

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TÍTULO

Eficacia del uso del amamantamiento para el tratamiento del dolor durante la aplicación de vacunas en lactantes menores de 6 meses: Ensayo Clínico Controlado, doble ciego.

NOMBRE DEL TESISISTA

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Nombre del Tutor

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz

Dra. Virginia Gordillo Alvarez

Asesor Metodológico

Dr. Juan Talavera Piña

Lugar donde se desarrolló el estudio:

- Unidad de Medicina Familiar número 15 localizado en la Delegación Iztapalapa, México D.F.
- Hospital Rural San Felipe Ecatepec Localizado en San Cristóbal de las Casas, Chiapas.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

TÍTULO

Eficacia del uso del amamantamiento para el tratamiento del dolor durante la aplicación de vacunas en lactantes menores de 6 meses: Ensayo Clínico Controlado, doble ciego.

NOMBRE DEL TESISISTA

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Nombre del Tutor

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz

10/ Nov / 2009

Dra. Virginia Gordillo Alvarez

Asesor Metodológico

Dr. Juan Talavera Piña

*Atunel
Dra Sepulveda
13 Nov 09*

Lugar donde se desarrolló el estudio:

- Unidad de Medicina Familiar número 15 localizado en la Delegación Iztapalapa, México D.F.
- Hospital Rural San Felipe Ecatepec Localizado en San Cristóbal de las Casas, Chiapas.

*HECTO
J. DONAZA EL 4/5/2009*

[Signature]
Dr Eric Flores
10034102

[Signature]
Dra. Liliana Ramirez A.

[Signature]
Dra Graciela Gaudin
10-nov-09

JURADO DEL EXAMEN DE TESIS

Dr. Héctor Jaime González Cabello
PRESIDENTE

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola
SECRETARIO

Dr. Eric Moises Flores Ruiz
SINODAL

Dra. Graciela Castañeda Mucino
SINODAL

Dra. Liliana Ramirez Aldana
SINODAL

ÍNDICE

- I. RESUMEN
- II. ANTECEDENTES
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
- V. HIPÓTESIS
- VI. OBJETIVOS DEL ESTUDIO
- VII. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS
 1. Características del lugar donde se realizó el estudio
 2. Diseño
 - i. Tipo de estudio
 - ii. Grupos de estudio
 - a. Criterios de inclusión
 - b. Criterios de exclusión
 - iii. Tamaño de la muestra
 - iv. Definiciones de las variables
 - v. Descripción general del estudio
 - vi. Análisis de datos
 - vii. Factibilidad y aspectos éticos
- VIII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS
- IX. RESULTADOS
- X. DISCUSIÓN
- XI. CONCLUSIONES
- XII. ANEXOS
- XIII. BIBLIOGRAFÍA

I RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las inyecciones son el procedimiento doloroso más común de la infancia. Prácticamente todos los niños requieren vacunas desde el nacimiento, y durante los 6 primeros meses de vida es cuando se aplican la mayoría de estas vacunas y no se realiza ningún método para disminuir el dolor en estos procedimientos. En los últimos 5 años se han realizado estudios para tratamiento del dolor durante las inmunizaciones, utilizando medidas farmacológicas, y de las medidas no farmacológicas, solo se ha utilizado la sucrosa o glucosa, con resultados a favor de utilizar medidas no farmacológicas contra el no administrar ningún manejo analgésico que se realiza en la actualidad.

OBJETIVOS: Determinar la eficacia del tratamiento a base de amamantamiento para disminuir el tiempo de llanto y el dolor, medido con la escala de Wisconsin, comparada con sucedáneo de la leche y contra el no aplicar maniobra analgésica, en lactantes menores seis meses de edad, durante la vacunación.

LUGAR: Unidad de Medicina Familiar número 15 localizado en la Delegación Iztapalapa, México D.F. y Hospital Rural San Felipe Ecatepec Localizado en San Cristóbal de las Casas, Chiapas.

TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.

METODOLOGÍA:

Material humano: *Un investigador/observador principal. Un Asignador de la maniobra:* se encargó de asignar mediante una lista con números aleatorios a los tres grupos, verificó que se diera la maniobra asignada y videograbó al paciente. *Dos observadores externos:* vieron la maniobra videograbada y se cuantificó el tiempo de llanto y calificó el dolor con la escala de Wisconsin (EDW) posterior a la vacunación. *Un colaborador externo:* realizó el análisis estadístico. *Un asistente:* enfermera estandarizada en la aplicación de la vacuna.

Criterios de inclusión: lactantes de edad menor o igual a 6 meses, Pacientes al nacimiento de término, Peso al nacimiento mayor de 2.5 kg, neurológicamente íntegros, con tolerancia a la vía oral, sin cardiopatía congénita, sin neumopatía o antecedente de intubación endotraqueal, alimentación mixta a base de leche humana y sucedáneo, sin contraindicación para aplicación de pentavalente acelular, sin analgésicos, que los padres o tutores acepten entrar al estudio.

Criterios de exclusión: Que en el momento de la maniobra no traigan leche materna o haber sido alimentado 60 minutos antes de la vacunación.

Criterios de eliminación: Que no hubiera podido aplicar la vacuna, Cuando se administró el sucedáneo o se dio amamantamiento posterior a la vacuna, mientras continuaba llorando. Que el lactante iniciara el llanto antes de aplicar la vacuna.

Se asignaron a los pacientes a uno de tres grupos: *Grupo 1:* Amamantamiento. *Grupo 2:* Sucadáneo de la leche administrada través de chupón con mamila. *Grupo 3:* ninguna maniobra extra a la vacunación.

Fase de reclutamiento: Los lactantes fueron entrevistados e invitados en la consulta de seguimiento de niño sano a los 7 días de vida, al mes, a los 2, 4 y 6 meses de edad en la Unidad de Medicina Familiar correspondiente.

PROCEDIMIENTO: Por medio de números aleatorizados se asignó la maniobra correspondiente. La aplicación de la vacuna se realizó por una

enfermera capacitada. Se despertó al lactante 10 minutos antes de la aplicación de la vacuna si encontraba dormido. Se permitió que el paciente fuera abrazado por la madre mientras se administraba la vacuna. Se videograbó al lactante previo a la aplicación de la vacuna y hasta 120 segundos posterior, o hasta que terminara de llorar, lo que ocurriera primero. Un observador, cegado a las tres maniobras, vió los videos y cuantificó el tiempo de llanto desde la aplicación de la vacuna hasta el término del llanto y la duración del primer llanto. Otro observador, cegado a las tres maniobras, experto y estandarizado observó los videos y tomó las mediciones basadas en la escala de dolor del Hospital Universitario pediátrico de Wisconsin inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna, a los 30 segundos posterior, a los 60 segundos, a los 90 segundos y a los 120 segundos, respectivamente.

El **tamaño de muestra** El tamaño de muestra calculado mediante el "Sample calculator" de SPSS, versión 2. Se calculó esperando una diferencia entre el grupo de leche materna, comparado con la fórmula láctea de 20 segundos de llanto (desviación estándar de 19 segundos). Para un alfa de 0.05 y 1- beta de 0.82. Se sobre estimó la muestra un 20%, por las pérdidas que pudieran existir durante el seguimiento, por lo que estimamos se requerían de 20 pacientes por cada grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se utilizó el software SPSS versión 15.0 para todos los análisis estadísticos por un colaborador externo al estudio. Se realizó la prueba de Kolmogorov para obtener el tipo de distribución de la muestra. Para la comparación de variables cuantitativas de tres grupos se usó la prueba de Kruskal Wallis. Se realizó el cálculo de tiempo a llanto usando la curva de Kaplan Mierm y las diferencias entre los grupos con el método de Log Rank La significancia estadística se asumió con p menor 0.05.

RESULTADOS: Durante el periodo de estudio (Marzo 2009 a Agosto 2009) se incluyeron un total de 144 lactantes de 0 a 6 meses de edad, siendo eliminados un total de 15 pacientes; Se analizaron un total de 129 lactantes; los cuales se dividieron en 3 grupos: 56 (43.4%) grupo 1, 30 (23.3%) grupo 2 y 43 (33.3%) controles. En el estado basal no encontramos diferencias entre los grupos con respecto a género, edad, peso, talla, semanas de gestación al nacer y peso al nacer. La muestra encontrada tuvo libre distribución en las variables cuantitativas.

El grupo del amamantamiento tuvo menos tiempo de llanto que el de sucedáneo, ($p=0.012$ y la EDW inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna ($p=0.22$), a los 30 ($p=0.031$) a los 60 ($p=0.030$), 90 ($p=0.001$), y 120 ($p=0.003$) segundos.

El grupo del amamantamiento vs el control mostró menos dolor medido con la EDW a los 30 ($p=0.032$), 90 ($p=0.017$) y 120 ($p=0.001$) segundos.

No hubo diferencias entre el grupos de de sucedáneo de la leche vs el control.

La mediana de tiempo a confort (dejar de llorar) fue de 19 segundos con IC 95% de 7.5 -30.5 para el grupo de Amamantamiento. Mientras que para el sucedáneo fue de 40 segundos y el control fue de 41 segundos ($p=0.01$)

DISCUSIÓN: Nuestro estudio buscó evaluar el amamantamiento como alternativa en el tratamiento del dolor durante la vacunación por considerarlo mejor que la sucrosa y que el sucedáneo de la leche, por los componentes de la leche materna humana que pueden ser analgésicos incluyendo la presencia de una persona reconfortante (la madre), el contacto piel a piel con la persona

reconfortante, la distracción del dolor, la dulzura de la leche, que comparado con la sucrosa y el sucedáneo, no lo tienen. Se demostró la eficacia en la reducción del dolor en lactantes de 2 a 6 meses de edad, reflejado en la calificación de la Escala de Wisconsin, durante la vacunación con la administración previa del amamantamiento.

CONCLUSIONES: El amamantamiento disminuyó el dolor, provocado por la vacunación. El manejo del dolor a base del sucedáneo de la leche no disminuyó el tiempo de llanto ni el dolor, provocado por la vacunación.

RECOMENDACIÓN: con los resultados obtenidos de nuestro estudio recomendamos el amamantamiento previo a la aplicación de vacunas en lactantes menores de 6 meses para disminuir el dolor provocado

II. ANTECEDENTES

El dolor es definido como una sensación o experiencia emocional no placentera asociada con daño tisular potencial o actual. El dolor es percibido a través de transmisión anatómica o neuroquímica, el cual puede ser modificado por la cognición o las emociones.¹

Las inyecciones son el procedimiento doloroso más común de la infancia. Prácticamente todos los niños requieren vacunas desde el nacimiento, y durante los 6 primeros meses de vida es cuando se aplican la mayoría de estas vacunas, haciendo un total de 13 aplicaciones, incluyendo sus refuerzos, de los cuales todos son en forma invasiva² y actualmente no se recomienda el manejo del dolor durante la vacunación.

Durante las últimas 2 décadas se ha aumentado el interés hacia el dolor que perciben los neonatos. En 1985, la madre de un paciente recién nacido sometido a cirugía de conducto arterioso y que falleció un mes después, fue quien marco la pauta en cuanto al abordaje del dolor en los recién nacidos. La madre demandó legalmente a sus médicos tratantes, al darse cuenta que durante el procedimiento quirúrgico solo recibió relajantes musculares y un mínimo tratamiento analgésico y sin tratamiento analgésico durante el posquirúrgico. 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, un año después lo hizo público a través del *Washington Post*. Ante las escasas investigaciones acerca del dolor en recién nacido que para entonces había, se originó el interés en la investigación formal del dolor y del mejor tratamiento para éste³.

Las observaciones iniciales fueron realizadas en las Unidades de cuidados intensivos neonatales, donde se encontró que con las simples medidas de confort se reducía el estrés en los pacientes. Posteriormente se inició el uso de la técnica Canguro o contacto piel con piel, la cual consistía permitir que los pacientes fueran abrazados por sus madre, reportando que los parámetros fisiológicos mejoraban cuando se realizaba esta práctica, incluyendo disminución de frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria, regulación de la temperatura corporal y aumento de la

saturación de oxígeno, lo cual se repetía cuando se realizaban procedimientos mínimamente invasivos^{4 5}.

En 1984 se publicó un estudio experimental realizado por Fiel T.⁶, donde se estudió el efecto de la succión no nutritiva en paciente neonatos pretérminos, demostrando la eficacia de éste para la disminución del dolor. A partir de este ensayo clínico se iniciaron múltiples estudios utilizando succión no nutritiva, así como administración de solución dulce, como la sacarosa, para el manejo del dolor en neonatos durante procedimientos invasivos, sin embargo el mecanismo por el cual estas maniobras funcionan, todavía no está bien explicado^{7 8 9 10}.

Un estudio, en forma indirecta, apoya el mecanismo de opioides endógenos relacionado con la analgesia inducida por la solución glucosada, basado en las observaciones de los neonatos con metadona o madres adictas a opioides, quienes no mostraban respuesta a la analgesia por la solución glucosada¹¹. Otro estudio apoya indirectamente el mecanismo de opioides endógenos, encontrando un aproximado de 2 minutos de retraso en el efecto analgésico máximo de la sacarosa oral cuando fue administrada, coincidiendo este retraso con el tiempo requerido para la liberación de los opioides endógenos¹². Sin embargo, cuando se ha realizado estudios para observar la evidencia directa del aumento de la concentración de sérica de b-endorfinas o receptores involucrados en respuesta a la administración de solución glucosada, estos han fallado¹³. A pesar de esto, no se descarta la posibilidad de que los niveles de endorfinas aumenten a nivel de líquido cefalorraquídeo durante la administración de solución glucosada para la analgesia o que existan otros mecanismos que expliquen este efecto¹⁴.

Se ha observado que pacientes recién nacidos, tanto prematuros como de término, manifiestan respuestas ante estímulos dolorosos en forma semejante al adulto, ambos con activación de la corteza en la zona donde se confiere el dolor. Sin embargo, algunos investigadores no consideran concluyente las manifestaciones ante estímulos dolorosos en los neonatos, por considerarlo poco útil.¹⁵

El dolor se ha relacionado con una serie de alteraciones multisistémicas como hipoxemia, acumulación de secreciones y atelectasias, vasoconstricción pulmonar mediante la activación de receptores catecolaminérgicos;¹⁶ a nivel cardiovascular

produce estimulación simpática con aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, alteración de los flujos regionales y aumento del consumo de oxígeno. En el cerebro puede presentar aumento de la presión intracraneala con mayor riesgo de hemorragia intraventricular o isquemia cerebral, alteración en región frontal en el Electroencefalograma;¹⁷ también se ha observado espasmos musculares, inmovilidad y enlentecimiento de la función gastrointestinal y urinaria, así como depresión del sistema inmunitario en forma secundaria.¹⁸ Los neonatos que han estado expuestos a repetidos procedimientos en las primeras horas de vida aprenden a anticipar el dolor y presentan respuestas más intensas durante venopunciones que los neonatos normales.¹⁹ Este fenómeno pudiera repetirse en los lactantes que acuden a la vacunación.

En los lactantes se ha observado que los efectos a largo plazo del dolor sin manejo durante esta etapa incluyen alteraciones permanentes en los elementos del desarrollo cognoscitivo, incluyendo memoria, lectura y desarrollo,²⁰ así como aumento de la somatización durante la infancia²¹.

Las inmunizaciones en la infancia son traumáticas para los niños, sus familiares y trabajadores de la salud²². Además, del dolor agudo provocado por las vacunaciones repetidas, provoca ansiedad previa a la aplicación de éstas⁷, condicionando hipersensibilidad en futuros procedimientos dolorosos²³, así como en algunos casos, fobia a las inyecciones^{24 25}.

Los indicadores fisiológicos del dolor que se han medido en algunos estudios son: cambios en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, saturación de oxígeno, tono vagal, sudoración palmar, y concentración sérica de cortisol o catecolaminas.²⁶ Los indicadores conductuales incluyen cambios en la expresión facial, movimientos corporales y llanto, pero estos están disminuidos o ausentes en algunos pacientes quienes presentan alteraciones neurológicas o están bajo efecto de fármacos.²⁷ Sin embargo, cuando el dolor es prolongado entran a un estado de pasividad, disminuyendo la frecuencia cardíaca y respiratoria, así como el consumo de oxígeno; esto es sugestivo a conservación de la energía.²⁸

Las intervenciones farmacológicas para el dolor se ocupan con poca frecuencia con estos procedimientos debido a que existen preocupaciones acerca del

desarrollo de eventos adversos, mientras que las intervenciones no farmacológicas son alternativas más factibles, ya que las dudas acerca de efectos adversos son casi nulas.²⁹ Se han utilizado anestésicos tópicos para la disminución del dolor asociado con venopunciones, punción lumbar y catéteres intravenosos, pero han sido inefectivos para la punción en talón con lanceta y su uso repetido debe ser limitado.

22

Las intervenciones no farmacológicas utilizadas para el tratamiento del dolor en procedimientos no invasivos han sido: estrategias ambientales (música, arrullo, manejo gentil, hablar suave con tono tranquilo, minimizar estimulación nociva por el personal), sucrosa o glucosa, contacto piel con piel, amamantamiento durante el procedimiento, amamantamiento, succión no nutritiva y sucedáneo de la leche.³⁰ Las cuales pueden reducir el dolor indirectamente por la disminución total de los estímulos nociceptivos a los que son expuestos los pacientes y en forma directa, por bloqueo de la transducción o transmisión nociceptiva o la activación de las vías descendientes inhibitorias o por activación del sistema modulador del dolor.³¹ El efecto analgésico de la sucrosa es similar a la glucosa, los cuales se sinergizan con la succión no nutritiva.³²

Los componentes del amamantamiento que puede ser analgésico incluyen la presencia de una persona reconfortante (madre), la sensación física, contacto piel a piel con una persona reconfortante, la distracción de la atención y la dulzura de la leche materna; comparada con las fórmulas artificiales, la leche materna contiene una concentración mayor de triptofano, un precursor de la melatonina. Se ha demostrado que la melatonina aumenta la concentración de las endorfinas beta y podría ser uno de los mecanismos posibles para los efectos analgésicos de la leche materna. En estudios previos el amamantamiento no tuvo ventajas cuando se comparó con concentraciones mayores de glucosa/sacarosa para los variables conductuales. El sucedáneo de leche materna produjo resultados variables.³³

Otro problema al cual nos enfrentamos es la medición del dolor, que en estudios previos utilizaron la medición del llanto, así como su intensidad y duración como indicativo de dolor, los cuales se basan en que el llanto es un signo^{34 35 36}, y sus características no dependen de la causa, pero si de la intensidad de estrés en el

infante. Las características (intensidad y duración) del primer llanto y del llanto continuo demostró ser estadísticamente significativo, siempre y cuando, el dolor comparado con una escala de medición conductual (medida de 0 sin dolor y 10 como el máximo dolor) fuera igual o mayor de 8 puntos, lo contrario cuando era menor de 8 puntos.³⁷.

Existe evidencia reciente de que el uso de instrumentos de medición multivariable, el cual incluye indicadores fisiológicos, de desarrollo y contextual, tiene mayor predictividad y validez para la medición del dolor. En los pacientes neonatos prematuros y de término, la escala que tiene mayor aceptación es la de escala de PIPP (Premature infant pain profile); en el cual se valora la frecuencia cardiaca, la saturación de oxígeno, así como gestos realizados por el neonato. En los lactantes existe una escala de dolor realizada para pacientes menores de 3 años en el Hospital Universitario de Wisconsin, donde se valora el llanto, movimientos del cuerpo, gestos de la cara.³⁸

La mayoría de los estudios realizados utilizando este método para el manejo no farmacológico del dolor se han hecho en neonatos a término y prematuros^{30 32 35 36 39 40 41}. Sin embargo, se ha observado que los lactantes todavía poseen una capacidad anatómica y funcional a través de la succión para responder a los estímulos nociceptivos después del nacimiento^{42 43}, sin especificar hasta que edad ya no es efectivo, así como no se ha realizado una estandarización del estímulo doloroso que se proporciona al paciente durante los estudios experimentales antes descritos, por ejemplo, el pinchazo con lanceta en el talón, del cual se han proporcionado pocos detalles a acerca de este procedimiento, y por lo tanto, es imposible determinar si los estímulos dolorosos son comparables entre sí, en cuanto a su intensidad, duración o frecuencia.⁴⁴

En los últimos 5 años se han realizado estudios para manejo del dolor durante las inmunizaciones, utilizando medidas farmacológicas^{45 46}, y de las medidas no farmacológicas, solo se ha utilizado la sucrosa o glucosa^{47 48 49}, con resultados a favor de utilizar medidas no farmacológicas contra el no administrar ningún manejo analgésico que se realiza en la actualidad. De los estudios que se han realizado comparado sucrosa contra placebo, se ha observado una disminución del 20% tanto

en el tiempo de llanto medido en segundos, como comparado con escalas de dolor ya validadas anteriormente ⁴⁹.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo del dolor en los lactantes menores de 6 meses, en procedimientos invasivos menores, como las inmunizaciones, no se realiza por considerarlo innecesario. Sin embargo, el manejo del dolor es un derecho que los seres humanos de cualquier edad tienen, por lo tanto, el manejo del dolor en esta etapa debe ser parte integral del tratamiento.

Las maniobras más recomendadas para disminuir el dolor en los lactantes, por no tener efectos adversos, es el manejo no farmacológico. Se han probado algunos tratamientos no farmacológicos, como la succión no nutritiva, música, arrullo, contacto piel con piel, manejo gentil, en procedimientos invasivos mínimos. Una de las maniobras más importantes, por sus implicaciones tanto para la nutrición, como para la disminución del dolor, es el uso del amamantamiento. Sin embargo, no se ha determinado la eficacia del amamantamiento en el manejo de dolor agudo provocado por procedimientos invasivos mínimos, como las inmunizaciones. Por lo tanto consideramos que se requería de un ensayo clínico para dilucidar el efecto del amamntamiento en la disminución del dolor durante la vacunación.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- a) ¿Cuál es la eficacia humana del amantamiento para disminuir el dolor provocado por la vacunación en lactantes menores de 6 meses de edad en comparación con el sucedáneo de la leche o el no realizar ninguna maniobra analgésica medida por la escala de Wisconsin?
- b) ¿Cuál es la eficacia del amantamiento para disminuir el tiempo de llanto provocado por la vacunación en lactantes menores de 6 meses de edad en comparación con el sucedáneo de la leche o el no realizar maniobra analgésica?

II JUSTIFICACIÓN

Buscar el mejor método analgésico para las maniobras mínimamente invasivas es de suma importancia, sobre todo en los primeros seis meses de vida, ya que en este periodo se aplican un total de 13 inmunizaciones, y se ha demostrado que el manejo inadecuado del dolor en etapas tempranas de la vida tiene consecuencias posteriores a nivel cognitivo.

El uso de un analgésico de bajo costo, accesible y efectivo es el ideal para utilizarlo en procedimientos mínimamente invasivos, como es la vacunación.

III. HIPÓTESIS

- a) El manejo del dolor a base del amantamiento disminuye 20 segundos el tiempo de llanto medido provocado por la vacunación en lactantes menores de seis meses de edad en comparación con no aplicar medida analgésica y con el sucedáneo de la leche.
- b) El manejo del dolor a base del amantamiento disminuye un 80% el dolor reflejado en la escala de Wisconsin, provocado por la vacunación en lactantes menores de seis meses de edad en comparación con no aplicar medida analgésica y con el sucedáneo de la leche.

IV. OBJETIVOS

- Determinar la eficacia del amantamiento como tratamiento para disminuir del tiempo de llanto comparada con el sucedáneo de la leche y contra el no aplicar maniobra analgésica, en lactantes menores seis meses de edad, durante la vacunación.
- Determinar la eficacia del amantamiento como tratamiento para disminuir el dolor, medido con la escala de Wisconsin, comparada con el sucedáneo de la leche y contra el no aplicar maniobra analgésica, en lactantes menores de seis meses de edad, durante la vacunación.

III. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

i) Lugar:

- Unidad de Medicina Familiar Número 15 localizado Delegación Iztapalapa, México D.F.
- Hospital Rural San Felipe Ecatepec Localizado en San Cristóbal de las Casas, Chiapas.

ii) DISEÑO

(i) TIPO DE ESTUDIO

- Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.

(ii) GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo A) Amamantamiento

Grupo B) Sucedáneo de la leche administrado a través de chupón con mamila.

Grupo C) Ninguna maniobra extra a la vacunación.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

POBLACIÓN

- Lactantes de edad menor o igual a 6 meses
- Peso al nacimiento mayor de 2.5 kg.
- Neurológicamente íntegro
- Con tolerancia a la vía oral
- Sin cardiopatía congénita
- Sin neumopatía o antecedente de intubación endotraqueal
- Alimentación estrictamente mixta a base de leche materna y sucedáneo
- Sin contraindicación para aplicación de vacuna correspondiente para la edad.
- Sin que hubieran recibido algún tipo de analgésicos en las últimas 48 horas antes de realizar la maniobra.
- Que los padres o tutores aceptaran entrar al estudio

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que en el momento de la maniobra no hubieran traído la leche materna o maternizada.
- Haber sido alimentado 60 minutos antes de la vacunación

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que no hubiera podido aplicar la vacuna.
- Cuando se administró sucedáneo de la leche o amamantamiento posterior a la vacuna, mientras continuaba llorando.
- Que el lactante iniciara el llanto antes de aplicar la vacuna.
- Que en la videograbación no se observó el momento en que se aplicó la vacuna

(iii) TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra calculado mediante el “Sample calculador” de SPSS, versión 2. Se calculó esperando una diferencia entre el grupo de leche materna, comparado con la fórmula láctea de 20 segundos de llanto (desviación estándar de 19 segundos). Para un alfa de 0.05 y 1- beta de 0.82. Se sobre estimó la muestra un 20%, por las pérdidas que pudieran existir durante el seguimiento, por lo que estimamos se requerían de 20 pacientes por cada grupo. Tabla 1.

Tabla I. Resultados del cálculo del tamaño de muestra del SPSS V.2.

| Group | Population Mean | Standard Deviation | N Per Group | Standard Error | 95% Lower | 95% Upper |
|-----------------|-----------------|--------------------|-------------|----------------|-----------|-----------|
| Fórmula Láctea | 45.0 | 25.0 | 16 | | | |
| Leche materna | 25.0 | 10.0 | 16 | | | |
| Mean Difference | 20.0 | 19.0 | 32 | 6.73 | 6.41 | 33.59 |

Alpha= 0.050, Tails= 2, Power = 0.820

Computational option: Variance is estimated (t-test)

(iv) DEFINICIONES DE LAS VARIABLES.

VARIABLES UNIVERSALES

1. EDAD
2. SEXO

| CONCEPTO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | UNIDAD | TIPO DE VARIABLE |
|----------|--|--------------------|------------------------|
| EDAD | Tiempo desde el nacimiento hasta la aplicación de la vacuna. | Meses | Cuantitativa continua |
| SEXO | Caracteres sexuales externos | Femenino/masculino | Cualitativa dicotómica |

VARIABLES INDEPENDIENTES

1. AMAMANTAMIENTO
2. SUCEDÁNEO DE LA LECHE

| CONCEPTO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | UNIDAD | TIPO DE VARIABLE |
|-----------------------|--|------------------|-----------------------|
| LECHE MATERNA HUMANA | Leche proporcionada por la madre del paciente, especificando ser leche materna | Presente ausente | Cualitativa nominal |
| SUCEDÁNEO DE LA LECHE | Leche hidrolizada al 13% | Mililitro | Cuantitativa Continua |

VARIABLES DEPENDIENTES

1. DOLOR

| CONCEPTO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | UNIDAD DE MEDICIÓN | TIPO DE VARIABLE |
|----------|---|---|-------------------------|
| DOLOR | Sensación o experiencia emocional no placentera asociada con daño tisular potencial o actual. El dolor es percibido a través de transmisión anatómica o neuroquímica, el cual puede ser modificado por la cognición o las emociones | - Tiempo de llanto en segundos | - Cuantitativa continua |
| DOLOR | | - Escala de dolor del Hospital Universitario de Wisconsin | - Cualitativa ordinal |

(v) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

GRUPOS

Se asignó a los pacientes en uno de los tres grupos:

- I. Amamantamiento
- II. Sucedáneo de la leche administrada a través de chupón con mamila.
- III. Ninguna maniobra analgésica previa a la vacunación

Maniobra

- Se administró cualquier maniobra asignada, ya sea, amamantamiento o sucedáneo de la leche administrada través de chupón con mamila, antes de la aplicación de una vacuna y un tercer grupo, al cual no se le realizó ninguna maniobra.

Método de aleatorización y asignación de la maniobra.

- Mediante número aleatorios generados previamente por computadora, se decidió que maniobra se le aplicaría a los lactantes. Estos números y las maniobras se metieron en sobres cerrados opacos. El asignador de la maniobra, se encargó de otorgar la leche a los tres grupos mediante una lista con números aleatorios.

➤ FASE DE RECLUTAMIENTO Y MANIOBRA

- Los lactantes fueron reclutados en la consulta de seguimiento de niño sano a los 7 días de vida, al mes, a los 2, 4 y 6 meses de edad en la Unidad de Medicina Familiar número 15 localizado Delegación Iztapalapa, México D.F. y en el Hospital Rural San Felipe Ecatepec Localizado en San Cristóbal de las Casas, Chiapas.
- Durante la consulta se realizó exploración física del paciente donde se descartó alguna cardiopatía congénita evidente o datos de cianosis que sugiriera malformaciones cardiacas o daños de daño pulmonar, así como

exploración neurológica con búsqueda intencionada de reflejos primitivos y/o datos patológicos neurológicos, así como una historia perinatal completa para descartar patologías específicas que hubiera presentado el paciente e impidiera el ingreso al protocolo de estudio.

- Durante esa misma consulta se planteó el procedimiento a los padres o los tutores y se dió hoja de consentimiento informado, explicándole que era necesario llevar el día de la vacunación una mamila con la sucedáneo de la leche que habitualmente consume el lactante.
- El resto de vacunas que les corresponde a los lactantes a los 2, 4 y 6 meses fueron aplicadas inmediatamente después de haber realizado la maniobra de investigación y las mediciones correspondientes, en la misma consulta en el Hospital correspondiente.
- El día del procedimiento los padres o tutores llevaron una mamila con un mínimo de 30 ml de sucedáneo de la leche que habitualmente toma el lactante.
- En el caso de la sucedáneo de la leche se administró como mínimo 0.6 ml de leche por kilo de peso que tenían los lactantes el día de la vacunación.
- La dosis que se administró al paciente de sucedáneo de la leche esta basada en la cantidad de sucrosa (0.6ml/kg) calculada usando el promedio del peso al nacimiento de pacientes de término (3.4 kg) administrada en estudios anteriores al nuestro. Esta dosis es recomendada por Cochrane Database for Systematic Reviews ³⁹.
- El asignador de la maniobra, se encargó de asignar mediante una lista con números aleatorios a los tres grupos. Se colocó el sucedáneo de la leche en una mamila, de acuerdo al peso del lactante. Él además de observar cuando los padres le dieron la sucedáneo de la leche o el amamantamiento, les dió el sobre cerrado con la maniobra otorgada y se engrapó en la hoja de recolección de datos. Se consideró violación al protocolo si el sobre no estaba engrapado apropiadamente o abierto. Sólo el comité de ética y los investigadores pudieron autorizar la apertura de los sobres (ciego), lo cual no fue necesario.
- Una vez asignada la maniobra, un colaborador limpió la boca del paciente y posteriormente permitió al paciente succionar 2 minutos antes del

procedimiento el amamantamiento en caso de pertenecer a ese grupo o una mamila con chupón con sucedáneo de la leche.

- La aplicación de la vacuna se realizó por una enfermera capacitada. La maniobra se aplicó de modo estandarizado, de acuerdo a las recomendaciones establecidas ⁱ.
- Antes de la aplicación de la vacuna pentavalente acelular se obtuvieron los datos basales y se mantuvo una vigilancia continua desde el principio del procedimiento, al final y durante el tiempo de recuperación.
- Se despertó al lactante 10 minutos antes de la aplicación de la vacuna si encontraba dormido.
- Se permitió que el paciente fuera abrazado por la madre mientras se administraba la vacuna. Se videograbó al paciente previo a la aplicación de la vacuna y hasta 120 segundos posterior, o hasta que terminara de llorar, lo que ocurriera primero.
- Un observador, cegado a las tres maniobras, vió los videos y cuantificó el tiempo de llanto desde la aplicación de la vacuna hasta el término del llanto y la duración del primer llanto.
- Otro observador, cegado a las tres maniobras, experto y estandarizado observó los videos y tomó las mediciones basadas en la escala de dolor del Hospital Universitario pediátrico de Wisconsin inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna, a los 30 segundos posterior, a los 60 segundos, a los 90 segundos y a los 120 segundos, respectivamente.

DESENLACE

- Las variables medidas fueron:
 - Tiempo de llanto:
 - Primer llanto: esta basado en las vibraciones armónicas de las cuerdas vocales, escuchadas en el primer lanzamiento de llanto ^{ii iii}. En el estudio se determinó como el tiempo de duración del primer estallido de llanto provocado después de la aplicación de la vacuna.
 - Duración de llanto total: se define como el tiempo de que dura el paciente con llanto persistente desde la

aplicación de la vacuna, incluyendo múltiples frecuencias que fueron moduladas periódicamente con un tiempo continuo de intervalo de menos de 10 segundos con periodos de 1 segundo entre cada intervalo de llanto emitido ²¹. Cuando el intervalo entre cada llanto emitido sea mayor de 2 segundos se considera finalizado el llanto. Se registró (medido en segundos) mediante un cronómetro.

- Escala de dolor del Hospital Universitario pediátrico de Wisconsin que se aplicó basal e inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna a los 30, 60, 90 y 120 segundos después de la vacunación.

1. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Basados en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, basados en el artículo 17, se considera como Investigación con riesgo mínimo por ser un estudio prospectivos que emplea el procedimientos comunes y sin riesgo, como la administración de leche materna o sucedáneo de la leche previa a la vacunación en paciente lactantes.

La búsqueda de una maniobra que disminuya el dolor en este grupo de sujetos, responde al principio universal de la carta de los derechos a los niños. Nadie debe abusar de los niños tanto física como emocionalmente.

Se les dio a firmar una carta de consentimiento informado a los padres o tutores de los lactantes, que aceptaron entrar al protocolo de investigación.

Debido a que el estudio se planeó multicéntrico se sometió el estudio al Comité de ética de IMSS, con número 2008-785-071.

X. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS

a. RECURSOS HUMANOS

- Asignador de la maniobra (Médico residente): se encargo de asignar mediante una lista con números aleatorios a los tres grupos, y le

informó a los padres el grupo y verifico que se dio la maniobra a la cual fue asignada; durante la aplicación de la vacuna se realizo videograbación hasta finalizar el llanto

- Asistente: enfermera estandarizada en la aplicación de la vacuna.
- Observadores Externos: Se requirió de 2 observadores externos, los cuales vieron la videograbación, con la maniobra cegada, y midieron el tiempo de llanto en segundos, así como asignaron la calificación de dolor basados en la escala de Wisconsin.
- Un investigador externo para el análisis estadístico de los datos

b. RECURSOS FÍSICOS

- Cronómetro
- Mamilas con chupones (proporcionadas por los padres)
- Papelería (recolección de datos, sobres opacos y hoja de consentimiento informado)
- Consultorio de medicina preventiva
- Red de frío para la mantener vacuna en óptimas condiciones
- Vacuna Pentavalente
- Computadoras para el manejo de los datos

c. RECURSOS FINANCIEROS

- Fueron proporcionados por el tesista y el investigador principal para la compra de las mamilas con los chupones, cronómetros, báscula, sucedáneo de la leche y papelería.
-

(i) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software SPSS versión 15.0 para todos los análisis estadísticos por un colaborador externo al estudio. Se realizó la prueba de Kolmogorov para obtener el tipo de distribución de la muestra. Con esta prueba asumimos libre distribución por lo que usamos estadística no paramétrica.

Para la comparación de variables cuantitativas de tres grupos usamos la prueba de Kruskal Wallis.

Se realizó análisis factorial del tiempo de llanto total al cual llamamos “tiempo a confort”, es decir, el tiempo que tardo cada lactante en dejar de llorar, mediante el método de Kaplan Mier. Los grupos de tratamiento se compararon con la prueba de Log Range Test.

Se realizó un análisis multivariado para ajustar el tiempo a confort a las principales variables confusotas mediante la prueba de riesgos proporcionales de COX.

La significancia estadística se asumió con p menor 0.05

VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (Marzo 2009 a Agosto 2009) se incluyeron un total de 144 lactantes de 0 a 6 meses de edad, siendo eliminados un total de 15 pacientes por las siguientes razones: durante la videofilmación no se observa cuando se aplica la vacuna (n=10) y le administraron sucedáneo de la leche o amamantamiento posterior a la vacuna, mientras el lactante continuaba llorando (n=5); siendo analizados finalmente un total de 129 pacientes (Figura I), de los cuales 60 eran de sexo masculino (46.5%) y 69 de sexo femenino (53.5%). De los 129 lactantes, se dividieron en 3 grupos: 56 lactantes (43.4%) recibieron amamantamiento 2 minutos antes de la aplicación de la vacuna, 30 (23.3%) lactantes recibieron sucedáneo de la leche y 43 (33.3%) lactantes no se le realizo ninguna maniobra previo a la vacunación (Tabla II). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a genero (P = 0.53), edad (P = 0.37), peso (P = 0.27), talla (P = 0.73), semanas de gestación al nacer (P = 0.059) y peso al nacer (P = 0.56).

Figura 1. Flujograma de los pacientes desde la aleatorización hasta el final del estudio por grupos.

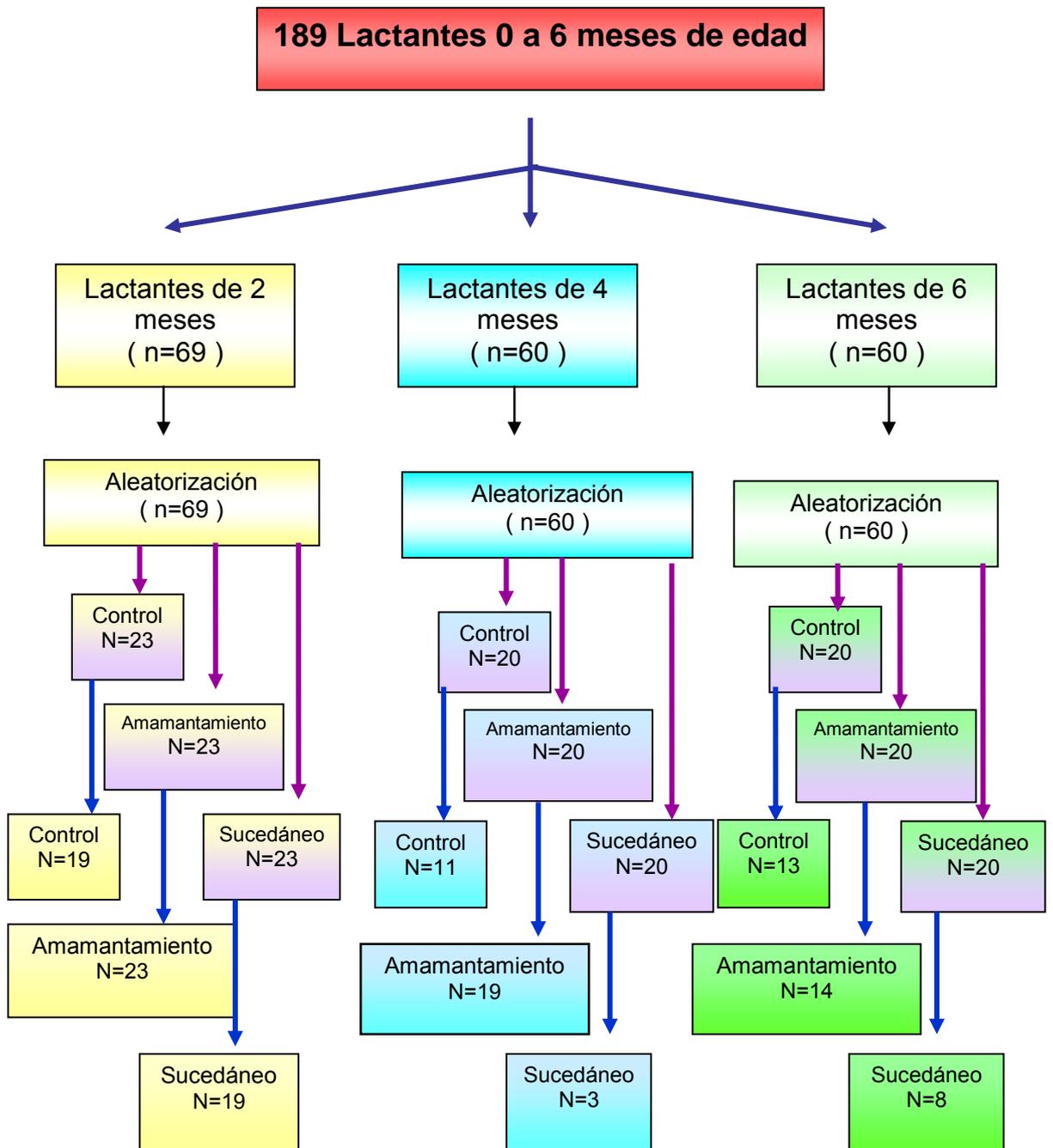
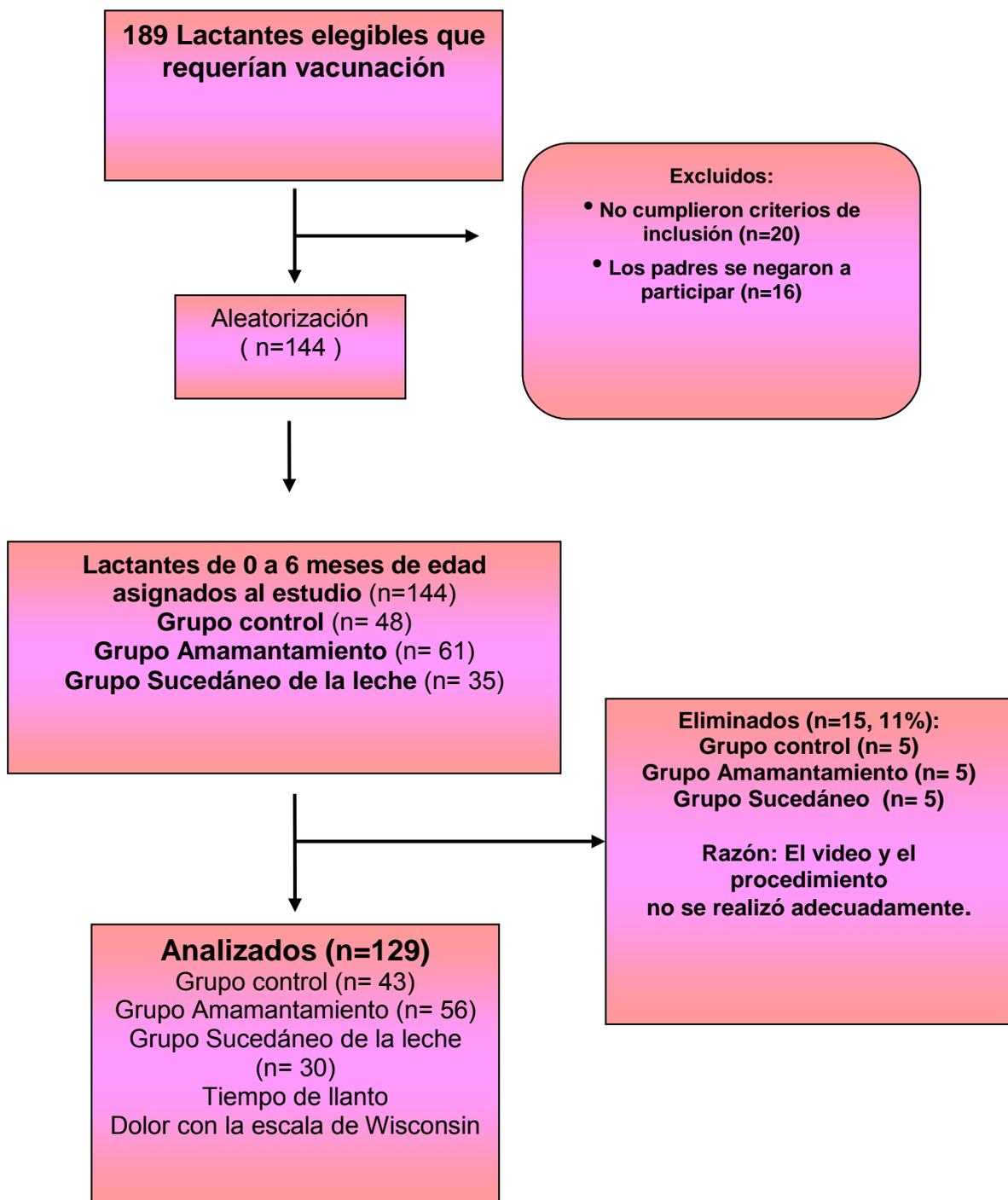


Figura 2. Flujograma Global de los pacientes desde la aleatorización hasta el final del estudio.



De los datos fueron obtenidas las frecuencias y se realizó la determinación del tipo de distribución de la muestra mediante el cálculo la prueba de normalidad Kolmogorov, en esta prueba encontramos que las variables cuantitativas continuas, tuvieron libre distribución, por lo tanto se realizó estadística no paramétrica (Tabla II).

Se realizó la determinación del tipo de distribución de la muestra para las variables dependientes mediante el cálculo la prueba de normalidad Kolmogorov, en donde encontramos que las variables cuantitativas continuas, tuvieron libre distribución, por lo tanto se realizó estadística no paramétrica.

Comparando el grupo del amamantamiento con el de sucedáneo, los resultados fueron estadísticamente significativos en tiempo de llanto ($p=0.12$) (Tabla VII) y calificación de dolor en la Escala de Wisconsin inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna ($p=0.22$), a los 30 ($p=0.031$) a los 60 ($p=0.030$), 90 ($p=0.001$), y 120 ($p=0.003$) segundos y cuando se comparó el grupo del amamantamiento con el grupo control, los resultados fueron estadísticamente significativos en la calificación de dolor de la Escala de Wisconsin a los 30 ($p=0.032$), 90 ($p=0.017$) y 120 ($p=0.001$) segundos. No hubo significancia estadística cuando se compara el grupo de sucedáneo de la leche con el grupo control (Tabla X).

Se realizó análisis mediante la curva de Kaplan Mier, en la comparación de grupos se usó la prueba de Log Rank test, donde se observó el tiempo a confort (dejar de llorar) fue de 19 segundos con IC 95% de 7.5 -30.5 para el grupo de Amamantamiento (Tabla VIII).

En el modelo multivariado ajustado por sexo, edad, semanas de gestación al nacer y peso, se obtuvo un Hazzard Ratio (HR) de 1.98 para la comparación de amamantamiento versus control con un interbvalo de confianza de 1.2 a 3.2.

Tabla II. Pruebas de normalidad de las distintas variables

| Kolmogorov-Smirnov(a) | | | |
|--|-------------|-----|------|
| | Estadístico | GI | Sig. |
| EDAD (meses) | .311 | 120 | .000 |
| PESO (kg) | .134 | 120 | .000 |
| TALLA (cm) | .142 | 120 | .000 |
| SDG DE NACIMIENTO (meses) | .251 | 120 | .000 |
| PESO AL NACER (kg) | .114 | 120 | .001 |
| Duración de primer llanto (segundos) | .253 | 120 | .000 |
| Duración de llanto hasta el termino (segundos) | .191 | 120 | .000 |

a Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla III. Análisis estadístico de variables basales por grupo de estudio

| | Grupo | | | |
|--------------------|---------------|-----------------|-----------------------|----------|
| | Control | Amamantamiento | Sucedáneo de la leche | NS |
| | N=43 | N=56 | N=30 | |
| Masculino (%) | 46,51 | 51,79 | 36,67 | |
| | Med (min/max) | Med (min/max) | Med (min,max) | |
| EDAD (meses) | 4 (2/6) | 4 (2/6) | 4 (2/6) | 0,37987 |
| PESO (kg) | 6,5 (4/8) | 6,05 (4/8,3) | 5,2 (4/8) | 0,276619 |
| TALLA (cm) | 59 (51/69) | 59,5 (51/69) | 56 (52/67) | 0,737006 |
| *SEG al nacer | 39 (38/40) | 40 (38/41) | 39 (38/40) | 0,059528 |
| PESO AL NACER (kg) | 3 (3/4) | 2,9 (2,45/3,92) | 3 (3/4) | 0,562795 |

Significancia estadística con prueba Kuskall Wallis

* SEG: Semanas de edad gestaciona

Tabla IV. Pruebas de normalidad para variables dependientes

| Variables dependientes | Kolmogorov-Smirnov(a) | | |
|---|-----------------------|------|---------|
| | Estadístico | **gl | Sig. |
| <i>Duración de primer llanto (segundos)</i> | ,249 | 43 | ,000 |
| <i>Duración de llanto hasta el termino (segundos)</i> | ,190 | 43 | ,000 |
| <i>Calificación inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna</i> | ,107 | 43 | ,200(*) |
| <i>Calificación de dolor a los 30 segundos</i> | ,253 | 43 | ,000 |
| <i>Calificación de dolor a los 60 segundos</i> | ,365 | 43 | ,000 |
| <i>Calificación de dolor a los 90 segundos</i> | ,428 | 43 | ,000 |
| <i>Calificación de dolor a los 120 segundos</i> | ,405 | 43 | ,000 |

* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

** gl: grado de libertad

a Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla V. Calificación de dolor con la Escala de Wisconsin

| Variable dependiente | Grupos | Mediana (Rango) | P |
|--|----------------|-----------------|-------|
| Calificación inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna | Control | 7 (67.9) | 0.063 |
| | Amamantamiento | 6 (56.9) | |
| | Sucedáneo | 8 (76) | |
| Calificación de dolor a los 30 segundos | Control | 1 (70.8) | 0.039 |
| | Amamantamiento | 0 (56.2) | |
| | Sucedáneo | 1 (73.1) | |
| Calificación de dolor a los 60 segundos | Control | 0 (69.05) | 0.057 |
| | Amamantamiento | 0 (57.7) | |
| | Sucedáneo | 0 (72.8) | |
| Calificación de dolor a los 90 segundos | Control | 0 (68.2) | 0.003 |
| | Amamantamiento | 0 (56.2) | |
| | Sucedáneo | 0 (76.8) | |
| Calificación de dolor a los 120 segundos | Control | 0 (72.3) | 0.002 |
| | Amamantamiento | 0 (56) | |
| | Sucedáneo | 0 (71.2) | |

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes no paramétricas

Tabla VI. Tiempo de llanto posterior a la aplicación de la vacuna

| Variable dependiente | Grupos | Mediana (Rango) | P |
|--|----------------|-----------------|-------|
| Duración de primer llanto (segundos) | Control | 2(65.6) | 0.437 |
| | Amamantamiento | 2 (68.3) | |
| | Sucedáneo | 1.5 (57.8) | |
| Duración de llanto hasta el termino (segundos) | Control | 41 (69.2) | 0.027 |
| | Amamantamiento | 19 (55.4) | |
| | Sucedáneo | 41.5 (76.8) | |

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes no paramétricas

Tabla VII. Estadística diferencial entre los grupos comparando tiempo de llanto

| Variable dependiente | (I) GRUPO | (J) GRUPO | P* |
|--|----------------|------------------|--------------|
| Duración de primer llanto (segundos) | Control | Amamantamiento | 0.658 |
| | | Sucedáneo | 0.303 |
| | Amamantamiento | Sucedáneo | 0.238 |
| Duración al término de llanto (segundos) | Amamantamiento | Control | 0.067 |
| | | Sucedáneo | 0.012 |
| | Sucedáneo | Control | 0.388 |

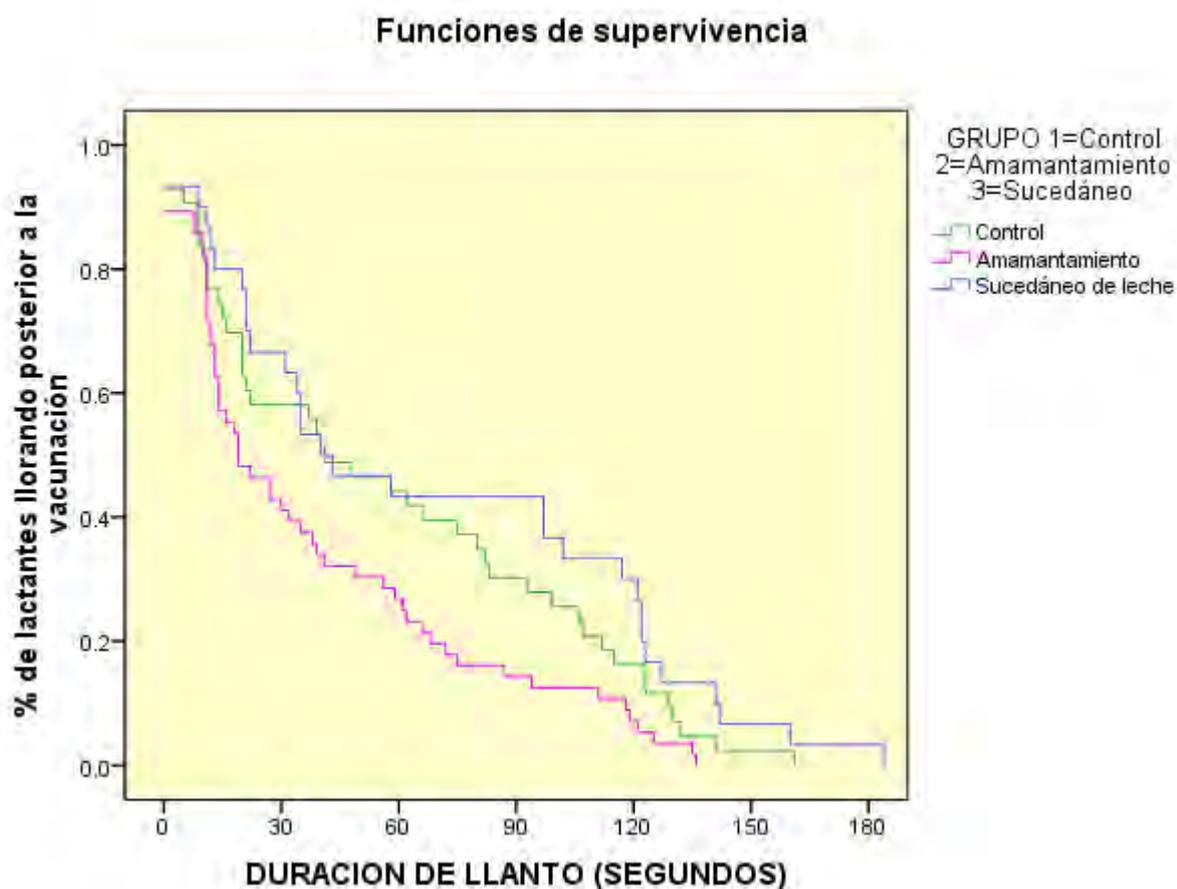
* Prueba de U Mann'Whitney para comparar valores entre muestras independientes

Tabla VIII. Tiempo de llanto hasta el confort

| Grupos | Mediana (segundos) | Error Típico | Mediana Intervalo de Confianza 95% | |
|-----------------------|--------------------|--------------|------------------------------------|-----------------|
| | | | Limite Inferior | Limite Superior |
| Control | 41 | 13.7 | 14 | 68 |
| Amamantamiento | 19 | 5.9 | 7.5 | 30.5 |
| Sucedáneo de la leche | 40 | 7.4 | 20.5 | 65.8 |
| Global | 35 | 7.4 | 20.5 | 49.5 |

Análisis realizado mediante la curva de Kaplan Mier, en la comparación de grupos se uso la prueba de Log Rank test

Gráfica I. Tiempo de llanto hasta el confort



Análisis realizado mediante la curva de Kaplan Mier, en la comparación de grupos se usó la prueba de Log Rank test.

Tabla IX. Análisis de Multivariado de las principales variables que pueden modificar la respuesta al dolor^(a)

| | P | HR | 95% IC para HR | |
|-----------------------------|-------|-------|----------------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Control | 0.018 | 1.00 | | |
| Sucedáneo de la leche | 0.266 | 1.319 | 0.809 | 2.150 |
| Amamantamiento | .006 | 1.983 | 1.221 | 3.223 |
| Amamantamiento VS Sucedáneo | .004 | 2.054 | 1.259 | 3.353 |
| 2 meses | 0.033 | | | |
| 4 meses | 0.017 | 1.729 | 1.104 | 2.709 |
| 6 meses | 0.078 | 1.500 | 0.955 | 2.357 |

a Modelo ajustado por sexo, semanas de gestación y peso al nacer.

Tabla X. Estadística diferencial entre los grupos comparando Calificación de dolor con la escala de Wisconsin

| Variable dependiente | (I) GRUPO | (J) GRUPO | P |
|--|----------------|----------------|--------------|
| Calificación inmediatamente posterior a la aplicación de la vacuna | Amamantamiento | Control | 0.150 |
| | Sucedáneo | Control | 0.376 |
| | | Amamantamiento | 0.022 |
| Calificación de dolor a los 30 segundos | Control | Amamantamiento | 0.032 |
| | | Sucedáneo | 0.756 |
| | Sucedáneo | Amamantamiento | 0.031 |
| Calificación de dolor a los 60 segundos | Control | Amamantamiento | 0.58 |
| | | Sucedáneo | 0.595 |
| | Sucedáneo | Amamantamiento | 0.030 |
| Calificación de dolor a los 90 segundos | Control | Amamantamiento | 0.017 |
| | | Sucedáneo | 0.240 |
| | Sucedáneo | Amamantamiento | 0.001 |
| Calificación de dolor a los 120 Segundos | Control | Amamantamiento | 0.001 |
| | | Sucedáneo | 0.966 |
| | Sucedáneo | Amamantamiento | 0.003 |

* Prueba de U Mann'Whitney para comparar valores entre muestras independientes

IX. DISCUSIÓN

La experiencia de dolor en lactantes menores durante procedimientos mínimos se ha subestimado históricamente. Con el fin de establecer cual podría ser el mejor manejo, en los recientes años, se han realizado varios ensayos clínicos para el control del dolor durante la administración de vacunas en pacientes lactantes. En estos estudios se ha demostrado que el uso de sucrosa previo a la vacunación es una opción efectiva para la disminución del dolor; ^{38,35} además de la sucrosa, se ha buscado otras alternativas al tratamiento del dolor, como la leche materna. ⁴²

Nuestro estudio buscó evaluar el amamantamiento como alternativa en el manejo del dolor durante la vacunación por considerarlo mejor que la sacarosa y que el sucedáneo de la leche, por los componentes del amamantamiento que pueden ser analgésicos incluyendo la presencia de una persona reconfortante (la madre), el contacto piel a piel con la persona reconfortante, la distracción del dolor, la dulzura de la leche que comparado con la sucrosa y el sucedáneo de la leche, no lo tienen.

Con respecto al manejo del dolor durante la aplicación de vacunas en lactantes, se han realizado pocos estudios, siendo uno de los últimos, el realizado por Dilli et al¹, donde demuestran la eficacia del amamantamiento previo y durante la aplicación de la vacuna pentavalente acelular, comparado con un grupo Control. Este estudio puede estar sesgado debido a que los observadores no estaban cegados al momento de calificar el dolor con una escala específica para lactantes.

Nuestro estudio demostró la eficacia en la reducción del dolor en lactantes de 2 a 6 meses de edad, reflejado en la calificación de la Escala de Wisconsin, durante la vacunación con la administración previa del amamantamiento.

No hubo diferencia estadística entre el grupo control y el grupo que recibió en forma previa el sucedáneo de la leche. Estos resultados son similares con los observados en otros estudios realizados en neonatos ^{ii iii iv v vi vii}, en contraste con el estudio de Ors et al⁵⁹ donde no encontró diferencia estadísticas entre estos grupos (control vs sucedáneo de la leche).

Nuestro estudio demostró que el uso del amamantamiento disminuye el dolor a los lactantes durante la vacunación, en comparación con el uso del

sucedáneo de la leche. Algunas razones por lo cual creemos que el sucedáneo de la leche no presenta efecto para disminuir el dolor, a pesar de tener la misma dulzura que la leche materna humana (leche materna: lactosa al 7% y sucedáneo de la leche: lactosa al 7.8%), es la forma en que se administra la sucedáneo de la leche, que es en forma impersonal a través de una mamila con chupón, disminuyendo los otros factores que tiene el amamantamiento, y comparado con la sucrosa al 24% que si demostró disminuir el dolor en el estudio realizado por Hatfield et al ⁵³, la dulzura de la sucedáneo de la leche, es menor comparado con la sucrosa a esa concentración.

Este efecto analgésico, pudiera ser un incentivo más para el amamantamiento; Además de probar que es un efecto único que no presenta el sucedáneo de la leche. Esto pudiera impactar en un mayor apego a la lactancia materna por parte de las madres y médicos.

X. CONCLUSIONES

- a. El uso del amamantamiento previo a la vacunación fue eficaz en la disminución del dolor reflejado en la escala de Wisconsin y en el tiempo de llanto, en lactantes menores de seis meses de edad en comparación con no aplicar medida analgésica y con el sucedáneo de la leche.
- b. El empleo del sucedáneo de la leche no fue eficaz disminución del dolor reflejado en el tiempo de llanto ni en la escala de Wisconsin, provocado por la vacunación en lactantes menores de seis meses de edad en comparación con no aplicar medida analgésica.

XII. RECOMENDACIÓN

Con los resultados obtenidos de nuestro estudio recomendamos el amamantamiento previo a la aplicación de vacunas en lactantes menores de 6 meses para disminuir el dolor provocado

X. ANEXOS

- ✚ Carta de consentimiento informado
- ✚ Hoja de recolección de datos
- ✚ Escala de dolor del Hospital Universitario pediátrico de Wisconsin

INVITACIÓN PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE PEDIATRIA

“Eficacia del uso de la leche materna humana para el manejo del dolor durante la aplicación de vacunas en lactantes menores de 6 meses: Ensayo Clínico Controlado”

Se esta realizando un estudio con el objetivo de demostrar si la administración de leche materna humana o leche de formula (Sucedáneo de la leche) antes de inyectar alguna vacuna disminuye el dolor que ésta provoca en niños de 6 meses edad o menos.

Durante este estudio su hijo(a) beberá en una mamila que tiene una onza o menos de leche de fórmula (Sucedáneo de la leche) o podrá tomar leche materna humana, 2 minutos antes de la aplicación de la vacuna pentavalente, que le corresponde de acuerdo a la cartilla de vacunación nacional.

El día que se aplique la vacuna, **ustedes deben traer un biberón con un mínimo de una onza de leche de formula (Sucedáneo de la leche) que habitualmente tome su hijo en casa.**

Ese mismo día, ustedes sacaran un sobre cerrado, donde adentro dice lo que va a recibir (seno materno, leche maternizada o ninguna), el sobre será elegido al azar.

Primero se le dará a tomar la leche, el seno materno, o nada, según lo que indicó el sobre, nos esperaremos 2 minutos y se aplicará la vacuna. Inmediatamente después se colocará al niño(a) en una mesa de exploración donde se dejara que la madre lo abrace y consuele. Durante ese tiempo videograbará por 2 minutos o hasta que termine de llorar.

Es posible que al recibir leche antes de la vacunación el dolor disminuya, pero no es posible garantizarlo y no sabremos los resultados hasta completar el estudio. Nos comprometemos a aclarar cualquier duda y responder todas sus preguntas acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo. Su hijo (a) no tendrá riesgos por participar en el estudio.

Si usted decide retirar a su hijo(a) del estudio en cualquier momento, no se afectará la atención médica que recibe en el Instituto Mexicano del Seguro Social, y no utilizaremos los datos para el análisis. Todos los datos de su hijo (a) serán confidenciales y no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

Si usted acepta participar se requiere lo siguiente:

- 1. Que no haya ingerido alimentos ni leche una hora antes de la aplicación de la vacuna.**
- 2. Que no este recibiendo analgésicos (medicamento que quite el dolor) en las últimas 48 horas**
- 3. Deberá traer una mamila con un minino de una onza con la leche de fórmula que habitualmente toma y**
- 4. Traer la cartilla de vacunación.**

Si ese mismo día le corresponde otra vacuna, se le aplicara posterior haber realizado las maniobras antes comentadas.

LA VACUNA SERÀ APLICADA EN EL HOSPITAL DE MEDICINA FAMILIAR, EN EL AREA DE MEDICINA PREVENTIVA

Los responsables del presente proyecto son el Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, y la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz. Los teléfonos a los que puede comunicarse. Los teléfonos a los que puede comunicarse en caso de dudas y preguntas relacionadas con el estudio es el **0445554194513 con la Dra. Jessie N. Zurita Cruz,** y 85964707 ó 85964708 con el Dr. Rodolfo Rivas Ruiz.

Formato de Recolección de Datos

Protocolo No.: 2008-785-071

Eficacia del uso de la leche materna para el manejo del dolor durante la aplicación de inmunizaciones en lactantes menores de 6 meses: Ensayo Clínico Controlado, doble ciego

¿EL FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO HA SIDO FIRMADO? |__| SI |__| NO

FECHA DE FIRMA DEL PACIENTE |__|__| / |__|__|__| / 20|__|__|
dd mmm aaaa

INICIALES DEL PACIENTE |__|__| - |__|__|
Primeras dos letras del primer nombre y del apellido paterno

NÚMERO DEL PACIENTE |__|__|__| GRUPO |__|__|__|

FECHA DE NACIMIENTO |__|__| / |__|__|__| / 200|__|
dd mmm aaaa

EDAD |__|__|__|
mmm

SEXO |__| |__|
Masculino Femenino

PESO |__|__| TALLA |__|__|__|
Kg cm

SEMANAS DE GESTACION AL NACIMIENTO |__|__| PESO AL NACIMIENTO |__|__|. |__|__|
Semanas Kg

Tutores: Dr. Rodolfo Rivas Ruiz
Dra. Virginia Gordillo Alvarez

Tesista Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

NOMBRE DEL PACIENTE _____

NOMBRE DE LA MADRE O TUTOR _____

TELÉFONO DONDE SE PUEDA LOCALIZAR FACILMENTE PARA ASIGNAR FECHA Y HORA PARA LA APLICACIÓN DE VACUNA _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

| | | Si | No |
|----|--|--------------------------|--------------------------|
| 1 | Obtención del consentimiento informado autorizado por el Comité de Ética. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Lactantes de edad menor a 6 meses | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 | Paciente con peso al nacimiento mayor de 2.5 kg | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Neurologicamente íntegro | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Con tolerancia a la vía oral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Paciente a la exploración física sin datos compatibles con cardiopatía congénita | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Paciente sin historial de intubación endotraqueal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Paciente a la exploración física sin datos compatibles con neumopatía | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Alimentado a base de leche materna y leche maternizada (alimentación mixta) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 | Paciente candidato por historia clínica y por exploración física a recibir la vacuna pentavalente acelular | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | Paciente sin recibir analgésico en las últimas 48 hrs antes del procedimiento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Que los padres acepten entrar al estudio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

| | | Si | No |
|---|--|--------------------------|--------------------------|
| 1 | ¿Trae leche materna al momento de realizar la aplicación de la vacuna? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 | ¿Fue alimentado en los últimos 30 minutos antes de la vacunación? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

| | | Si | No |
|---|--|--------------------------|--------------------------|
| 1 | ¿Presenta alguna eventualidad que evite aplicar la vacuna? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| SIGNOS VITALES BASALES | |
|--------------------------|------------------------------------|
| Frecuencia cardiac | __ __ __ latidos por minute |
| Frecuencia respiratoria: | __ __ __ respiraciones por minuto |
| Temperatura | __ __ . __ °C |

| TIEMPO DE LLANTO POSTERIOR A LA VACUNACION | |
|--|--------------------|
| | DURACIÓN |
| PRIMER LLANTO | __ __ __ segundos |
| HASTA EL TERMINO DEL LLANTO | __ __ __ segundos |

| ESCALA DE DOLOR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDIÁTRICO DE WISCONSIN | | | | | | |
|--|-------|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| | ANTES | DESPUES (SEGUNDOS) | | | | |
| | | INMEDIATAMENTE | 30 | 60 | 90 | 120 |
| CALIFICACIÓN | __ __ | __ __ | __ __ | __ __ | __ __ | __ __ |

| EVENTOS ADVERSOS | |
|--|--|
| Se presentó algún evento adverso ó anomalía al realizar la maniobra? | <input type="checkbox"/> Si, especificar* _____ <i>* favor de utilizar el formato de eventos adversos</i> |
| | <input type="checkbox"/> No |
| En caso de un evento adverso, favor de establecer la gravedad según la Nom-220-SSA1-2002, <i>Instalación y operación de la Farmacovigilancia</i> | <input type="checkbox"/> Grave o serio** <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Leve <i>** favor de utilizar el formato de eventos adversos y notificar inmediatamente al monitor del estudio</i> |
| Se llevo a cabo alguna medida correctiva? | <input type="checkbox"/> Si, especificar _____ <input type="checkbox"/> No |

ESCALA DE DOLOR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PEDIÁTRICO DE WISCONSIN

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------|---|--|----------|---|----------|--|
| Vocal/cry | No cry | Occasional whimpers | | Moaning, gentle cry, or whimpering | | Consistent cry that increases in volume and duration |
| Facial | Smiling, calm, relaxed | Neutral expression, frowning, occasional grimace | | Occasional tense expression, slightly negative expression (eg, grimace), brow bulge, shallow nasolabial furrow | | Marked distress, brow bulge, eyes squeezed shut, open mouth, taut tongue, deepening of nasolabial furrow |
| Behavioral | Neutral, moves easily, interacts with people or environment, strong rhythmic suck on pacifier | Easy to console with holding, position change, or sucking; winces when touched/moved | | Consoles with moderate difficulty; sucks for very short periods, followed by crying; cries out when loved/touched | | Inconsolable; absent or disorganized sucking; high pitched cry or scream when touched or moved |
| Body movement/posture | Normal motor activity, baseline muscle tone | Fidgeting; mild hypertonicity above baseline | | Moderate agitation or moderate immobility; intermittent flexion; moderate hypertonicity above baseline | | Thrashing, flailing, incessant agitation or strong voluntary immobility; pronounced flexion; strong hypertonicity above baseline |
| Overall rating (circle) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. ¹ Weisman S, Schechter N. The management of pain in children. *Pediatric in Review* 1991; 12:237-43
2. ¹ [www.censia.salud.gob.mx/descargas/vacunacion/ cuadro _ res _ seg _ acu _ conava_07-08.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/descargas/vacunacion/cuadro_res_seg_acu_conava_07-08.pdf)
3. ¹ Hernandez A, et al. Valoración y manejo del dolor en neonatos. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2004; 64: 164 -70
4. ¹ Blass EM, Ciaramitaro V. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1994;59:1–81
5. ¹ Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;26:483–489
6. ¹ Field T, Goldson E. Pacifying effects, of non-nutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics* 1984;74:1002-5.
7. ¹ Ramenghi LA, Wood CM, Griffith GC, Levene MI. Reduction of pain response in premature infants using intraoral sucrose. *Arch Dis Chile* 1996;74:F126-8.
8. ¹ Gunnar M, Fisch RO, Malone S. The effects of pacifying stimulus on behavioral and adrenocortical responses to circumcision. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984;23:34-8.
9. ¹ Blass EM. Milk-induced hypoalgesia in human newborns. *Pediatrics* 1997;99:825-9.
10. ¹ Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic for newborns infants. *Pediatrics* 1991;87:215-8.
11. ¹ Blass EM, Ciaramitaro V. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monogr Soc Res Child Dev* 1994;59:1– 81.
12. ¹ Blass EM, Shah A. Pain reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses* 1995;20:29 –35
13. ¹ Taddio A, Shah V, Shah P, Katz J. [beta]-Endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1071– 4.

14. ¹ Kracke G, et al. Sugar Solution Analgesia: The Effects of Glucose on Expressed Mu Opioid Receptors. *Anesth Analg* 2005;101:64 –8
15. ¹ Qiu J. Does it Hurt? *Nature* 2006; 9: 143-45
16. ¹ Debarge VH, Sicot B, Jaillard S, Gueorgiva I, Delelis A, Ducloy AS, et. The mechanisms of pain-induced pulmonary vasoconstriction: an experimental study in fetal lambs. *Anesth Analg* 1007 104: 199-806
17. ¹ Fernandez M, Blass EM, Hernandez-Reif M, Field T, Diego M, Sanders C. Sucrose attenuates a negative electroencephalographic response to an aversive stimulus for newborn. *J Dev Behav Pediatr.* 2003; 24: 261-6
18. ¹ Perez R, Villalobos E, Aguayo K, Guerrero M. Valoración y estrategias no farmacológicas en el tratamiento del dolor neonatal. *Rev Cubana Pediatr* 2006; 78-83
19. ¹ Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditionind and hyperalgesia en newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* 2002; 288: 857-61
20. ¹ Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288: 728–37
21. ¹ Grunau RV, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer EL. Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain.* 1994;56:353–9
22. ¹ Jacobson RM, Swan A, Adegbenro A, et al. Making vaccines more acceptable-methods to prevent and minimize pain and other common adverse events associated with vaccines. *Vaccine.* 2001;19:2418–27
23. ¹ Weisman S, Bernstein B, Schechter NL. Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:147–9
24. ¹ American Psychiatric Association. Specific phobia. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:443–450
25. ¹ Ost LG. Blood and injection phobia: background and cognitive, physiological, and behavioral variables. *J Abnormal Psychol.* 1992;101:68–74

26. ¹ Goldman RD, Koren G. Biologic marker of pain in the vulnerable infant. *Clinic Perinatol.* 2002 ; 29: 415-25
27. ¹ Taksande A, Vilhekar K, Jain M, Chitre D. Pain Response of Neonates to Venipuncture *Indian Pediatr* 2005; 72: 751-3
28. ¹ American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics*, 2006; 118: 2231-38
29. ¹ Gaerner D. Utilizing an oral sucrose solution to minimize neonatal pain. *JSPN* 2005; 10: 3-10
30. ¹ Hernandez A, Vazquez E, Juarez A, Villa M, Villanueva D, Murguia T. Valoración y manejo del dolor en neonatos. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2004; 61: 164-73
31. ¹ Carbajal R, Gall O, Annequin D. Pain management in neonates. *Expert Rev Neurother.* 2004; 4: 491-505
32. ¹ Carbajal R. Nonpharmacologic management of pain in neonates. *Arch Pediatr.* 2005; 12: 110-6
33. ¹ Shah PS, Aliwalas LL, Shah V. Lactancia o leche maternal para los procedimientos dolorosos en neonato. *The cochrane library* 2007; 1: 1-14
34. ¹ Porter FL, Millar RH ,Marshall RE. Neonatal pain cries: effect of circumcision on acoustic features and perceived urgency. *Child Dev* 1986; 57:790–802
35. ¹ Gustafson GE, Harris KL. Women's responses to young infants' cries. *Dev Psychol* 1990; 26:144–152
36. ¹ Murray AD 1979 Infant crying as an elicitor of parental behavior: an examination of two models. *Psychol Bull* 1979; 86:191–215
37. ¹ [Bellieni CV, Sisto R, Cordelli DM, Buonocore G.](#) Cry features reflect pain intensity in term newborns: an alarm threshold. *Pediatr Res.* 2004; 55:142-6.
38. ¹ Soetenga D, Frank J, Pellino TA, Hayes JS. Assessment of the validity and reliability of the University of Wisconsin Children's Hospital Pain Scale for Preverbal and Nonverbal Children. *Pediatr Nurs.* 1999;25:670–676

39. ¹ Carbajal R, Chauvet X, Couderc S, Olivier-Martin M. Randomised trial of analgesic effects of sucrose, glucose, and pacifiers in term neonates. *BMJ* 1999; 319: 1393-7.
40. ¹ Blass EM, Watt LB. Suckling- and sucrose-induced analgesia in human newborns. *Pain* 1999;83:611-23.
41. ¹ Gray L, Miller LW, Philipp BL, Blass EM. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 2002;109:590-3.
42. ¹ Anand KJS, Carr D. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am.* 1989; 36 :795-822
43. ¹ Coskun V, Anand KSJ. Development of supraspinal pain processing. In: Anand KSJ, McGrath PJ, eds. *Pain in Neonates*. 2nd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science; 2000: 23-54
44. ¹ Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures [update of Cochrane Database Systematic Rev. 2001]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD001069
45. ¹ Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus- Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:399–405
46. ¹ Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, et al. EMLA Cream and Nitrous Oxide to Alleviate Pain Induced by Palivizumab (Synagis) Intramuscular Injections in Infants and Young Children. *Pediatrics.* 2008;121:e1–8
47. ¹ TIR M, Sundholm A, Teeland L, Rahm V. Oral glucose as an analgesic to reduce infant distress following immunization at age of 3,5, and 12 months. *Acta Paediatr.* 2007; 96:233-36
48. ¹ Hatfield L, Gusic M, Dyer A, Polomano R. Analgesic Properties of Oral Sucrose During Routine Immunizations at 2 and 4 Months of Age. *Pediatrics.* 2008;121:e327–34

49. ¹ Lindh V, Wiklund U, Blomquist HK, Hakansson S. EMLA cream and oral glucose for immunization pain in 3-month-old infants. *Pain* 2003;104:381–388
50. ¹ Cook I, Murtagh J. Optimal technique for intramuscular injection of infants and toddlers: a randomised trial. *MJA* 2005; 183: 60–63
51. ¹ Fort A, Manfredi C 1998 Acoustic analysis of newborn infant cry signals. *Med Eng Phys* 1998; 20:432–442
52. ¹ Corwin MJ, Lester BM, Golub HL 1996 The infant cry: what can it tell us? *Curr Probl Pediatr* 1996; 26:325–34
53. ¹ Dilli D, Gôker K, Dallar Y. Interventions to reduce pain during vaccination in infancy. *J Pediatr* 2009; 154: 385-90.
54. ¹ Blass EM, Miller LW. Effects of colostrum in newborn humans: dissociation between analgesic and cardiac effects. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001; 22:385-90.
55. ¹ Bucher HU, Baumgartner R, Bucher N, Seiler M, Fauchere JC. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. *Early Human Development* 2000; 59:51-60.
56. ¹ Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Turkuner M, Basaran M.
57. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *European Journal of Pediatrics* 1999; 158:63-6.
58. ¹ Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatrica* 1997; 86:217-20.
59. ¹ Upadhyay A, Aggarwal R, Narayan S, Joshi M, Paul VK, Deorari AK. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Paediatrica* 2004; 93:518-22.
60. ¹ Uyan ZS, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D, Akman I. Effect of foremilk and hindmilk on simple procedural pain in newborns. *Pediatrics International* 2005; 47:252-7.