



ORIGINAL

Tratamiento farmacológico del dolor en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de alta complejidad: uso en vida real de analgésicos y sedantes en neonatos

María Dolores Canales-Siguero^{a,b,c,*}, Clara Alonso-Díaz^d, Tania Carbayo-Jimenez^d, Sara Vazquez-Roman^d, María López-Maestro^d, Catalina Morales-Betancourt^d, Sagrario Martín-Aragón^c, José Miguel Ferrari-Piquero^a, Carmen Rosa Pallas-Alonso^{d,1} y María Teresa Moral-Pumarega^{d,1}

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

^c Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 30 de junio de 2025; aceptado el 16 de septiembre de 2025

PALABRAS CLAVE

Dolor neonatal;
Analgésia;
Sedación;
Seguridad en el uso
de medicamentos;
Unidad de Cuidados
Intensivos Neonatales

Resumen

Introducción: El manejo eficaz del dolor en neonatos sigue siendo un desafío importante, con datos limitados sobre las estrategias farmacológicas utilizadas en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en la práctica clínica real. La exposición neonatal al dolor no tratado y a una sedación subóptima se ha asociado con efectos adversos en el neurodesarrollo. El objetivo de este estudio fue describir los patrones reales de uso de fármacos sedantes y analgésicos en una UCIN de alta complejidad.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de 13 meses que incluyó a los neonatos nacidos en el hospital e ingresados en la UCIN durante más de 24 horas. Se analizaron la selección de fármacos, las dosis administradas y acumuladas, la vía de administración, los eventos adversos y el manejo del síndrome de abstinencia.

Resultados: Durante el periodo de estudio se ingresaron 423 neonatos, de los cuales 357 cumplieron los criterios de inclusión. Entre ellos, el 53,2% (n = 190) requirió sedación o analgesia. La mediana de duración del tratamiento sedoanalgésico fue de 4,5 días (RIC: 2-11). Los pacientes que requirieron ventilación mecánica presentaron tasas significativamente más altas de sedación (92,7% vs. 35,9%, p < 0,005). La infusión continua de opioides se utilizó en 82 neonatos, siendo el fentanilo el fármaco de primera elección (96,3%). La dexmedetomidina se empleó

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcanales@salud.madrid.org (M.D. Canales-Siguero).

¹ Estas autoras contribuyeron por igual al presente trabajo y comparten la autoría sénior.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504134>

1695-4033/© 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M.D. Canales-Siguero, C. Alonso-Díaz, T. Carbayo-Jimenez et al., Tratamiento farmacológico del dolor en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de alta complejidad: uso en vida real de analgésicos y sedantes en neonatos, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504134>

KEYWORDS

Neonatal pain;
Analgesia;
Sedation;
Drug safety;
Neonatal Intensive
Care Unit

en 68 pacientes, a menudo en combinación con midazolam en casos graves que requerían sedación profunda. Los bloqueantes neuromusculares se utilizaron únicamente en cinco pacientes, principalmente en contexto de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o cirugías mayores. Los eventos adversos (principalmente hipotensión o bradicardia) se presentaron en el 9,2% de los pacientes.

Conclusiones: Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de establecer protocolos estandarizados y basados en la evidencia para la analgesia y sedación en UCIN. La documentación detallada de la práctica clínica real, incluyendo las dosis administradas y dosis acumuladas y los resultados de seguridad, puede contribuir a un manejo más seguro del dolor en la población neonatal vulnerable.

© 2026 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pharmacologic pain management in a high-complexity neonatal intensive care unit: real-world patterns of analgesic and sedative use in neonates

Abstract

Introduction: Effective pain management in neonates remains a major challenge, with limited real-world data on the pharmacologic strategies used in NICUs. Untreated pain and suboptimal sedation in the neonatal period has been associated with adverse neurodevelopmental outcomes. The aim of this study was to describe real-world patterns of systemic sedatives and analgesics use in a level III NICU.

Methods: We conducted a 13-month retrospective observational study, including inborn infants admitted to the NICU for more than 24 hours. We analyzed drug selection, administered doses, cumulative doses, route of administration, adverse events and management of drug withdrawal.

Results: During the study period, 423 newborn infants were admitted to the NICU, of whom 357 met the inclusion criteria. Among them, 53.2% (n = 190) required sedation or analgesia. The median (IQR) duration of sedation/analgesia was 4.5 (2-11) days. Sedation was significantly more frequent among patients requiring mechanical ventilation (92.7% vs 35.9%, $P < .005$). Eighty-two infants received continuous opioid infusion, with fentanyl as the first choice (96.3%). Sixty-eight received dexmedetomidine, often in combination with midazolam (severe cases requiring deep sedation). Neuromuscular blockers were used in only five patients, primarily for extracorporeal membrane oxygenation or major surgeries. Adverse events, mainly hypotension or bradycardia occurred in 9.2% of the patients.

Conclusions: Our findings underscore the need for standardized, evidence-based protocols for analgesia and sedation in NICUs. Detailed documentation of real-world prescribing practices (including prescribed individual and cumulative doses) and safety outcomes may support safer pain management in vulnerable neonatal populations.

© 2026 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Siendo el dolor en neonatos hospitalizados una cuestión fundamental, históricamente ha sido subestimada¹. Durante su estancia, estos pacientes se someten a numerosos procedimientos dolorosos, como punciones lumbares, cateterismos, extracciones de sangre e inserciones de sondas. Sobre la base de estudios previos, se estima que los recién nacidos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) son sometidos a un promedio de hasta 16 procedimientos al día^{2,3}.

El tratamiento del dolor es especialmente importante en prematuros, ya que se ha demostrado que un manejo inadecuado en esta población repercute negativamente en

el neurodesarrollo⁴. En concreto, una mayor exposición al dolor en los bebés prematuros se ha asociado con afectaciones en el desarrollo neurológico, emocional y conductual durante la infancia⁵⁻⁷. Aunque el dolor no tratado y la sedación inadecuada pueden ser perjudiciales, el tratamiento farmacológico del dolor y el estrés en recién nacidos no está exento de riesgos. Los analgésicos y los sedantes pueden provocar efectos adversos como depresión cardiorrespiratoria, hipotensión, disminución de la motilidad gastrointestinal, tolerancia o síndrome de abstinencia, existiendo también una creciente preocupación por sus posibles repercusiones sobre el neurodesarrollo a largo plazo⁸.

El manejo del dolor en neonatos incluye medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas. Se ha demostrado

que algunas medidas no farmacológicas son eficaces para determinados procedimientos⁹. A pesar de ello, no se ha establecido un protocolo farmacológico estandarizado¹⁰. Actualmente, cada UCIN debe establecer su propio protocolo de manejo basado en la evidencia disponible¹¹. En nuestro centro, el manejo del dolor está estandarizado. Sin embargo, en Europa, la mayoría de los fármacos que se utilizan habitualmente carecen de indicaciones para el tratamiento de pacientes prematuros y solo unos pocos tienen indicaciones para recién nacidos a término. Además, en el caso de algunos fármacos, como la metadona o el midazolam, la ficha técnica del producto recomienda explícitamente su uso en recién nacidos¹².

Debido a la falta de alternativas terapéuticas autorizadas, la dosificación de fármacos en esta población a menudo se extrapola de datos farmacocinéticos obtenidos en niños o adultos. A menudo estas extrapolaciones no se apoyan en estudios robustos que confirmen su seguridad o eficacia, especialmente en recién nacidos prematuros. Por otro lado, técnicas avanzadas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y la hipotermia terapéutica alteran la farmacocinética de los fármacos, si bien su impacto en la práctica clínica sigue sin estar suficientemente caracterizado^{13,14}. Esta incertidumbre subraya la necesidad de llevar a cabo estudios en el mundo real para evaluar el uso de estos tratamientos y sus posibles efectos adversos.

Aunque se han realizado estudios a gran escala sobre la medicación utilizada en el manejo del dolor neonatal, hasta ahora no se ha investigado a fondo la exposición acumulativa a estos tratamientos durante la estancia en la UCIN. Gran parte de la evidencia previa proviene de encuestas o registros que no proporcionan información detallada sobre la duración del tratamiento o las dosis administradas¹⁰. Esta limitación, crítica para los prescriptores, afecta a la toma de decisiones en la práctica clínica y a las evaluaciones de seguridad.

En este contexto, se diseñó un estudio con el objetivo principal de realizar un análisis detallado de los fármacos utilizados, las dosis administradas, la duración del tratamiento y sus indicaciones para el tratamiento farmacológico del dolor. Asimismo, evaluamos la seguridad del tratamiento, aportando datos fundamentales para optimizar la prescripción y mejorar el manejo del dolor en esta población vulnerable.

Métodos

Diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio unicéntrico, retrospectivo y descriptivo en la UCIN de alta complejidad (nivel III Q3) de un hospital que atiende aproximadamente 4200 nacimientos al año, incluidos 110 recién nacidos prematuros con un peso inferior a 1.500 g. El periodo de estudio fue de 13 meses, desde abril de 2023 hasta abril de 2024.

Se incluyó a los pacientes ingresados en la UCIN más de 24 horas durante el periodo de estudio. Se excluyó a los recién nacidos extramuros.

Para evaluar el uso de sedantes y analgésicos en la unidad, se revisó el historial de prescripciones. Las prescripciones se realizaron mediante un programa de prescripción

electrónica asistida integrado en el sistema de gestión de datos de pacientes críticos (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*[®]). En el análisis se consideraron todos los tratamientos utilizados como sedantes o analgésicos de uso sistémico. También se tuvieron en cuenta los relajantes musculares. Se incluyeron los siguientes fármacos: paracetamol, metamizol, morfina, fentanilo, remifentanilo, dexmedetomidina, lorazepam, midazolam, clonidina, metadona, ketamina, rocuronio y cisatracurio.

Evaluación del dolor y el estrés

La evaluación del dolor y el estrés en nuestra UCIN se realiza conforme a un protocolo institucional basado en los Estándares Europeos de Atención para la Salud del Recién Nacido, que trazan una estrategia multimodal escalonada para la prevención y el tratamiento del dolor (ver [material suplementario, Apéndice I](#)). Se utilizan habitualmente escalas clínicas validadas: escala *Premature Infant Pain Profile* Revisada (PIPP-R) para evaluar el dolor agudo (validado en prematuros ≥ 25 semanas de edad gestacional [EG] hasta los dos meses de edad), la escala CRIES para el dolor postoperatorio en neonatos a término (validada para la evaluación del dolor postoperatorio en nacidos ≥ 32 semanas EG) y la escala COMFORT-neo para la evaluación del dolor prolongado y la sedación (validada para prematuros nacidos ≥ 24 semanas EG).

Definición de variables

Se revisaron los historiales médicos de cada paciente a quien se prescribió algún tratamiento, para determinar su indicación y si se había producido algún efecto adverso. Se consideraron «efectos adversos» aquellos eventos adversos atribuidos al tratamiento que fueron documentados en el historial médico por el médico responsable.

Para cada paciente, se recogieron las siguientes variables demográficas de la base de datos: EG, peso al nacer, motivo de ingreso, sexo, APGAR a los cinco minutos, necesidad y tipo de reanimación al nacer, diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino, administración de corticosteroides prenatales y tipo de parto. Además, se registraron el soporte respiratorio máximo durante el ingreso y los días de ventilación mecánica invasiva para evaluar la gravedad de los pacientes. Los pacientes también se clasificaron en función del uso de ECMO o hipotermia terapéutica o de la realización de cirugía durante el ingreso.

En cuanto a las variables farmacoterapéuticas, se registraron los siguientes datos para cada fármaco utilizado como sedante, analgésico o bloqueante neuromuscular sistémico durante el ingreso: indicación de uso, vía de administración, dosis máxima, dosis mínima y dosis acumulada durante la estancia. En el caso de fármacos administrados en dosis intermitentes, se registraron la dosis recibida, la dosis por kilogramo de peso corporal y el número de dosis administradas. En el caso de los fármacos administrados en infusión continua, se registraron el tiempo de infusión, las dosis prescritas y acumuladas, y el número de días que se administró el fármaco.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de la cohorte

	Pacientes (n = 357)
Sexo femenino, n (%)	146 (40,9%)
Edad gestacional, semanas (mediana [RIC])	35 (31-39)
< 28 semanas, n (%)	34 (9,5%)
28-32 semanas, n (%)	101 (28,3%)
33-37 semanas, n (%)	85 (23,8%)
> 37 semanas, n (%)	137 (38,4%)
Peso al nacer, gramos (mediana [RIC])	2.300 (1.390-3.100)
< 1.000 g, n (%)	50 (14%)
1.000-1.500 g, n (%)	58 (16,3%)
> 1.500-2.500 g, n (%)	85 (23,8%)
> 2.500 g, n (%)	164 (45,9%)
APGAR 5 minutos	(n = 356)
0-4	16 (4,5%)
5-7	54 (15,2%)
8-10	286 (80,3%)
Corticosteroides prenatales (RNPT < 34 s), n (%)	138/168 (82,1%)
Retraso de crecimiento intrauterino, n (%)	52 (14,6%)
Cirugía durante el ingreso, n (%)	48 (13,4%)
ECMO, n (%)	3 (0,8%)
EHI con hipotermia terapéutica, n (%)	6 (1,7%)
Decesos, n (%)	12 (3,4%)
Días de ventilación mecánica (mediana [RIC])	0 (0-1)
Días de cuidados intensivos (mediana [RIC])	7 (3-19)

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; EHI: encefalopatía hipóxica-isquémica; RIC: rango intercuartílico; RNPT: recién nacido prematuro.

Análisis estadístico

Las características de la población se resumieron utilizando la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para las variables cuantitativas, al no cumplirse el supuesto de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas (recuentos) y relativas (porcentajes). Para evaluar las diferencias en cada característica entre las distintas fases o grupos de intervención, se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney o la prueba de χ^2 , dependiendo de la naturaleza de las variables. Todos los análisis se realizaron con Stata Intercooled para Windows, versión 16 (StataCorp LLC; College Station, TX, EE. UU.), utilizándose un nivel de significación del 5%.

Aspectos éticos

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre (24/503). El estudio se adhirió al Reglamento General de Protección de Datos y los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

A lo largo del periodo de estudio, ingresaron 423 pacientes en la UCIN. De ellos, 357 cumplían los criterios de inclusión, y se excluyó a 48 pacientes trasladados desde otros centros y a 18 con estancias inferiores a 24 horas. Las características

demográficas de los pacientes ingresados durante el periodo de estudio se describen en la [tabla 1](#).

De los pacientes ingresados en la UCIN, el 53,22% (n = 190) requirió tratamiento con algún sedante o analgésico. Considerando exclusivamente a los que requirieron un nivel de analgesia superior al paracetamol, el porcentaje de pacientes que recibieron sedoanalgesia disminuyó al 31,37% (n = 112) en el total de recién nacidos y al 33,88% (n = 41) entre prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación o con pesos inferiores a 1.500 g. La proporción de pacientes que recibieron sedoanalgesia con relación a sus características basales se muestra en la [tabla 2](#). De los pacientes que recibieron sedoanalgesia, el 42,1% eran mujeres, con una mediana de EG de 36 semanas (RIC: 29-39) y de peso al nacer de 2.365 g. (RIC: 1.145-3.190). La mediana de días de ventilación mecánica fue de un día (RIC: 0-3) y, en cuidados intensivos, de 14 días (RIC: 6-34).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el uso de sedantes y analgésicos entre los pacientes nacidos con EG inferior a 32 semanas o peso inferior a 1.500 g y los nacidos con más de 32 semanas y 1.500 g (61,15% [74/121] vs. 49,15% [116/236]; p = 0,0041). Además, en el grupo de pacientes que requirieron ventilación mecánica, el 92,7% (101/109) recibió sedoanalgesia, en comparación con el 35,9% (89/248) de los no ventilados (p < 0,005).

Los fármacos administrados para el manejo del dolor y la sedación durante el periodo de estudio, así como las indicaciones para las que se utilizaron, se recogen en la [tabla 3](#). Conviene señalar que un mismo fármaco puede haberse administrado a un paciente para más de una indicación. Es importante destacar que nuestro protocolo no contempla

Tabla 2 Proporción de pacientes que recibieron sedoanalgesia según sus características basales

	Porcentaje de pacientes tratados con sedoanalgesia
Edad gestacional	
< 28 semanas EG	88,1%; 30/34
28-32 semanas EG	45,4%; 46/101
33-37 semanas EG	41,2%; 35/85
> 37 semanas EG	57,7%; 79/137
Peso al nacer	
< 1.000 g	80%; 40/50
1.000-1.500 g	53,4%; 31/58
> 1.500-2.500 g	32,9%; 28/85
> 2.500 g	55,5%; 91/164
Corticosteroides prenatales	54%; 87/161
Retraso de crecimiento intrauterino	65,4%; 34/52
Parto por cesárea	56,4%; 106/188
APGAR 5 minutos	
0-4	87,5%; 14/16
5-7	68,4%; 37/54
8-10	48,2%; 138/286
Soporte respiratorio máximo durante el ingreso	
Sin soporte respiratorio	27,6%; 16/58
Ventilación no invasiva	38%; 73/192
Ventilación mecánica convencional	93,3%; 84/90
Ventilación de alta frecuencia oscilatoria	100%; 17/17
Cirugía durante el ingreso	100%; 48/48
ECMO	100%; 3/3
EHI con hipotermia terapéutica	100%; 6/6
Decesos	100%; 12/12

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; EG: edad gestacional; EHI: encefalopatía hipóxica-isquémica.

el uso rutinario de opioides ni de bloqueantes neuromusculares para procedimientos no invasivos, como la ecografía. Los bolos registrados en relación con las pruebas de imagen correspondían a pacientes críticos que ya se encontraban inestables, en muchos casos con ventilación mecánica. En estos pacientes se administraron bolos adicionales para optimizar la estabilidad hemodinámica y respiratoria durante el procedimiento, más que por la necesidad de sedoanalgesia por la prueba de imagen en sí. La [tabla 4](#) muestra las dosis mínimas y máximas de cada fármaco utilizado y la media de la dosis acumulada durante el ingreso en los pacientes incluidos en el estudio.

El paracetamol fue el fármaco de primera línea entre los analgésicos no opioides. Durante el periodo de estudio, más de la mitad de los pacientes recibieron paracetamol en algún momento. El metamizol se utilizó exclusivamente como antipirético y nunca como analgésico.

El fentanilo y la morfina se administraron en infusión continua como terapia de mantenimiento en 82 pacientes. El 96% de los pacientes (n = 79) recibió fentanilo inicialmente, con cambio a la morfina en el 18,9% (n = 15). La terapia de mantenimiento se inició con morfina en tres pacientes, dos de ellos hemodinámicamente estables. El remifentanilo se utilizó solo en dosis intermitentes en el 93,3% de los pacientes (n = 14) durante la intubación.

Para la sedación, 68 pacientes recibieron infusiones continuas de dexmedetomidina. Diecinueve pacientes también recibieron midazolam en situaciones críticas que requerían sedación profunda. La EG corregida mediana de las pacientes que recibieron midazolam fue de 39 semanas (RIC: 35-40), y la de los que recibieron dexmedetomidina fue de 37 semanas (RIC: 27-39).

En cuanto a los relajantes musculares, se utilizaron cisatracurio y rocuronio. Solo se administraron en infusión continua durante la ECMO y en dos pacientes críticos con hernia diafragmática congénita durante el postoperatorio, siempre en pacientes con ventilación mecánica (n = 5). En el resto de los procedimientos en los que se utilizaron relajantes musculares, se administraron dosis únicas.

Cinco pacientes recibieron hipotermia terapéutica, y todos recibieron fentanilo como analgésico. La dosis fue similar a la utilizada en los demás pacientes; ninguno recibió una dosis superior a 2 µg/kg/h, y la dosis máxima mediana fue de 1,5 µg/kg/h (RIC: 1-2). Todos los pacientes recibieron dexmedetomidina como sedante, y dos también recibieron midazolam.

En lo que respecta a los efectos adversos asociados al uso de estos fármacos, durante el periodo de estudio hubo un caso de intoxicación por paracetamol que requirió tratamiento con N-acetilcisteína. Debido a un error de

Tabla 3 Fármacos utilizados para la sedoanalgesia e indicaciones para su uso

Fármaco	Indicación	Número de pacientes tratados
Paracetamol enteral (n = 134)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	42
	Postoperatorio	36
	Agitación/irritabilidad	34
	Lesión por extravasación	15
	Lesiones cutáneas (hematomas/heridas)	12
	Postmanipulación	9
	Dermatitis del pañal	6
	Fiebre	5
	ECMO	2
	Hipotermia terapéutica	2
Paracetamol intravenoso (n = 118)	Drenaje torácico	1
	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	80
	Postoperatorio	44
	Agitación/irritabilidad	15
	Postmanipulación	8
	Otras (punción de reservorio tipo Ommaya, fiebre, hematomas, fisura anal)	4
	ECMO	3
	Lesión por extravasación	2
	Punción lumbar	1
Fentanilo intravenoso (n = 81)	Gravedad respiratoria/hemodinámica	50
	Postoperatorio	24
	Canalización vascular	15
	Inyección intraocular	10
	Atrioseptostomía	8
	Intubación	7
	Otras (ecografía, aspiración de secreciones, cateterismo terapéutico, punción de reservorio Ommaya, colocación de drenaje)	5
	Hipotermia terapéutica	5
	Fotocoagulación láser	4
	Postcateterismo	3
	Reparación de defecto de la pared abdominal	3
	ECMO	2
	Drenaje torácico	1
	Cuidados al final de la vida	1
	Administración de hialuronidasa para manejo de extravasación	1
	Embolización	1
	Broncoscopia	1
	Paracentesis	1
	Punción lumbar	1
Fentanilo intranasal (n = 45)	Canalización vascular	30
	Administración de hialuronidasa para manejo de extravasación	8
	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	6
	Intubación	2
	Inyección intraocular	1
	Cura de ileostomía	1
	Toma de muestra de sangre	1
	Atrioseptostomía	1
Morfina (n = 20)	Retirada de drenaje	1
	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	16
	Postoperatorio	4
	ECMO	2
	Canalización vascular	1
	Reparación de defecto de la pared abdominal	1
	Punción lumbar	1

Tabla 3 (continuación)

Fármaco	Indicación	Número de pacientes tratados
Remifentanilo (n = 15)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	1
	Intubación	14
Dexmedetomidina (n = 68)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	54
	Hipotermia terapéutica	5
	ECMO	3
	Postoperatorio	14
	Canalización vascular	6
	Inyección intraocular	7
	Postcateterismo	2
	Fotocoagulación láser	3
	Atrioseptostomía	4
	Broncoscopia	1
Dexmedetomidina intranasal (n = 4)	Inyección intraocular	2
	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	1
	Canalización vascular	1
Midazolam (n = 34)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	21
	Postoperatorio	8
	Canalización vascular	8
	Atrioseptostomía	4
	ECMO	2
	Inyección intraocular	2
	Drenaje torácico	2
	Reparación de defecto de la pared abdominal	2
	Hipotermia terapéutica	1
	Intubación	1
	Colocación de drenaje torácico	1
	Fotocoagulación láser	1
Midazolam intranasal (n = 7)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	3
	Canalización vascular	2
	Inyección intraocular	2
Ketamina intravenosa (n = 15)	Canalización vascular	10
	ECMO	2
	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	1
	Inyección intraocular	1
	Fibrobroncoscopia	1
	Reparación de defecto de la pared abdominal	1
	Atrioseptostomía	1
Ketamina intramuscular (n = 2)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	1
	Canalización vascular	1
Ketamina intranasal (n = 1)	Canalización vascular	1
Cisatracurio (n = 10)	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	7
	ECMO	3
	Postoperatorio	2
	Canalización vascular <i>en paciente inestable</i>	2
	Reparación de onfalocele	1
Rocuronio (n = 36)	Intubación	27
	Canalización vascular <i>en paciente hemodinámicamente inestable</i>	6
	Inyección intraocular	5
	Compromiso hemodinámico/respiratorio grave	4
	Fotocoagulación láser	2
	Procedimientos quirúrgicos (reducción de asas, reparación de onfalocele)	2
	ECMO	1
	Drenaje torácico <i>en paciente hemodinámicamente inestable</i>	1
	Ecografía <i>en paciente hemodinámicamente inestable</i>	1
	Atrioseptostomía	1

Tabla 4 Dosis administradas y vía de administración de cada fármaco

Fármaco	Vía de administración	Pacientes (n)	Mínimo de dosis/peso, mediana (RIC)	Máxima de dosis/peso, mediana (RIC)	Número de dosis administradas (RIC)	Horas de infusión continua (RIC)	Dosis acumulada durante el ingreso, mediana (RIC)
Paracetamol	Enteral	134	9,8 ± 0,4 mg/kg	10 ± 0,8 mg/kg	6 (2-16)	No corresponde	119,9 (45-324) mg
	Intravenosa	118	9,1 ± 1,9 mg/kg	10,1 ± 3,5 mg/kg	7 (3-21,7)	No corresponde	145,2 (62,1-499,8) mg
Fentanilo	IV (infusión continua)	62	0,8 (0,5-1) µg/kg/h	2 (1,3-2,6) µg/kg/h	No corresponde	130 (38,5-259)	249,4 (59,7-647,9) µg
	IV (bolos)	76	0,9 ± 0,3 µg/kg	1,2 ± 0,4 µg/kg	5,5 (2-19,2)	No corresponde	11 (4-40,5) µg
Morfina	Intranasal	45	1 ± 0,2 µg/kg	1 ± 0,2 µg/kg	1 (1-3)	No corresponde	3,8 (2,9-7,1) µg
	IV (infusión continua)	18	12,3 (7,4-15,1) µg/kg	25 (20,7-57,5) µg/kg	No corresponde	167 (90,2-278,7)	3204,4 (1518,4-9632,2) µg
	IV (bolos)	19	10,2 (10-10,7) µg/kg	10 (9,9-10,3) µg/kg	11 (5,5-24)	No corresponde	109,5 (69,3-520,2) µg
Remifentanilo	IV (bolos)	15	1 (1-1,1) µg/kg	1 (1-1,1) µg/kg	1 (1-1)	No corresponde	3 (1-3,4) µg
	Dexmedetomidina	68	0,2 (0,2-0,2) µg/kg	0,65 (0,4-0,92) µg/kg	No corresponde	74 (26,5-266,75)	56,48 (19,48-205,42) µg
	Intranasal	4	0,5 (0,048-0,5) µg/kg	0,5 (0,048-0,5) µg/kg	2 (1-3,5)	No corresponde	3,25 (1,33-4,96) µg
Midazolam	IV (infusión continua)	19	0,05 (0,05-0,08) mg/kg/h	0,2 (0,1-0,27) mg/kg/h	No corresponde	167 (49,5-274,5)	65,1 (12,4-137,1) mg
	IV (bolos)	32	0,05 (0,05-0,09) mg/kg	0,1 (0,09-0,11) mg/kg	5 (2-16)	No corresponde	1,34 (0,55-5,4) mg
	Intranasal	7	0,09 ± 0,006 mg/kg	0,09 ± 0,006 mg/kg	1 (1-1)	No corresponde	0,3 (0,2-0,3) mg
Ketamina	Intravenosa	15	0,52 (0,5-0,83) mg/kg	0,53 (0,5-0,97) mg/kg	2 (1-3)	No corresponde	4 (1,9-6) mg
	Intramuscular	2	1,9 (1,92-1,97) mg/kg	1,9 (1,92-1,97) mg/kg	1 (1-1)	No corresponde	5,62 (4,31-5,93) mg
	Intranasal	1	3 mg/kg	3 mg/kg	1	No corresponde	12 mg
	Cisatracurio	5	1 (1-1) µg/kg/min	3,5 (1-4) µg/kg/min	No corresponde	391 (25-484)	3583,3 (77,5-4530,66) µg
	IV (bolos)	9	100 (100-100) µg/kg	100 (100-100) µg/kg	3 (1-48)	No corresponde	606 (310-1190,75) mg
Rocuronio	IV (infusión continua)	1	5 µg/kg/min	8 µg/kg/min	No corresponde	157	4119,2 µg
	IV (bolos)	36	591,3 (300-600) µg/kg	600 (593,67-600) µg/kg	1 (1-2)	No corresponde	1.800 (862-2313,75) µg

administración, el paciente recibió una dosis de 75 mg/kg en lugar de 7,5 mg/kg. Se trataba de un paciente con una EG corregida de 27⁺⁴ semanas y un peso de 850 g. Cuatro horas después de la administración del fármaco, el paciente tenía un nivel sérico de paracetamol de 49,5 mg/mL. Posteriormente, el nivel de paracetamol se normalizó, alcanzando un nivel indetectable, y el paciente no presentó ninguna manifestación clínica asociada.

Asimismo, en el 8,8% (6/68) de los pacientes tratados con dexmedetomidina fue necesario reducir la dosis o suspender temporalmente el tratamiento debido a hipotensión o bradicardia. En cuanto a los síntomas de abstinencia, el 50,7% (34/67) de los pacientes tratados con benzodiazepinas u opioides recibieron algún tipo de terapia de sustitución para prevenir o tratar el síndrome de abstinencia. De los pacientes tratados con opioides en infusión continua, el 53,1% (34/64) recibió metadona. Además, algunos pacientes (32,3%; 22/68) recibieron clonidina o lorazepam como sustitutivo de la sedación (dexmedetomidina o midazolam).

Discusión

Nuestro estudio ofrece una perspectiva detallada sobre el uso de la sedoanalgesia en una UCIN de alta complejidad, destacando tanto la frecuencia de administración como la dosis de los distintos fármacos. En nuestra cohorte, el 53,2% de los pacientes requirió sedación. Este porcentaje es superior al 34% reportado en la cohorte del estudio EUROPAIN, en el que menos pacientes parecían requerirla¹⁰. Sin embargo, al comparar los datos de los pacientes nacidos con una EG inferior a 32 semanas al nacer con los datos de la cohorte sueca, el porcentaje de pacientes que requirieron sedoanalgesia intravenosa resultó ser similar (38,5% en la cohorte sueca vs. 33,8% en nuestro estudio)¹⁵. Estudios previos han demostrado que las actitudes hacia la analgesia neonatal pueden variar en función del contexto cultural y las guías de manejo nacionales¹⁶. La elevada proporción de uso de sedantes y analgésicos en nuestra cohorte sugiere una mayor concienciación sobre el manejo del dolor neonatal en nuestro entorno, así como el conocimiento/consciencia entre los profesionales españoles de que el dolor en las primeras etapas de la vida tiene efectos significativos sobre la salud a largo plazo que persisten en la infancia o incluso en la edad adulta.

Los resultados muestran que el fentanilo fue el opioide de primera línea en la mayoría de los casos, con cambio posterior a la morfina en pacientes con procesos prolongados o más graves. El remifentanilo se utilizó casi exclusivamente para la intubación orotraqueal, lo que concuerda con la literatura previa¹⁷. La sedación se basó principalmente en la dexmedetomidina, reservando el midazolam para pacientes en situaciones más críticas que requerían sedación profunda. Esta estrategia es consistente con estudios previos que sugieren que la dexmedetomidina puede ser una alternativa más segura a las benzodiazepinas, ya que la primera presenta un posible efecto neuroprotector, mientras que el uso de las segundas se ha asociado a efectos adversos sobre el neurodesarrollo^{18,19}. El uso de relajantes musculares fue excepcional y se limitó a circunstancias particulares, como la ECMO o las cirugías mayores.

En el estudio EUROPAIN, el 82% de los neonatos ventilados recibieron algún tipo de sedoanalgesia¹⁰. En cambio, en nuestra cohorte el porcentaje ascendió al 92,7% de los neonatos ventilados. Con respecto a los opioides, la morfina fue el empleado con mayor frecuencia en el estudio EUROPAIN, mientras que en nuestra unidad fue el fentanilo. Además, el 25% de los neonatos en el estudio EUROPAIN recibieron midazolam, mientras que en nuestra cohorte la dexmedetomidina fue el sedante de primera línea, con un uso menos frecuente de midazolam. Cabe destacar que en el estudio EUROPAIN hubo un uso significativamente mayor de los relajantes musculares en infusión continua (7% vs. 4,6% en nuestro estudio). También identificamos otra diferencia importante con respecto al uso de fármacos para tratar o prevenir el síndrome de abstinencia. En el estudio EUROPAIN, el 8,1% de los pacientes tratados con opioides o benzodiazepinas recibieron fármacos con este objeto, en comparación con el 50,7% de nuestra cohorte. Esta discrepancia puede deberse a cambios en el abordaje de la abstinencia en los últimos años, ya que el estudio EUROPAIN se publicó hace diez años. En nuestra unidad, la decisión de instaurar el tratamiento con metadona no se basa en umbrales predefinidos de dosis acumuladas, sino en la duración de la exposición a opioides, la presencia de signos clínicos sugestivos de abstinencia y el criterio del equipo clínico.

Otro de los hallazgos relevantes del estudio fue el uso generalizado del paracetamol en diversos entornos clínicos. Su papel como agente de primera línea en el manejo del dolor postoperatorio está bien establecido y respaldado por evidencia robusta²⁰. Sin embargo, en neonatos críticos, también se utilizó el paracetamol en combinación con opioides para lograr un efecto de ahorro de opioides y mejorar la seguridad del tratamiento²¹. En casos de dolor leve, como lesiones cutáneas, dermatitis del pañal o procedimientos menores, el paracetamol se utilizó frecuentemente como analgésico sistémico de primera línea. Aunque este abordaje es consistente con el perfil del paracetamol como fármaco seguro y bien tolerado, en estas situaciones se deben reforzar las medidas no farmacológicas para minimizar la exposición innecesaria a fármacos. Estos hallazgos evidencian la necesidad de optimizar los protocolos, consolidar el papel del paracetamol en el manejo del dolor postoperatorio y promover su uso como coadyuvante en determinados pacientes críticos. También fomentan la prescripción racional en el manejo del dolor leve.

En cuanto a las dosis acumuladas durante el ingreso, nuestro estudio es el primero en recoger y analizar esta información, por lo que no fue posible comparar estos resultados con datos previos, ya que no encontramos ningún estudio reciente que los proporcionara.

Con respecto a la hipotermia terapéutica, todos los pacientes recibieron analgesia con fentanilo y sedación con dexmedetomidina o midazolam. Esto contrasta con los resultados de una encuesta sobre la medicación utilizada en estos pacientes en las UCIN italianas, donde el 71,4% de los pacientes fueron manejados con monoterapia y el fentanilo (58,6%) fue el fármaco más utilizado²². Una revisión sistemática que comparó las estrategias de sedoanalgesia durante la hipotermia terapéutica reveló que la morfina era el fármaco más utilizado, a menudo en monoterapia, con un rango de dosis de 8 a 60 µg/kg/h para la morfina y de 1 a 5 µg/kg/h para el fentanilo²³. La adición de dexmedetomidina a los opioides

puede reducir la dosis necesaria de opioides y el tiempo hasta la extubación o el inicio de la nutrición enteral²⁴. La combinación con dexmedetomidina en nuestra cohorte podría haber permitido una reducción de las dosis de opioides, con una dosis administrada máxima de 2 $\mu\text{g/kg/h}$.

La sedoanalgesia en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) sometidos a hipotermia terapéutica es un área de creciente interés y objeto de debate. En nuestro centro, al igual que en muchos protocolos clínicos, estos pacientes reciben sedoanalgesia de forma rutinaria en base al principio ético de evitar el dolor y el estrés en esta población tan vulnerable. Los datos preclínicos sugieren que el dolor y el estrés pueden contrarrestar los beneficios neuroprotectores de la hipotermia²⁵. También están surgiendo datos clínicos: en un estudio retrospectivo en neonatos con EHI, el tratamiento con opioides se asoció a una reducción del daño cerebral en pruebas de neuroimagen y a una mejora en los resultados neurológicos a largo plazo²⁶. Un ensayo aleatorizado multicéntrico europeo de hipotermia terapéutica mostró una eficacia mayor en comparación con estudios anteriores (número necesario a tratar, 4 vs. 6-9), hallazgo atribuido al hecho de que todos los lactantes enfriados también recibieron morfina o una dosis equivalente de fentanilo²⁷. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas: en un análisis secundario del ensayo aleatorio de hipotermia terapéutica del *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), la exposición a sedoanalgesia no se asoció con una mejora ni un empeoramiento del neurodesarrollo a largo plazo²⁸. Estos resultados ponen de relieve que, aunque la sedoanalgesia puede mitigar el dolor y el estrés, también hay que considerar los posibles riesgos asociados. Entre ellos se encuentran la interferencia con la monitorización neurológica y neurofisiológica, la ventilación mecánica prolongada, la inestabilidad hemodinámica y la alteración de la farmacocinética de los fármacos durante la hipotermia, lo que puede dar lugar a una exposición aumentada a los mismos. Así, Róka et al. encontraron concentraciones séricas de morfina más elevadas entre las 24 y las 72 horas de vida en neonatos enfriados en comparación con neonatos normotérmicos que recibieron dosis equivalentes²⁹. A pesar de que la muestra incluyó pocos pacientes con EHI, nuestro estudio aporta información valiosa del mundo real sobre el uso habitual de sedoanalgesia y la ausencia de efectos adversos observados en este subgrupo.

Un aspecto relevante de nuestro estudio es el uso de la vía intranasal para administrar sedantes y analgésicos. La administración intranasal de fentanilo y dexmedetomidina se utiliza en procedimientos específicos, como la canalización venosa y la inyección intraocular, y ofrece una alternativa no invasiva que facilita la analgesia en situaciones en las que la vía intravenosa no está disponible o resulta menos conveniente. La vía intranasal parece ser una opción eficaz y segura en los recién nacidos, aunque su uso aún no se ha generalizado a todas las unidades neonatales. La incorporación de esta vía en los protocolos de analgesia podría mejorar la atención neonatal³⁰.

Nuestro estudio, basado en datos de la práctica clínica real, contribuye a la evidencia sobre el uso de sedantes y analgésicos en neonatos críticos. Los datos y la evidencia del mundo real son herramientas cruciales para

mejorar el desarrollo y la seguridad de los fármacos en neonatología³¹. En este contexto, la implementación de sistemas de prescripción electrónica, como el utilizado en nuestro estudio, ofrece una oportunidad para mejorar la seguridad de la farmacoterapia neonatal³². La receta electrónica facilita la recogida estructurada de datos clínicos y terapéuticos, lo que permite registrar detalladamente las dosis administradas³³.

Este estudio tiene varias limitaciones. Dada su naturaleza retrospectiva, la identificación de los efectos adversos puede haberse visto limitada por la calidad de los historiales clínicos. Además, no se evaluó la eficacia de los tratamientos porque no se analizaron las escalas de evaluación del dolor administradas durante el tratamiento. Sin embargo, entre las fortalezas del estudio se incluyen el gran tamaño de la muestra, el seguimiento de los pacientes durante todo el ingreso y el registro exhaustivo de las dosis administradas. Esto contrasta con otros estudios a gran escala sobre el tratamiento del dolor en neonatos, como EUROPAIN, en los que no fue posible registrar las indicaciones o las dosis¹⁰.

Nuestro estudio contribuye al conocimiento sobre el manejo de la sedación y la analgesia en la UCIN, haciendo hincapié en el papel del fentanilo como opioide de elección, el uso generalizado de la dexmedetomidina como sedante de primera línea y la necesidad de estrategias para reducir el síndrome de abstinencia neonatal por opioides. Se aporta información sobre las dosis administradas y dosis acumulada para cada fármaco, que no se ha recogido con detalle en estudios previos. La incorporación de sistemas de prescripción electrónica y el análisis de datos de la práctica clínica real pueden convertirse en herramientas clave para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento en estos pacientes.

Financiación

La publicación de este estudio no cuenta con ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2026.504134>.

Bibliografía

1. Bueno M, Rao M, Aujla P, Victor C, Stevens B. A scoping review of the epidemiology and treatment of painful procedures in hospitalized neonates: What has changed in the past three decades? *Eur J Pain*. 2024;28:1468–85.
2. Barzegari AA, Akbarian Rad Z, Nikbakht HA, Qalehsari MQ, Jafarian Amiri SR, Zabihi A, et al. Frequency and pain intensity of painful procedures in premature infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Educ Health Promot*. 2024;13:467.
3. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300:60–70.

4. Selvanathan T, Miller SP. Effects of pain, sedation and analgesia on neonatal brain injury and brain development. *Semin Perinatol*. 2024;48:151928.
5. Ranger M, Chau CMY, Garg A, Woodward TS, Beg MF, Bjornson B, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013;8:e76702.
6. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009;143:138–46.
7. Vinall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KPV, Poskitt KJ, Brant R, et al. Invasive procedures in preterm children: brain and cognitive development at school age. *Pediatrics*. 2014;133:412–21.
8. Hall RW, Anand KJS. Pain Management in Newborns. *Clin Perinatol*. 2014;41:895–924.
9. Pillai Riddell RR, Bucsea O, Shiff I, Chow C, Gennis HG, Badovinac S, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;6:CD006275.
10. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:796–812.
11. Espinosa Fernández MG, González-Pacheco N, Sánchez-Redondo MD, Cernada M, Martín A, Pérez-Muñuzuri A, et al. Sedoanalgesia en las unidades neonatales. *An Pediatr (Barc)*. 2021;95:126.e1–11.
12. Centro de información de medicamentos [Internet]. [consultado 16 Feb 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
13. Patel JS, Kooda K, Igneri LA. A Narrative Review of the Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Critical Care Therapies. *Ann Pharmacother*. 2023;57:706–26.
14. Smits A, Annaert P, Van Cruchten S, Allegaert K. A Physiology-Based Pharmacokinetic Framework to Support Drug Development and Dose Precision During Therapeutic Hypothermia in Neonates. *Front Pharmacol*. 2020;11:587.
15. Graham H, Razaz N, Håkansson S, Blomqvist YT, Johansson K, Persson M, et al. Pain in very preterm infants-prevalence, causes, assessment, and treatment. A nationwide cohort study. *Pain*. 2025;166:1882–92.
16. Arribas C, Cavallaro G, Gonzalez JL, Lagares C, Raffaelli G, Smits A, et al. Global cross-sectional survey on neonatal pharmacologic sedation and analgesia practices and pain assessment tools: impact of the sociodemographic index (SDI). *Pediatr Res*. 2024;96:964–75.
17. McPherson C, Ortinou CM, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. *J Perinatol*. 2021;41:383–95.
18. Dean JM, George S, Naylor AS, Mallard C, Gunn AJ, Bennet L. Partial neuroprotection with low-dose infusion of the α 2-adrenergic receptor agonist clonidine after severe hypoxia in preterm fetal sheep. *Neuropharmacology*. 2008;55:166–74.
19. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res*. 2010;67:117–27.
20. Maitra S, Baidya DK, Khanna P, Ray BR, Panda SS, Bajpai M. Acute perioperative pain in neonates: An evidence-based review of neurophysiology and management. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014;52:30–7.
21. Reduction of post-operative opioid use in neonates following open congenital diaphragmatic hernia repairs: A quality improvement initiative - ClinicalKey [Internet]. [consultado 30 Ago 2025]. Disponible en: <https://www.clinicalkey-es.m-hdoct.a17.csinet.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0022346821006436?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0022346821006436%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fbvscscm.c17.net%2F>.
22. Lago P, Spada C, Lugli L, Garetti E, Pirelli A, Savant Levet P, et al. Pain management during therapeutic hypothermia in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatrica*. 2020;109:628–9.
23. Joshi M, Muneer J, Mbuagbaw L, Goswami I. Analgesia and sedation strategies in neonates undergoing whole-body therapeutic hypothermia: A scoping review. *PLoS One*. 2023;18:e0291170.
24. Naveed M, Bondi DS, Shah PA. Dexmedetomidine Versus Fentanyl for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27:352–7.
25. Thoresen M, Satas S, Løberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*. 2001;50:405–11.
26. Angeles DM, Wycliffe N, Michelson D, Holshouser BA, Deming DB, Pearce WJ, et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. *Pediatr Res*. 2005;57:873–8.
27. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R. neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*. 2010;126:e771–8.
28. Natarajan G, Shankaran S, Laptook AR, McDonald SA, Pappas A, Hintz SR, et al. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2018;38:1060–7.
29. Róka A, Melinda KT, Vársárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;121:e844–9.
30. Perri A, Fattore S, Sbordon A, Rotunno G, De Matteis A, Papacci P, et al. Intranasal Analgesia in Preterm and Term Neonates. *Paediatr Drugs*. 2024;27:191–9.
31. Singh K, Concato J, Davis JM. Real-World Evidence for Neonatal Drug Development: Challenges and Opportunities. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2024;265:113806.
32. Canales-Siguero MD, García-Muñoz C, Caro-Teller JM, Piris-Borregas S, Martín-Aragón S, Ferrari-Piquero JM, et al. Electronic Prescribing in the Neonatal Intensive Care Unit: Analysis of Prescribing Errors and Risk Factors. *J Med Syst*. 2025;49:26.
33. Daher A, Badran EF, Al-Lawama M, Al-Tae A, Makahleh L, Jabaiti M, et al. Impact of Computerized Prescription on Medication Errors and Workflow Efficiency in Neonatal Intensive Care Units: A Quasi-Experimental Three-Phase Study. *Methods Inf Med*. 2020;59(4–05):140–50.