

11249
5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

I. S. S. S. T. E.

EFFECTO DEL FENTANYL SOBRE EL TIEMPO DE ESTANCIA
HOSPITALARIA EN NEONATOS PREMATUROS EN VENTILACIÓN
MECÁNICA ASISTIDA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ LUIS CASTILLO CARMONA

ASESOR:

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
FALLA
DE
ORIGEN**

[Handwritten signature]

Dr. Mauricio Di Silvio López

Sub Director de Enseñanza e Investigación.



[Handwritten signature]

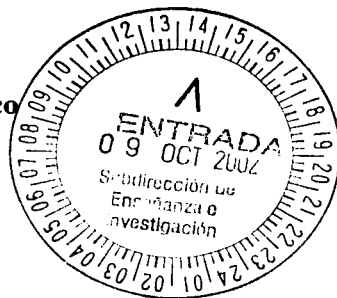
Dr. Manuel Cazarez Ortiz

Profesor titular del curso.

[Handwritten signature]

Dr. Irma Alejandra Coronado Zarco

Asesor de tesis.



[Handwritten signature]

Dr. José Luis Castillo Carmona

Autor de tesis

RESUMEN

Existen pruebas claras de que el neonato incluido el prematuro perciben el dolor. Existe evidencia de que este grupo de pacientes ha recibido manejo insuficiente para el dolor y el estrés. El manejo del dolor y el estrés se ha asociado con disminución en la extensión de la hemorragia intraventricular, disminución de la respuesta hormonal neonatal y esto se ha asociado en algunos estudios con disminución de mortalidad.

Objetivo. Evaluar el efecto del fentanyl sobre el tiempo de estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros en ventilación mecánica.

Material y métodos. Es un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, doble ciego, en el que se incluyen a los recién nacidos prematuros de 1000 a 1500 gramos que requirieran ventilación mecánica durante las primeras 24 horas de vida. Se asignarán al azar para recibir fentanyl en infusión continua a dosis de 3mcg/kg/h o placebo solución salina 0.9% durante 48 horas. La variable de desenlace a medir será el tiempo de estancia hospitalaria.

Resultados. Al momento se han reclutado 3 pacientes del sexo femenino con pesos de 1010, 1200 y 1400 gramos, los tiempos de estancia en la UCIN fueron de 10, 15 y 10 días respectivamente.

Conclusión. Dada la naturaleza del estudio, es metodológicamente imprescindible conservar el cegamiento hasta no contar con un mayor número de muestra. Por el momento se ignora la asignación de los pacientes para recibir fentanyl o placebo. El proyecto continuará hasta obtener el número calculado de pacientes. Al momento no es factible realizar análisis estadístico.

INTRODUCCIÓN

Aunque el alivio del dolor debería ser considerado como un principio cardinal en la medicina "primum non nocere", en la práctica, este suele ser un aspecto ignorado; desde el decenio de 1970 se encuentran informes de que a menudo se da tratamiento insuficiente al dolor (1). La International Association for Study of Pain define al dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable relacionada con daño histórico real o potencial, o descrita en cuanto a ese daño" (2). Sugiere que "el dolor es siempre subjetivo" cada individuo aprende la aplicación de la palabra a través de experiencias relacionadas con daño; esta definición es problemática cuando consideramos neonatos que son incapaces de reportarlo y no han tenido experiencias previas de daño. Anand y Craig (3) proponen que la percepción del dolor es una cualidad inherente de la vida que aparece tempranamente en el desarrollo y sirve como un sistema de señales de daño tisular; estas señales incluyen cambios psicológicos y de comportamiento y son indicadores válidos de dolor. Múltiples estudios sugieren que los recién nacidos, en especial los prematuros tienen incrementada la sensibilidad al dolor, y los estímulos dolorosos crean en él un estado de hiperreactividad durante el cual incluso estímulos no nocivos pueden establecer un estado de dolor crónico(4,5,6,7). La plasticidad cerebral incrementa la vulnerabilidad a las experiencias adversas tempranas, y esto lleva a un comportamiento y desarrollo anormales. Anand sugiere que la sensación de aislamiento y separación materna produce falta de activación de los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) produciendo esto un incremento en la apoptosis en múltiples áreas del cerebro inmaduro; por otra parte la exposición repetida a estímulos dolorosos causa activación de aminoácidos excitatorios del NMDA resultando en daño citotóxico de la neuronas en desarrollo. Los recién nacidos pretérmino y de término admitidos en la unidad de cuidados intensivos son sometidos a numerosas y variadas fuentes de dolor y estrés. Barker reportó que en 54 pacientes admitidos en la UCIN se realizaron más de 3000 procedimientos dolorosos, 74% de los mismos nacieron antes de las 31 semanas de edad gestacional. Estevens y cols. reportaron que los lactantes nacidos entre las 27 a 31 semanas de edad gestacional fueron sometidos en promedio a 134 procedimientos dolorosos sólo en las dos primeras semanas de vida, y aproximadamente el 10% de los más prematuros o enfermos recibieron más de 300 procedimientos dolorosos.

Un prematuro en ventilación mecánica en el Centro Médico 20 de Noviembre es sometido a 124 procedimientos dolorosos en un promedio de 2 semanas, siendo el período más agresivo durante sus primeras 48 a 72 horas de vida extrauterina. Procedimientos como la punción del talón en un neonato de prematuro de 1000g, con una aguja de diámetro de 20G, equivale en un adulto de 70 kilos a una punción con una aguja de 0.4cm. Este procedimiento se realiza de 4 a 5 veces por día, lo cual da una idea del tamaño de la agresión. Es posible que estos estímulos dolorosos repetidos en etapas tempranas de la vida se correlacionen con hiperexcitabilidad, alteraciones en la plasticidad cerebral, apoptosis y a largo plazo dificultad para las relaciones interpersonales, tendencia al suicidio y alto grado de somatización. El factor de mayor grado de predicción para estas alteraciones es el tiempo de estancia en una unidad de cuidados intensivos(7,8,9). Además cambios importantes en las constantes fisiológicas causadas por el dolor o estrés como incremento en la frecuencia cardíaca, incremento en la tensión arterial, y la presión intracraneana, desaturaciones de oxígeno se han implicado como importante factor en la hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (5,7,10).

En otras situaciones que condicionan dolor intenso, como cirugía mayor, si no se da una adecuada analgesia, se produce una serie de cambios hormonales, con incremento en la secreción de catecolaminas, glucagón, cortisol, hormona del crecimiento y disminución en la secreción de insulina, observándose esta respuesta hormonal más exagerada y que tiende a acompañarse de una respuesta metabólica mayor, en pacientes que posteriormente murieron. Esta situación altera los mecanismos de respuesta inmunitaria, aumenta el consumo de oxígeno, el gasto cardíaco, y los procesos metabólicos, con hiperglucemia y acidosis láctica, lo que incrementa la morbilidad y la mortalidad postoperatoria y en general durante su estancia en la UCIN (10,11,12,13). Se han ideado escalas de valoración para la identificación del dolor y el estrés en el neonato y poder brindar un mejor manejo de estos.(6,14,15,16).

Ante la repercusión tan importante del dolor y estrés en el recién nacido cada vez son más los estudios así como la tendencia al mejor reconocimiento y manejo del dolor en estos pacientes con métodos como administración de succión no nutritiva, sucrosa, anestésicos locales, para procedimientos menores(4,5,15,17,18,19,20,21,22,) o el uso de opiáceos como el fentanyl que junto con la morfina es de los más estudiados y recomendados para su uso en neonatos. Este es un opioide sintético comúnmente utilizado en anestesia y en la unidad de cuidados intensivos por que tiene un gran margen de seguridad y efectos benéficos en cuanto a estabilidad hemodinámica. Comparada con 0.1mg/kg de morfina la equipotencia analgésica es estimada en 0.001mg/k. Tiene un rápido efecto así como breve duración de acción. La vida media plasmática es de 2 a 3 horas en niños, mientras que es mayor en recién nacidos, con rangos que varían de 6 a 36 horas en neonatos prematuros. En neonatos prematuros este fármaco está principalmente estudiado durante anestesia y oxigenación con membrana extracorpórea. Hay reportes que indican que en neonatos en ventilación mecánica tiene más ventajas que la morfina. Estos fármacos son recomendados para procedimientos de moderados a severos, como intubación electiva, succión endotraqueal, ventilación mecánica, perioperatoria, punción lumbar, etc. (4,5,13,15,20,21,22,23,24,25,26,27,28). No están exentos de efectos colaterales, como síndrome de supresión, y dependencia con un riesgo reportado de 50% para presentarlo cuando se administran dosis totales mayores de 1.5mg/k o una duración de la infusión mayor de 5 días. En algunos casos hay aumento en la rigidez torácica principalmente cuando se administra en forma rápida o en grandes dosis, por lo que se recomienda la administración lenta o en infusión continua. Esto no debe ser motivo para no dar una adecuada analgesia y medidas encaminadas a la disminución del estrés, ya que el uso juicioso y el conocimiento de estos fármacos pueden disminuir en forma importante las reacciones adversas y disminuir los efectos colaterales(29,30). Son múltiples los estudios que avalan que debe manejarse el estrés y el dolor en recién nacidos, no solo por cuestiones éticas, sino por que además mejoran las constantes vitales y disminuyen los eventos de hipoxia. Pokela observó en una serie de 84 neonatos en ventilación mecánica periodos de hipoxemia durante los procedimientos dolorosos y que estos podían disminuirse con el uso de opiodes (31).

Orsini en su estudio con veinte recién nacidos prematuros en ventilación mecánica demostró mejoría en el estado catabólico en estos pacientes con el uso de fentanyl en infusión continua, aunque sin diferencias en las complicaciones estudiadas con respecto al grupo control (33).

Saarenmaa en un estudio doble ciego con dieciséis neonatos en ventilación mecánica, utilizando ketamina para disminuir el dolor y el estrés durante la aspiración traqueal, considerado un procedimiento doloroso de mediana intensidad, demostró disminución del dolor, de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante la succión traqueal. (24,31,32,33) La disminución de las variaciones de presión intracraneana al estabilizar la presión de perfusión cerebral, se han asociado en forma directa con disminución de la hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (7). Con el uso rutinario de analgesia con opiodes en pretérminos en ventilación mecánica se observó disminución de la respuesta hormonal. Estos hallazgos fueron correlacionados con disminución de la mortalidad en algunos estudios (11), en otros con prolongación del tiempo de ventilación (33); no hay estudios que muestren si estas ventajas tienen algún efecto sobre el resto de la evolución en estos pacientes.

OBJETIVOS

Evaluar el efecto del fentanyl sobre el tiempo de estancia hospitalaria en neonatos prematuros con ventilación mecánica.

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento de la percepción del dolor tanto en recién nacidos prematuros como en los de término no es nuevo, así como tampoco sus consecuencias tanto a corto como largo plazo, y no obstante los múltiples estímulos dolorosos a que se somete un neonato prematuro en la unidad de cuidados intensivos, el manejo del dolor y el estrés, no es aún una práctica habitual ni que se considere necesaria por muchos de los médicos asignados a las unidades de cuidados intensivos neonatales. El solo hecho de considerar el tiempo y la intensidad del dolor a que son sometidos nuestros pacientes, justifica el realizar investigación para el control del mismo. De esta manera se busca generar información que contribuya a definir un manejo más efectivo del dolor. Hasta la fecha es insuficiente la literatura que demuestre los efectos de la analgesia sobre la evolución del neonato. Durante las 48 horas de estancia en UCIN es donde ocurren la mayoría de los procedimientos invasivos severos (intubación endotraqueal, colocación de catéteres). Es por ello que nuestro trabajo se enfoca a este periodo para el control del dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental y doble ciego el cual se realizará en la unidad de cuidados intensivos neonatales(UCIN) del CMN 20 de Noviembre a partir del 1 de agosto del 2002. Se incluirán a los recién nacidos prematuros nacidos en el hospital y que requieran de ventilación mecánica asistida en sus primeras 24 horas de vida. Se introducirán en sobre sellado un número similar de asignaciones para placebo o medicamento. Se realizará enumeración de sobres sellados para control; al momento del ingreso al estudio previa evaluación de los criterios de inclusión y carta de consentimiento informado. Se utilizará el sobre correspondiente a los dos dígitos de la columna derecha de una tabla de números aleatorios empezando de abajo hacia arriba; esta asignación será realizada por un médico neonatólogo ajeno al manejo de los pacientes de la UCIN, una vez aleatorizado el paciente, esta persona asignada, anotará el nombre del paciente y el número del siguiente sobre, se procederá a abrir el sobre. Hará el cálculo de la dosis y dará indicación a personal asignado ajeno a la UCIN para preparación de dosis de placebo o medicamento. En ningún momento los investigadores responsables, ni el personal asignado a la UCIN tendrá conocimiento de la sustancia administrada(medicamento o placebo). El grupo problema se manejará con fentanyl a dosis de 3mcg/k/h, en infusión continua por 48h y el grupo testigo con placebo el cual consistirá en solución fisiológica al 0.9%. En ambos grupos se manejará de considerarse necesario sedación o hipnosis a dosis e intervalos convencionales a criterio de médico responsable de la sala, evitando el uso de fentanyl o nalbufina durante el tiempo de la infusión.

La gravedad de los pacientes se valorará mediante una escala de severidad, Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System (NTISS) a fin de establecer grupos homogéneos. Después de 48horas se dejarán al manejo convencional en la unidad de cuidados intensivos. Se continuará el registro y vigilancia de variables durante la estancia de los pacientes en la UCIN.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

1. Con una hipótesis alternativa de doble cola.
2. Comparación de 2 promedios de variables continuas.
3. α : 0.05
4. β 0.20
5. Potencia de 80%
6. Efecto esperado de 20%
7. Promedio de estancia de RN de 1000 a 1500gr = 20 días.
8. Efecto esperado 20% = 4 días.
9. Desviación estándar = 2.8
10. Más 20% por pérdidas
11. $N = [1/q1 + 2/q2] S^2(Zx + ZB) / E^2$
N=Muestra requerida por grupo= 18

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Recién nacidos prematuros entre 1000 y 1500 gramos.
2. Edad gestacional <36.6 semanas de gestación.
3. Requerir de ventilación mecánica asistida en sus primeras 24 horas de vida.
4. Haber nacido en el C.M.N. 20 de noviembre.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
2. Patología que amerite tratamiento quirúrgico.
3. Falta de aceptación por los padres.
4. Isoinmunización materno fetal.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Fallecer antes de las 48 horas de vida
2. Extubación antes de las 48 horas de vida.

VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS.

Peso: se medirá en gramos.

Sexo: masculino o femenino.

Edad gestacional: Se calculará por medio de la valoración de Capurro o Ballard.

Apgar: Se asignara la calificación al minuto y a los 5 minutos por parte del pediatra que reciba al paciente.

Via de nacimiento: Cesárea o parto.

Esteroides prenatal: Si o no, tipo y dosis.

Diagnóstico.

Tratamiento con surfactante: si o no. Número de dosis.

Tiempo de ventilación mecánica: número de horas.

Tiempo de estancia: número de días en la UCIN

Evaluación de severidad: Por índice de intervención terapéutica.

Administración de medicamentos para sedación: Número de dosis.

RESULTADOS

El proyecto fue evaluado y autorizado por los comités de investigación y ética del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Se inició el reclutamiento de pacientes a partir de julio del 2002 una vez autorizado el protocolo. De acuerdo al tipo de pacientes que actualmente ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, hasta la fecha se han podido incorporar tres recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión. En los tres casos se trató de productos del sexo femenino.

Los pesos fueron de 1010g, 1200g y 1400g. La calificación de Apgar en los tres casos fue de 7/8 al minuto y 5 minutos respectivamente, y obtenidos por cesárea.

Los tiempos en ventilación mecánica fueron de 72 horas, 7 días y 48 horas respectivamente; y sólo 2 pacientes requirieron tratamiento con surfactante.

La evaluación de severidad según el índice de intervención terapéutica fue 14, 21 y 16 puntos respectivamente.

El tiempo de estancia en la UCIN fue de 10, 15 y 10 días respectivamente.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Peso	1010g	1200g	1400g
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Edad gestacional	32SEG	31SEG	32.4SEG
Tiempo de ventilación	72horas	8 días	48 horas
Puntaje de severidad	14	21	16
Esteroide prenatal número de dosis	6 dosis	6 dosis	12 dosis
Vía de nacimiento	Cesárea	Cesárea	Cesárea
Tiempo de estancia en la UCIN	10 días	15 días	10 días

Debido a que se trata de un estudio doble ciego, es por el momento metodológicamente inadecuado el abrir la muestra y definir cuales de los pacientes han recibido fentanyl o placebo, hasta no contar con un mayor número. El respetar el cegamiento es fundamental para conservar la calidad del estudio. El presente proyecto ya cuenta con un número de registro y continuará hasta reclutar el número de pacientes determinado. Al solo tratarse de 3 pacientes, no existe la factibilidad de realizar una análisis estadístico. Sin embargo a continuación se desarrolla el plan estadístico propuesto ante los posibles resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Por ser un estudio tipo ensayo clínico se realizarán tanto estadísticas descriptivas como estadísticas inferenciales. La variable dependiente es el tiempo de estancia en días, una variable cuantitativa discreta. Ambos grupos serán analizados para determinar si la distribución es normal o libre. En caso de grupos del mismo tamaño se realizará la prueba de Kolmogorov y en caso de diferencia numérica entre los grupos la prueba de Shapiro-Wilk utilizando el paquete estadístico de SPSS 10. Asumiendo una distribución normal se procederá al análisis inicial por medio de estadística descriptiva con el cálculo de promedios y desviación estándar. De cumplirse con los requisitos, idealmente nuestra prueba de estadística inferencial será la t de Student.

En caso de distribución libre de los grupos, se considerará el cálculo de mediana en lugar de

promedio y se realizará prueba U de MANN-WHITNEY.

DISCUSIÓN

El dolor es un fenómeno complejo y subjetivo, cuya valoración y tratamiento entrañan dificultades en el recién nacido. En épocas tan recientes como la década de los 80s, el tratamiento del dolor en el periodo post operatorio era poco común, en parte por la errónea percepción de que el neonato y en especial el prematuro no sentían dolor. Desde hace 2 décadas ha surgido una cantidad impresionante de evidencia neuroanatómica, neuroquímica y neuroconductual que dan las bases para asumir que el neonato es un ser humano capaz de percibir el dolor y el estrés, incluso en mayores proporciones que un adulto ante la inmadurez de su sistema nervioso. Se sabe que la capacidad de percepción a éste está desarrollada desde las 22 semanas de edad gestacional, y más aún, que existe memoria y procesos de inhibición inmaduros que determinan una percepción proporcionalmente exagerada a estímulos nocivos repetidos comparado con el adulto. Ante esta evidencia y partiendo de uno de los principios fundamentales en la práctica médica, se vuelve obligatorio para todos aquellos involucrados en la asistencia del paciente neonatal, el generar más investigación en torno a este aspecto. De esta manera será factible buscar los mecanismos más adecuados para prevenir, eliminar o por lo menos disminuir el dolor de nuestros pacientes. Este proyecto se enfoca especialmente al prematuro. Las razones son de primera instancia el hecho de que dicha prematurez durante la estancia en las terapias intensivas condiciona una gran cantidad de procedimientos invasivos y manipulación que generan gran cantidad de estrés y dolor. Si a esto agregamos el hecho de que el prematuro tiene sensibilidad aumentada al dolor debido a un bajo umbral de sus fibras nerviosas, mecanismos de "windup" que exageran los estímulos dolorosos, un cruzamiento mayor de los campos receptores de dolor y la inmadurez de las vías inhibitorias descendentes, está por demás el explicar la necesidad de manejar su dolor. Más aún, estas reacciones inmaduras ante el dolor pueden afectar el cerebro en desarrollo a corto y largo plazo. Hoy se asume que el dolor es un fenómeno disruptivo, de alcances todavía no bien determinados en el neonato, especialmente prematuro. En el momento actual es más que obvio que la primera estrategia efectiva con que contamos es la limitación estrictamente necesaria del número de procedimientos dolorosos, especialmente

los más frecuentes, como son el uso de lancetas y succión endotraqueal. El resto de estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas parecen complementos esenciales en la prevención y manejo del dolor neonatal. La investigación en este campo ha mostrado la seguridad y eficacia de algunas de estas estrategias, sin embargo muchos de los estudios presentan limitaciones metodológicas. Por lo anterior se requiere de más investigación para ampliar los recursos que nos permitan practicar una neonatología cada vez más efectiva, y sobre todo más humana. Las sociedades veterinarias actualmente consideran un acto inhumano el realizar procedimientos como intubación o cirugías en los animales sin el uso de analgesia y sedación. Actualmente, la realidad es que todavía son pocos los médicos que consideran necesario el manejo del dolor incluso en adultos. Uno de los argumentos para la limitación en el uso de los mejores analgésicos que se conocen a la fecha, los opiáceos, es el temor a provocar adicción, sin embargo, dicho temor no justifica ni ética ni médicamente el manejo insuficiente del dolor. Por otro lado, sí justifica incrementar nuestros conocimientos en torno al uso de este tipo de fármacos. Muchos neonatólogos y pediatras en diversas partes del mundo, de acuerdo a la literatura, todavía rigen su práctica médica bajo la absolutamente falsa creencia de que el empleo de analgésicos en esta etapa es innecesario.

El presente estudio pretende contribuir a incrementar el conocimiento acerca del manejo del dolor y quizá el surgimiento de nuevas ventajas en el manejo de los recién nacidos. Por el momento dado el número de pacientes incluidos no es posible realizar conclusiones válidas a este respecto, pero se espera conforme se concluya el estudio poder ampliar el horizonte respecto a los beneficios del manejo del dolor y el estrés en el neonato. Si el presente proyecto en proceso logra, en este punto, llamar la atención de algunos hacia este aspecto tan humano de la práctica neonatológica, habrá por lo menos cumplido con uno de sus objetivos más importantes.

SUMMARY

It is a fact the neonates, including prematures, experiment pain. There is enough evidence to assume that this group has received insufficient management for pain and stress. The treatment of pain and stress has been associated with less severe intraventricular hemorrhages, less hormonal responses and improvement of mortality.

Objective. Evaluate the impact of administration of fentanyl in the hospitalization duration in premature neonates with mechanical ventilation.

Material and methods. It is a prospective, longitudinal, experimental, double blinded study. We include all prematures with 1000 and 1500 grams, requiring mechanical ventilation during the first 24 hours of life. They will be assigned randomly to an experimental or placebo group. The experimental group will be receiving a continuous infusion of fentanyl (3mcg/kg/h) and the control group normal saline solution during 48 hours. The final variable will be the duration of hospitalization.

Results. At the moment 3 patients have been recruited. The 3 are female with 1010, 1200, 1400 grams. The staying period is of 10, 15 and 10 days respectively.

Conclusion. According to the nature of the study, it is methodologically necessary to preserve it blinded until more patients are recruited. Meanwhile we ignore which patients have been assigned to the experimental or placebo group. The project will continue until the complete number of patients has been recruited. At the moment it is not feasible to make any statistical analysis.

Bibliografía:

1. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on taxonomy: Pain terms: A list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979;6:249-252.
2. Marks RM, Sachar EJ: Undertreatment of medical patients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med* 1973;78:173-181.
3. Anand KSJ, Craig KD: New perspective on the definition of pain. *Pain* 1996;67:3
4. Diaz-Gomez NM, Domenech AE: Tratamiento del dolor en el recién nacido *RELAN* 1999;1:86-93.
5. Menon G, Anand KJS, McIntosh N: Practical approach to analgesia and sedation in the neonatal intensive care unit. *Sem Perinatol.* 1998;22:417-424
6. Abu-Saad HH, Bours GJJW, Stevens B, Hamers JPH: Assessment of pain in the neonate. *Sem Perinatol.* 1998;22:402-416.
7. Anand KSJ: Clinical importance of Pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1-9.
8. Jacobson B, Eklund G, Hamberger L, Linnarson D, Sedvall G, Valverius M: Perinatal origin of adult self-destructive behavior. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:624-627.
9. Anand KSJ, Scalzo FM: Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior?. *Biol Neonate* 2000;77:69-82.
10. Krause TH, Hoehn T: Chest physiotherapy in mechanically ventilated children: A review. *Crit Care Med* 2000;28:1648-1651.
11. Anand KSJ, Hansen DD, Hickey PR: Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergo cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990;73:661-670.
12. Peters K: Neonatal stress reactivity and cortisol. *J Perinat Neonat Nurs.* 1998;11:1-12.
13. Ionides SP, Weiss NG, Angelopoulos M, Myers TF, Handa R: Plasma beta-endorfina concentrations and analgesia-muscle relaxation in the newborn infant supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1994;125:113-16.
14. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Tadio A: The premature infant pain profile: Development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.
15. Anand KSJ: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn after birth: A randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-179.
16. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B: Acute pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(3)
17. Stevens B: Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*-2000; (2):CD001069
18. Bauer K: Oral sugar solutions in pain therapy of neonates and premature infants. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205:80-85.
19. Blass EM, Watt LB: Suckling-and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain* 1999; 83:611-623.
20. American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society. Prevention and management of pain and stress in the newborn. *Pediatrics* 2000;105:454-461.

21. Porter FL, Wolf CM, Gold J, Lodsoff D, Miller JP: Pain and pain management in newborn infants: a survey of physicians and nurses. *Pediatrics* 1997;100:626-632.
22. Franck LS, Lawhon G: Environmental and behavioral strategies to prevent and manage neonatal pain. *Sem Perinatol.* 1998;22:434-443.
23. Johnston CC, Stevens BJ: Experience in a neonatal intensive care unit affects pain response. *Pediatrics* 1996; 98:925-930.
24. Saarenmaa E: Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2001; 85:53-56.
25. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppaluoto J, Meretoja O, Fellman V: Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants. *J Pediatr* 1999;134:127-131.
26. Fahnenstich H, Steffan J, Kaun N, Bartmann P: Fentanyl induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000;28:836-839.
27. Anand KSJ, McIntosh N, Lagercrantz H: Analgesia and sedation in preterm newborns who require ventilatory support: Results from the NOPAIN trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;153:331-338.
28. Stevens B, Gibbins S, Franck LS: Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(3)
29. Suresh S, Anand KSJ: Opioid tolerance in neonates: Mechanism, diagnosis, assessment, and management. *Sem Perinatol* 1998; 22:425-433.
30. Tobias JD: Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:2122-33.
31. Pokela ML: Pain relief can reduce hypoxemia in distressed neonates during routine treatment procedures. *Pediatrics* 1994;93:379-58.
32. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJS, Branco MF, Araujo C: Physiological, hormonal, and behavioral responses a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr* 1998;132(6):954-59.
33. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, Dettorre MD, Stefano JL: Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1996;129:140-46.
34. Gray JE, Richardson DK, Mac Cormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA: Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity of illness. *Pediatrics* 1992;90:561-567.