - Caricias.
 - Arrullo.
 - Música (con sonido cardíaco fetal).
 - Chupón (sin sustancia nutritiva).
 - Envolver en una manta.

Cuadro 4. Anestésico local. Crema de lidocaína y prilocaína (EMLA)

Edad y peso	Dosis máxima total	Área de aplicación máxima total	Tiempo de aplicación máximo
RNT > 37 SDG a de edad o < 5 kg	1 g (2 sitios de 0.5 g)	10 cm ² (2 sitios de 5 cm ²)	1 hora
> 5 kg	2 g (2 sitios de 1g)	20 cm ² (2 sitios de 10 cm ²)	4 horas

RNT: recién nacido de término

SDG: semanas de edad gestacional

Dosis total incluye la suma de todos los sitios

No dar más de lo recomendado

Solo se aplica en la piel (prohibido en mucosas y ojos)

El parche de EMLA es de 25 cm² / 1/2 = 10 cm² / 1/4 = 5 cm²

EMLA tubo crema de 5 g ó 30 g

Contraindicaciones: metahemoglobinemia y pacientes < de 37 SDG

Tomado y modificado de referencia 7

Cuadro 5. Manejo del dolor en diversos procedimientos

Procedimientos	Medidas no farmacológicas	D 12.5%	EMLA	Anestesia local	Analgesia	Sedación
Punción arterial	*	*				
Punción capilar	*	*				
Examen ojos	*	*		*		
Punción lumbar	*	*	*	Lidocaína SC		
Punción suprapúbica	*	*	*			
Venopunción	*	*	**			
Catéter central	*	*	*	Lidocaína SC		
Curación pulmonar	*	*	*			
Inserción sonda pleural	*	*	*	Lidocaína SC	** Morfina-fentanyl	Inalbufina
Curación de heridas				De acuerdo a la valoración de CRIES		
Inyección IV	*	*				
Inyección IM	*	*	*			

* Realizar

** Considerar

SC: subcutánea

IV: intravenoso

IM: intramuscular

D 12.5%: dextrosa al 12.5%:(se prepara en farmacia) administrar 0.5 -1 mL vía oral con chupón

EMLA: crema de lidocaína y prilocaína. Aplicar 40 min antes del procedimiento. Sólo en pacientes ≥ 37 semanas de gestación

Lidocaína SC: NO USAR con epinefrina

Tomado y modificado de referencia 7

- Hablar suave, con tono tranquilo.
 - Minimizar la estimulación nociva por el personal.
 - Posición adecuada que no interfiera en el manejo médico ni quirúrgico.
 - Disminuir los procedimientos.
 - Tomar muestras por catéter venoso central o arterial con técnica estéril.
 - Dextrosa 12.5% (D12.5%) o Dextrosa 24% (D24%) vía oral: 0.5-1 mL.^{4,7,14}
 - Anestésico local con lidocaína y prilocaína (EMLA) (Cuadro 4).⁷
4. Terapia farmacológica (Cuadros 5 y 6).^{4,7,12,13,15-17}
 5. Manejo del dolor en el RN con ventilador (Cuadro 7).⁷
 6. Abordaje del dolor.^{4,10,12,13,15-17}
 - El dolor se valora individualmente de acuerdo a la escala de CRIES (Cuadro 2, Figs. 3, 4 y 5). Si la puntuación es de 3 a 6 se deben dar medidas no farmacológicas, sacarosa (disacárido suave que contiene fructosa y glucosa),¹⁴ D12.5% o D24% vía oral y paracetamol. Si la puntuación es mayor o igual a 7 se debe dar manejo con opioides intravenosos. El dolor también debe ser valorado y manejado antes, durante y después de los procedimientos (Cuadros 5, 6 y 7). Después del procedimiento y tratamiento se valorará al RN cada dos horas, si la calificación obtenida en la escala de CRIES es mayor de 3 se continuará con el manejo indicado en el cuadro 6.

Se han realizado estudios experimentales que han valorado diversas estrategias para proporcionar analgesia en RN. Así por ejemplo, en un estudio prospectivo realizado en 40 neonatos pretérmino de muy bajo peso, se evaluó la eficacia del efecto analgésico de la glucosa antes de administrar una inyección subcutánea de eritropoyetina. Los resultados demostraron, según escalas objetivas, que la glucosa oral (0.3 mL al 30%) disminuyó el dolor en relación al uso del placebo. En este grupo de pretérminos de muy bajo peso, no se

demonstró sinergismo al utilizar chupones con glucosa para disminuir aún más el dolor.¹⁸

Estudios ciegos, controlados, han comparado el efecto de los anestésicos locales contra un placebo al ser administrados antes de efectuar algún procedimiento. Long y col¹⁹ estudiaron 15 neonatos que recibieron tetracaína en parche 30 min antes de realizar venopunción, 14 de éstos (93%) presentaron dolor mínimo o ausencia del mismo, en contraste con 6 de 17 (35%) a los que se les administró el placebo ($P = 0.01$), ellos utilizaron la escala "Neonatal Facial Coding System (NFCS)" para evaluar el grado de dolor.

Taddio y Ohlsson²⁰ realizaron un metaanálisis de dos estudios controlados, aleatorizados. Exploraron el papel de una crema de lidocaína-prilocaína (EMLA) para disminuir el dolor en neonatos a término sometidos a circuncisión. Se concluyó que el uso de esta crema reduce significativamente el dolor en dichos pacientes.

Stevens y col.²¹ realizaron una revisión sistemática en neonatos nacidos a término y pretérmino para evaluar el tratamiento del dolor con una solución de sacarosa en neonatos sometidos a procedimientos dolorosos. Ellos incluyeron 17 estudios controlados, aleatorizados. Las principales conclusiones fueron que la solución con sacarosa es segura y efectiva para disminuir el dolor en procedimientos (venopunción y punción capilar); sin embargo, se han utilizados diferentes dosis (0.012 g,



Figura 3. Neonato sin dolor.

Cuadro 6. Manejo de dolor postquirúrgico

Fármaco	Procedimientos: toracotomía, laparotomía, derivación V-P, meningocele	Dosis	Retiro
Fentanyl		1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ IV con incrementos de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, hasta 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ si CRIES de seguimiento > 3 en las primeras 24 a 72 h	Tratamiento corto entre 24-72 h Si la infusión se da \leq de 7 días retirar la dosis un 50% cada 24 h Si la infusión se da por > de 7 días reducir dosis en un 10% por día
Morfina		Dosis de impregnación de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para 1 h, seguida de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; puede incrementarse 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, hasta 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ si CRIES de seguimiento > 3 en las primeras 24 a 72 h	Tratamiento corto entre 24-72 h Si la infusión se da \leq de 7 días retirar la dosis un 50% cada 24 h Si la infusión se da por > de 7 días reducir dosis en un 10% por día
Nalbufina		Analgesia 100-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 3-6 h según se requiera*	
Acetaminofén		En RN término 10 a 15 mg/kg/dosis VO cada 6 h En RN pretérmino > 32 SDG administrar c/8 h En < de 32 SDG administrar c/12 h	

*Práctica utilizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México
 CRIES: *Crying, Requires oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness*
 RN: recién nacido
 SDG: semanas de gestación
 VO: vía oral
 IV: intravenoso
 Tomado de referencias: 4, 7, 12, 13, 15-17

Cuadro 7. Analgesia para procedimiento de intubación

Fármaco	Dosis	Observaciones
Fentanyl	1-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ IV en bolo lentamente	
Morfina	0.05-0.2 mg/kg/dosis en bolo lentamente	IM o SC también son recomendadas Después de la intubación se valorará por la escala de CRIES En caso de urgencia, se pasará la dosis después del procedimiento

Se debe usar en forma electiva y contar con vía periférica
 IV: intravenoso
 IM: intramuscular
 SC: subcutáneo
 CRIES: *Crying, Requires oxygen to maintain saturation > 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness*
 Tomado y modificado de referencia 7



Figura 4. Neonato con dolor leve: se muestra el llanto que cede al arrullo e inicio de gesticulación (CRIES: expresión 1, llanto 1).

0.12 g de sacarosa). Deben realizarse más estudios, principalmente en neonatos de muy bajo peso y con apoyo ventilatorio.

Por todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que: 1. Los RN de término y pretérmino

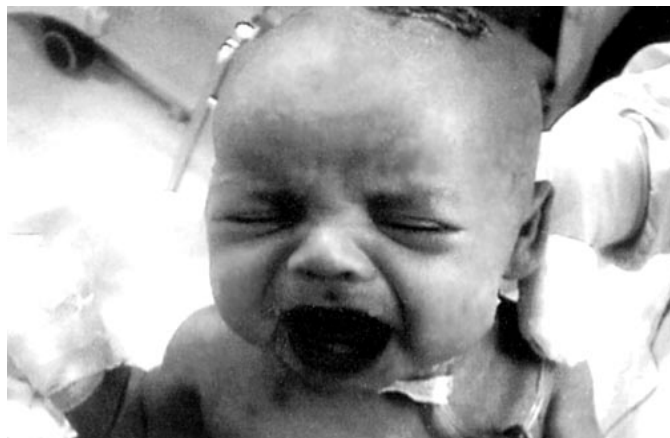


Figura 5. Neonato con dolor de moderado a grave: se muestra llanto que no cede al arrullo e incremento de la gesticulación (contracción de cejas, área geno-labial y apertura de cavidad oral) (CRIES: expresión 2, llanto 2).

perciben el dolor; 2. Todos los procedimientos no-civicos requieren de tratamiento para el dolor, y 3. El tratamiento será indicado de acuerdo a la puntuación obtenida por las escalas utilizadas para valorar el dolor.

APPROACH AND MANAGEMENT OF NEONATAL PAIN

During the last 2 decades, awareness of neonatal pain is being increased. Pain has short and long term adverse effects. Babies hospitalized in neonatal intensive care units are exposed to many painful procedures; unfortunately, there is no general consensus in the approach and management of pain in newborns. The objectives of this report are: 1) Increase the awareness of neonatal pain among care givers; 2) present most common neonatal pain assessment scales (PIPP: Premature Infant Pain Profile; CRIES: Crying, Requires Oxygen to maintain saturation > 95 %, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness; NIPS: Neonatal Infants Pain Scale); 3) discuss therapeutic approach to management of pain in newborns.

Key words. Pain, neonatal; management; PIPP; CRIES; NIPS.

Referencias

1. McGrath PJ, Unruh AM. The social context of neonatal pain. En: Stevens B, Grunau RE, editores. *Clinical perinatology*. Philadelphia: Saunders Company; 2002; 29. p. 555-72.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Committee on Drugs, Section on Anaesthesiology, Section on Surgery. *Neonat Anaesth Pediatr*. 1987; 80: 446.

3. Bhutta AT, Anand KJS. Vulnerability of the developing brain neuronal mechanisms. En: Stevens B, Grunau RE, editores. *Clinical perinatology*. Philadelphia: Saunders Company; 2002; 29. p. 357-72.
4. American Academy of Pediatrics. Prevention and management of pain and stress in the neonate (RE9945). *Pediatrics*. 2000; 105: 454-61.

5. Betz CL, Sowden LA. Pain in children. En: Betz CL, Sowden LA, editores. *Mosby's pediatric nursing reference*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2000. p. 680-91.
6. Porter FL, Anand KJS, Phil D. Epidemiology of pain in neonates. *Res Clin Forum*. 1998; 20: 9-16.
7. Collin M. Guideline for pain assessment and management in neonates. En: Collin M, editor. *Metrohealth Medical Center NICU reference Guide*. 3rd ed. Cleveland Ohio: Metrohealth Medical Center; 2002. p. 179-87.
8. Chermont AG, Guinsburg R, Balda RCX, Kopelman BI. What do pediatricians know about pain assessment and treatment in newborn infants? *J Pediatr*. 2003; 79: 265-72.
9. Hudson BD, Capper MB, Lambert S, Palermo TM, Morbeto K, Lombardo S. Validation of the pain assessment in neonates (PAIN) scale with the neonatal infant pain scale (NIPS). *Neonatal Netw*. 2002; 21: 15-21.
10. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996; 12: 13-22.
11. Krechel SW, Blidner J. CRIES instrument. Assessment tool of pain in neonates. *Paediatr Anaesth*. 1995; 5: 53-61.
12. Van-Dijk M, Peters J, Brouwmeester NJ, Tibboel D. Are post-operative pain instruments useful for specific groups of vulnerable infants? En: Stevens B, Grunau RE, editores. *Clinical perinatology*. Philadelphia: Saunders Company; 2002; 29. p. 469-91.
13. Stevens B, Gibbins S. Clinical utility and clinical significance in assessment and management of pain in vulnerable infants. En: Stevens B, Grunau RE, editores. *Clinical perinatology*. Philadelphia: Saunders Company; 2002; 29. p. 459-68.
14. Gibbins S, Stevens B, Hodnett E, Pinelli J, Ohlsson A, Darlington G. Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nurs Res*. 2002; 51: 375-82.
15. Taddio A. Opioid analgesia for infants in the neonatal intensive care unit. En: Stevens B, Grunau RE, editores. *Clinical perinatology*. Philadelphia: Saunders Company; 2002; 29. p. 493-509.
16. Young TE, Mágnum OB. *Neofax. Manual de drogas neonatológicas*. 14a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001.
17. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*. 8^a ed. Hudson: Lexi-Comp Inc.; 2001-2002.
18. Carvajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics*. 2002; 110: 389-93.
19. Long CP, McCafferty DF, Sittlington NM, Halliday HL, Woolfson AD, Jones DS. Randomized trial of novel tetracaine patch to provide local anaesthesia in neonates undergoing venepuncture. *Pain*. 2002; 105: 27-35.
20. Taddio A, Ohlsson A. Lidocaine-prilocaine cream (EMLA) to reduce pain in male neonates undergoing circumcision. (Cochrane Methodology Review). En: *The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; August 25, 1997.
21. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures (Cochrane Methodology Review). En: *The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; Issue 4, 2003.