

**TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL MANEJO DEL DOLOR EN
NEONATOS PRETÉRMINO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

CRISTINA MUJICA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

UNIVERSIDAD EL ROSARIO

2014

**TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL MANEJO DEL DOLOR EN
NEONATOS PRETÉRMINO. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

Trabajo presentado como requisito parcial para optar por el título de: Especialista
en neonatología

AUTORA

CRISTINA MUJICA

TUTOR TEMÁTICO

GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO, NEONATOLOGA.

TUTORA METODOLÓGICO

LINA SOFÍA MORÓN DUARTE, EPIDEMIOLOGA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

UNIVERSIDAD EL ROSARIO

2014

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su compañía incondicional y la formación que me inculcaron.

A mi esposo por su apoyo, tolerancia y ayuda para lograr culminar esta etapa de mi vida.

A la doctora Lina Morón quien con sus orientaciones, apoyo, revisiones y sugerencias, permitió la realización satisfactoria de este trabajo.

A mis compañeras del fellow por tantos buenos momentos que hemos compartido, por su apoyo y consejo para no desfallecer en los momentos difíciles.

A mis profesores por todas sus enseñanzas y conocimientos transmitidos.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. MARCO TEÓRICO	16
5.1 Neurofisiología del dolor	17
5.2 Desarrollo de la maduración nociceptiva	18
5.3 Evaluación del dolor en el recién nacido	19
5.4 Medidas farmacológicas para el control del dolor	20
5.5 Medidas no farmacológicas de control del dolor	21
6. OBJETIVOS	24
6.1 Objetivo general	24
6.2 Objetivos específicos	24
7. METODOLOGÍA	25
7.1 Criterios de inclusión	25
7.1.1 Tipos de estudios	25
7.1.2 Tipos de participantes	25
7.1.3 Desenlaces	25
7.1.4 Comparaciones	26
7.2 Criterios de exclusión	26
7.3 Criterios para la búsqueda e identificación de los estudios	26
7.3.1 Bases de datos	26
7.3.2 Otras fuentes de búsqueda	27
7.3.3 Palabras clave	27
7.3.4 Estrategias de búsqueda	27
7.4 Métodos para el análisis de la información	29
7.4.1 Identificación de los estudios	29
7.4.2 Extracción y manejo de los datos	29
7.4.3 Análisis del riesgo de sesgo	30

7.4.4 Evaluación del efecto del tratamiento	31
7.4.5 Evaluación de la heterogeneidad.....	31
7.4.6 Análisis de subgrupos.....	31
7.4.7 Manejo de los datos perdidos.....	32
7.4.8 Evaluación del sesgo de publicación	32
7.5 Consideraciones éticas	32
8. RESULTADOS	33
8.1 Búsqueda e identificación de la evidencia científica.....	33
8.2 Identificación de los estudios.....	34
8.3 Evaluación de calidad.....	37
8.4 Artículos excluidos	38
8.5 Efecto del tratamiento.....	39
8.5.1 Contención versus envolver en cobija.....	40
8.5.2 Intubación facilitada por el cuidador versus intubación habitual	40
8.5.3 Solución oral de glucosa versus no tratamiento	41
8.5.4 Punción facilitada versus punción habitual.....	41
8.5.5 Programa canguro versus no intervención.....	42
8.5.6 Solución oral de sacarosa.....	43
9 DISCUSION	44
9.1 Evaluación de calidad y riesgo de sesgo.....	44
9.2 Efecto del tratamiento	44
9.3 Limitaciones de esta revisión.....	46
10 CONCLUSIONES	47
11 RECOMENDACIONES	48
12 CRONOGRAMA.....	49
13 PRESUPUESTO	50
Bibliografía	¡Error! Marcador no definido.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Pregunta de investigación.....	13
Tabla 2. Palabras clave para la búsqueda.....	27
Tabla 3. Escala de Jadad.....	30
Tabla 4. Identificación de los estudios.....	35
Tabla 5. Evaluación de calidad según la escala de Jadad.....	37
Tabla 6. Estudios excluidos.....	38
Tabla 7. Contención versus envolver en cobija.....	39
Tabla 8. Intubación facilitada por el cuidador versus intubación habitual....	40
Tabla 9. Solución oral de glucosa versus no tratamiento.....	40
Tabla 10. Punción facilitada versus punción habitual.....	41
Tabla 11. Programa canguro versus no intervención.....	42
Tabla 12. Solución oral de sacarosa.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.....	34
Figura 2. Evaluación del sesgo de publicación.....	38

Antecedentes

El dolor en neonatos ha sido un problema poco explorado. Se ha propuesto el uso de las terapias no farmacológicas para su tratamiento, sin embargo existen pocas aproximaciones sistemáticas para la evaluación de su eficacia.

Objetivos

Determinar la eficacia de las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor en neonatos pretérmino a través de una revisión sistemática.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia de las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor en el recién nacido pretérmino. La búsqueda se realizó a través de las bases de datos Embase, Cochrane, Bireme y Embase. Se identificaron estudios publicados inglés y español. Se realizó un análisis cualitativo y cuantitativo.

Resultados

Se incluyeron 10 ensayos clínicos. La solución de sacarosa administrada por vía oral mostró reducir la intensidad del dolor en el recién nacido. La intubación y toma de muestras facilitada por el cuidador mostró también reducir la intensidad del dolor.

Conclusión

Se recomienda la administración solución de sacarosa y acompañamiento del cuidador durante los procedimientos como medidas para reducir el dolor en el recién nacido pretérmino.

Palabras clave (MeSH): Dolor, neonatos, terapias no farmacológicas

Background

Pain in newborns is a unexplored problem. In the literature, the use of non-pharmacological therapies is proposed as a for treatment alternative, however, nowadays exist few systematic approaches of it is effectiveness evaluation.

Objectives

Determine the effectiveness of non-pharmacological therapies in the pain management in preterm newborn through a systematic review.

Methodology

We perform a systematic review of literature to assess the effectiveness of non-pharmacological therapies in the pain management in preterm newborns. For the search we use Embase, Cochrane and Bireme databases. We use studies in english and spanish. We conduct a qualitative and quantitative analysis.

Results

We include 10 clinical trials. The sucrose solution administered by oral route show a reduction of intensity pain in newborn. The orotracheal intubation and phlebotomy provided by the caregiver showed a reduction of pain intensity too

Conclusion

It's recommended the administration of sucrose solution and the accompanying by the caregiver during the procedures. These reduce the pain intensity in preterm newborn.

Keywords (MeSH): pain, newborn, nonpharmacological therapies

INTRODUCCIÓN

El dolor en recién nacidos ha sido un problema poco explorado. No existen estudios que permitan evaluar el costo que produce el dolor sobre la atención en salud o desenlaces clínicos negativos que puedan presentarse en el futuro.

Estudios realizados previamente han mostrado la potencial utilidad que pueden tener las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor en el recién nacido sin embargo se requiere de un abordaje sistemático para determinar la eficacia real de estas alternativas terapéuticas.

En este trabajo se presentan los resultados de la revisión sistemática de la eficacia de las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor en el recién nacido pretérmino.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor en el recién nacido generalmente pasa desapercibido, sólo se evalúa y se trata ocasionalmente y en los casos en los cuales se presume ocurrió dolor. De la misma manera la evaluación y el tratamiento son generalmente inadecuados. Este hecho es en parte debido a un conocimiento limitado sobre el dolor en el neonato (1).

Las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor del recién nacido tienen como ventaja que carecen de efectos adversos o estos son muy leves y son intervenciones de fácil aplicación en la práctica clínica cotidiana.

Es necesario evaluar la eficacia de las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor para determinar la utilidad de su aplicación.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Esta revisión sistemática buscará responder la siguiente pregunta de investigación:

Tabla 1. Pregunta de investigación

Población	Intervención	Comparador	Outcome
Recién nacidos pretérmino	Terapias no farmacológicas	Placebo, no tratamiento, terapia farmacológica	Intensidad del dolor, comportamientos de respuesta al dolor

¿En los recién nacidos pretérmino las terapias no farmacológicas comparadas con el placebo, no tratamiento o la terapia farmacológica son eficaces para el control del dolor?

3. JUSTIFICACIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional no placentera. Existe la falsa creencia de que el recién nacido, por su inmadurez biológica, percibe menos dolor y lo tolera mejor. Esta concepción errónea ha hecho que el desarrollo de tratamientos para el dolor en los neonatos haya tenido pocos avances (2).

A diario la neonatología presenta avances a nivel tecnológico y científico. Lo anterior con el objetivo de cumplir con los compromisos de prevenir y preservar la salud, lograr aumentar las tasas de supervivencia, ofrecer una mejor calidad de vida en el contexto de este grupo etéreo y por su puesto cumplir con uno de los principios éticos beneficencia en lo cual se incluye aliviar el dolor y el sufrimiento, este último punto fue así mismo declarado por academia americana de pediatría en 1993 (3).

Los neonatos hospitalizados, especialmente los pretérminos, están expuestos a un importante número de procedimientos dolorosos sin un apropiado manejo analgésico (4). El dolor no solo produce efectos fisiológicos reconocidos relevantes cuando se presenta junto a una comorbilidad, se ha descrito que esta sensación percibida por el neonato ha sido relacionado con la forma en cómo se desarrollará la respuesta afectiva-funcional frente al dolor en el futuro (5), es decir, una experiencia negativa relacionada con el dolor del recién nacido puede posteriormente reducir el umbral del dolor e incrementar la susceptibilidad a desarrollar enfermedades del sistema de percepción del dolor como las fibromialgia (6).

El manejo inapropiado del dolor en el recién nacido produce alteraciones en las conexiones sinápticas y en la forma en la cual se integran los circuitos neuronales. Si bien aún no existe consenso sobre el incremento del riesgo de muchas enfermedades producto de la exposición al dolor en el periodo neonatal, se considera que sus efectos pueden incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades en el futuro que pueden generar un incremento en los costos de atención en salud (7).

La potencial toxicidad que tienen muchos de los medicamentos analgésicos sobre los neonatos ha motivado la búsqueda de terapias no farmacológicas con menor riesgo de toxicidad que ayuden al control efectivo del dolor en el recién nacido. A pesar de ello existe controversia sobre la verdadera eficacia de las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor del neonato.

Los resultados que arroje esta revisión sistemática permitirán determinar que terapias farmacológicas son útiles para el control del dolor en el recién nacido.

4. MARCO TEÓRICO

El dolor según la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) se define como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial”. Así mismo describe que “la incapacidad de comunicarse verbalmente no niega la posibilidad de que un individuo este experimentando dolor y requiera manejo analéxico adecuado” (8) . Se trata de una sensación de disconfort universal inherente al ser humano, tan frecuente, que se ha considerado un problema de salud pública y cada vez cobra más importancia a tal punto que en la actualidad que se le registra como el quinto signo vital (9).

El adulto tiene la capacidad de verbalizar lo que siente y puede expresar las características del dolor que pueda padecer, refiere su intensidad, ubicación, irradiación, factores atenuantes y agravantes etc, lo que origina intervenciones generalmente oportunas minimizadoras del dolor. Entre tanto dicha percepción parece imposible de expresar de manera objetiva por el recién nacido, siendo más vulnerable aun el neonato pretérmino. (10).

Con el avance de la neonatología las tasas de sobrevivencia a menor edad gestacional son mayores, lo que implica más tiempo de hospitalización en unidades de cuidado intensivo neonatal, que si bien es cierto proporcionan cuidado vital de este paciente, rompe abruptamente el vínculo madre hijo existente desde antes del nacimiento, condicionando tal vez a la primera percepción de dolor por parte de esta nueva vida a quien se desliga del ser que le provee todo lo que necesita. Entendiendo con lo anterior que de aquí en adelante probablemente hasta su egreso, será sometido a múltiples procedimientos dolorosos y/o estresantes inevitables a los que no podrá

rehusarse y en la mayor parte del tiempo este dolor ocasionado será subvalorado y no manejado sin tener en cuenta las consecuencias a corto y largo plazo en el posterior procesamiento del dolor y el comportamiento. (11) (12).

En el estudio multicentrico para EIPPAIN (Epidemiology of procedural pain in neonates) realizado en Paris entre 2005 y 2006 se describio que los recién nacido pretermino reciben aproximadamente 12-16 procedimientos estresantes y dolorosos diarios en las primeras 2 semanas de estancia hospitalaria y de estos, solo el 20.8% se realizaron con analgesia especifica antes del procedimiento, reportando además, que muchos procedimientos son fallidos y requieren repetirse entre 4 o más intentos en un 18% de los casos. (13)

En este mismo estudio se describen los procedimientos que se realizan con más frecuencia entre estos se encuentran: aspiración nasal (28.9%), aspiración traqueal (23.2%) punción de talón (19.8%), remoción de cinta adhesiva (12.7%) inserción de sonda orogástrica (2,4%), punción venosa (1.8%) entre otros, de estos se tienen en cuenta las medidas no farmacológica principalmente en las punciones venosas periféricas y centrales (67.5%) y las medidas farmacológicas en la intubación orotraqueal (41.6%).

5.1 Neurofisiología del dolor

Entre el momento de la injuria y la percepción del dolor ocurren 4 procesos que generan el potencial eléctrico para que el dolor se haga consciente, que son transducción, transmisión, modulación y percepción. Las terminaciones nerviosas libres ubicadas en las capas superficiales de la piel y algunos tejidos internos como el periostio, paredes de las arterias, superficies articulares, hoz del cerebro y tentorio, reaccionan ante estímulos mecánicos, térmicos o químicos, que generan transmisión a través de nervios periféricos a la medula espinal por medio de fibras

más pequeñas delta A y C, cuyos cuerpos celulares se encuentran situados en las astas de las raíces dorsales. Posteriormente realiza ascenso al encéfalo y tálamo a través del tracto espinotalámico, de aquí se genera liberación de neurotransmisores que pueden inhibir, reducir o aumentar la intensidad del dolor, para luego interactuar esta cascada nociceptiva con el marco psicológico del paciente.

5.2 Desarrollo de la maduración nociceptiva

Durante mucho tiempo se tuvo el falso concepto de que el recién nacido no presentaba o no percibía el dolor, sin embargo al estudiar el desarrollo nociceptivo se puede evidenciar que no solo siente dolor, sino que está expuesto a una cantidad de cambios que se completan solo hasta etapas postnatales tardías. Las terminaciones nerviosas sensoriales se desarrollan en todas las superficies cutáneas y en las mucosas entre la séptima y veinte semana de desarrollo embriológico, por lo tanto a esta edad ya existe percepción sensorial. Sin embargo las conexiones de las células del asta dorsal de la médula con la corteza cerebral están aun incompletas, lo que explica la falta de conciencia del dolor en el feto. Hacia las semanas 24-26 estas conexiones se establecen y se empiezan a presentar acciones defensivas a estímulos nocivos. El mayor inconveniente es que la vía inhibitoria descendente nociceptiva encargada de generar los neurotransmisores moduladores del dolor tales como la serotonina, norepinefrina, GABA, es aun inmadura, lo que condiciona a un estado de hiperalgesia al recién nacido pretérmino. (14)

La mielinización de todo el tracto nociceptivo se completa hacia la semana 37 de gestación. La producción neuronal tiene un pico máximo entre la 28-32 semanas y termina estabilizándose a las 40 semanas. Estas células migran a diferentes

sitios del cerebro para realizar sinapsis y las innecesarias realizan apoptosis. Se ha descrito que la sobrestimulación por dolor, genera plasticidad neuronal perinatal que puede conducir a alteraciones conductuales tardías. (15)

5.3 Evaluación del dolor en el recién nacido

La forma de evaluar el dolor no ha sido estandarizada, sin embargo la manera más objetiva es el uso de escalas validadas. Esta tendencia es más difícil en el recién nacido, dado que su lenguaje es preverbal y juega un papel fundamental la apreciación de los cuidadores. En muchas instituciones las unidades de cuidados intensivos neonatales son lugares de acceso limitado, además, por situaciones como inicio de actividad laboral, situación de salud materna, presencia de otros hijos, inseguridad en el cuidado del nuevo bebe, e incluso cansancio, los progenitores no pueden estar pendiente del recién nacido las 24 horas del día, y es ahí donde entra a jugar un papel muy importante el seguimiento por parte del servicio de enfermería, quien debe estar suficientemente entrenado para la valoración del dolor neonatal, para de esta manera asegurar un oportuno y adecuado manejo. (16) (17)

Durante la sensación de dolor en los recién nacidos existen cambios fisiológicos en parámetros como la saturación, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial, sin embargo por su evaluación independiente tiene poca validez y fiabilidad ya que pueden existir otros factores que los modifiquen. De la misma forma existe la valoración del comportamiento como el llanto, las muecas, movimientos corporales, irritabilidad e insomnio los cuales igualmente pueden ser respuestas fisiológicas de el neonato. De Tal manera que ninguno de estos puede tomarse independientemente como herramienta fiable. (18) (19) (17)

Existen escalas que han sido desarrolladas para valoración de dolor en recién nacidos entre estas: Premature infant pain profile (PIPP), Neonatal pain, agitation y sedation (N-PASS), solo esta tiene en cuenta el estado de sedación, Crying, requires oxygen saturation, increased vital signs, expression, sleeplessness (CRIES), Neonatal Infant Pain scale (NIPS), scale for use in newborns (SUN), pain assessment tool (PAT) Bernese pain scale for neonates (BPSN)), Echelle de la Douleur Inconfon Nouveau-Ne (EDIN), esta última solo evalúa parámetros conductuales. Solo 2 de estas escalas tienen parámetros ajustados a prematuros PIPP y N-PASS. Sin embargo las otras escalas han demostrado validez y fiabilidad. (20) (21)

5.4 Medidas farmacológicas para el control del dolor

Las medidas farmacológicas para el control del dolor suelen reservarse para casos de dolor moderado-severo. Generalmente los medicamentos se suelen asociar a medidas no farmacológicas para el control del dolor buscando de esta manera reducir la dosificación utilizada y el riesgo de presentación de reacciones adversas. La inmadurez funcional del recién nacido pretérmino lo hace vulnerable a los efectos tóxicos de los fármacos esto secundario a el aumento la vida media y la limitación en la capacidad de eliminación de los mismos, razón por la cual se suele tener mucho cuidado con la dosificación de los medicamentos (22)

Los medicamentos mas utilizados son (23):

- Acetaminofén. Es de preferencia por su amplio perfil de seguridad. Suele utilizarse a dosis de 10 a 15 mg/kg cada 6 a 8 horas y una dosis máxima de 90 mg/kg/día.
- Metimazol. Poco utilizado porque puede inducir el desarrollo de hipotensión.
- Ibuprofeno. Se considera una alternativa válida al acetaminofen aunque con un menor perfil de seguridad, pobremente usado en los recién nacidos por sus efectos adversos.
- Anestésicos locales. Suelen administrarse por vía tópica. No está determinada su eficacia.
- Fentanilo. De mayor potencia analgésica que la morfina, inicio de la acción inmediato y menor duración duración de su efecto. Puede producir hipotensión y broncoespasmo (24).
- Morfina. Comparada con el fentanilo es de más efecto sedante. Puede producir hipotensión y broncoespasmo (25).
- Ketamina. Produce poca repercusión respiratoria. Requiere monitorización.
- Fármacos hipnóticos/sedantes. Su uso conjunto con medicamentos opiáceos permite reducir las dosis necesarias de estos medicamentos.

5.5 Medidas no farmacológicas de control del dolor

El tratamiento no farmacológico del dolor en los neonatos pretérminos cobra especial importancia si se tiene en cuenta su fácil disponibilidad y la baja probabilidad de generación de reacciones adversas. Estas medidas incluyen prácticas de tipo ambiental, conductual e incluso nutricional y van dirigidas a incrementar la comodidad y estabilidad del neonato, así como reducir los niveles de estrés. Los tratamientos no farmacológicos para el manejo del dolor propuestos son variados e incluyen varias intervenciones (26).

Estas intervenciones pueden clasificarse de acuerdo a su naturaleza:

Medidas ambientales

- Evitar el ruido
- Disminuir la luminosidad
- Respetar el ciclo sueño/vigilia y horas de alimentación
- Agrupar tareas
- Seleccionar procedimientos

Medidas de distracción (27)

- Música
- Voz suave
- Mecer
- Manejo de los olores

Medidas de posicionamiento

- Envolver al recién nacido durante procedimientos y/o manipulación

Medidas táctiles (27)

- Masajes
- Técnica canguro

Endulzantes, medidas nutricionales (28)

- Sacarosa
- Glucosa
- Lactancia materna
- Succión no nutritiva

Medicinas alternativas (29)

- Técnicas de acupuntura (acupresión, acupuntura)
- Homeopatía

5. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar la eficacia de las terapias no farmacológicas en el manejo del dolor en neonatos pretérmino a través de una revisión sistemática.

6.2 Objetivos específicos

- Comparar el efecto de las terapias no farmacológicas contra placebo o no tratamiento en el control del dolor en los neonatos pretérmino.
- Comparar el efecto de las terapias no farmacológicas contra placebo o no tratamiento en el control del llanto.
- Comparar el efecto de las terapias no farmacológicas contra placebo o no tratamiento sobre la puntuación de las escalas de dolor validadas actualmente en la valoración del neonato pretermino (Escala PIPP).

7. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura.

7.1 Criterios de inclusión

7.1.1 Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados y estudios crossover aleatorizados publicados desde el 1 de enero del 2004 hasta el 1 de agosto del 2014 en idiomas inglés y español.

7.1.2 Tipos de participantes

Recién nacidos pretérmino.

7.1.3 Desenlaces

Desenlace primario

Intensidad del dolor

Desenlaces secundarios

- Respuesta de llanto
- Duración de la respuesta al dolor

- Frecuencia cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Saturación de oxígeno
- Reacciones adversas

7.1.4 Comparaciones

Se incluyeron estudios que explorarán las siguientes comparaciones:

- Terapias no farmacológicas versus no tratamiento
- Terapias no farmacológicas versus placebo

7.2 Criterios de exclusión

- Estudios que no reporten el 50% de la información sobre los desenlaces.

7.3 Criterios para la búsqueda e identificación de los estudios

7.3.1 Bases de datos

La búsqueda se realizó a través de las siguientes bases de datos:

- Medline (plataforma Pubmed)
- Embase
- Bireme
- Cochrane library

7.3.2 Otras fuentes de búsqueda

Adicionalmente se realizó la búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del instituto nacional de salud de Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov).

7.3.3 Palabras clave

La búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras clave:

Tabla 2. *Palabras clave para la búsqueda*

Grupo	Palabra clave (descriptor)
Población	Newborn (MeSH, Emtree), neonate (libre), pain (MeSH, Emtree), pain management (MeSH), recién nacido (DeCS), dolor (DeCS), neonato (DeCS)
Intervención	analgesia (MeSH, Emtree, DeCS), non pharmacological pain management (libre), non pharmacological pain management therapies (libre), terapias no farmacológicas (Libre)
Comparador	Placebo (MeSH, Emtree, DeCS), non pharmacological pain management (libre), non pharmacological pain management therapies (libre), terapias no farmacológicas (DeCS)
Outcome-Desenlace	pain (MeSH, Emtree), dolor (DeCS)

7.3.4 Estrategias de búsqueda

Se emplearon las siguientes estrategias de búsqueda:

Pubmed

1. (newborn OR neonate OR pain OR pain management) AND (analgesia OR non pharmacological pain management OR non pharmacological pain management therapies) AND (placebo OR non pharmacological pain management OR non pharmacological pain management therapies) AND (pain)
2. Newborn AND non pharmacological pain management
3. Newborn AND non non pharmacological pain management therapies
4. Newborn AND analgesia
5. Newborn AND pain management

Embase

1. Newborn AND non pharmacological pain management
2. Newborn AND non non pharmacological pain management therapies
3. Newborn AND analgesia

Bireme

1. Neonato AND analgesia
2. Recién nacido AND dolor
3. Recién nacido AND analgesia
4. Neonato AND terapias no farmacológicas
5. Neonato AND dolor
6. Recién nacido AND terapias no farmacológicas

Cochrane library

1. Newborn AND non pharmacological pain management
2. Newborn AND non non pharmacological pain management therapies
3. Newborn AND analgesia

7.4 Métodos para el análisis de la información

En esta sección se presenta la metodología para el análisis de la información.

7.4.1 Identificación de los estudios

Se revisaron los títulos y resúmenes de los resultados de la búsqueda. Dos investigadores de manera independiente revisaron los criterios de inclusión de los estudios que potencialmente podían ser incluidos y que fueran identificados a través de la búsqueda sistemática. En caso de existir discrepancias en la aplicación de los criterios, estos fueron resueltos mediante una discusión entre los dos investigadores.

Para la clasificación del nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios se utilizó la escala del Center of Evidence Based Medicine (Ver Anexo 1).

7.4.2 Extracción y manejo de los datos

Dos investigadores extrajeron de manera independiente la información sobre los autores, fecha de publicación, condiciones de los pacientes, número de pacientes incluidos, resultados de los desenlaces y riesgo de sesgo. En caso de existir

discrepancias en la información los dos investigadores discutieron los resultados para llegar a un acuerdo. La información posteriormente fue ingresada al programa RevMan versión 5.1 para Windows.

7.4.3 Análisis del riesgo de sesgo

Dos investigadores revisaron de manera independiente el riesgo de sesgo de cada estudio incluido utilizando la escala de Jadad. En caso de existir desacuerdos en el criterio de los investigadores se procedió a buscar un tercero. La escala de Jadad ha sido previamente validada para la evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo (30).

La escala de Jadad consta de 5 preguntas:

Tabla 3. Escala de Jadad

Pregunta	Si = 1	No = 0	Inadecuado = -1
¿El estudio se describe como randomizado (=aleatorizado)?			
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?			
¿El estudio se describe como doble ciego?			
¿Se describe el método de cegamiento (=enmascaramiento) y este método es adecuado?			
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?			

7.4.4 Evaluación del efecto del tratamiento

Variables dicotómicas: En caso de haberse incluido variables dicotómicas éstas habrían sido presentadas como riesgos relativos con sus intervalo de confianza al 95%.

Variables continuas: Las variables continuas fueron presentadas como una diferencia de promedios, rango de promedios o medianas con sus intervalos de confianza al 95%. Cuando los estudios presentaban la información del mismo desenlace con diferente escala se presentaron diferencias estandarizadas de promedios con sus intervalos de confianza al 95%.

7.4.5 Evaluación de la heterogeneidad

Se exploraron en primer lugar fuentes de heterogeneidad clínica evidente. De esta manera se evitó la combinación de los resultados que mostraran una gran heterogeneidad clínica.

7.4.6 Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo a la terapia no farmacológica y procedimiento efectuado sobre el neonato explorados en los estudios.

7.4.7 Manejo de los datos perdidos

Se aplicó el principio de intención a tratar en el análisis. En caso de existir datos perdidos se procedió a contactar al autor principal, se esperó por un periodo de 15 días.

7.4.8 Evaluación del sesgo de publicación

Se evaluó el sesgo de publicación mediante la construcción de una gráfica de embudo.

7.5 Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud y por tratarse de un estudio que utiliza fuentes de investigación secundarias y dado que no se intervienen variables fisiológicas, psicológicas o sociales de seres humanos se considera que esta revisión sistemática es una investigación sin riesgo.

8. RESULTADOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. En esta sección se presentarán los resultados.

8.1 Búsqueda e identificación de la evidencia científica

A través de las bases de datos se identificaron en total 6.725 resultados. De ellos se documentaron 25 artículos con relevancia por título 24 artículos (8 repetidos). Luego de aplicar los criterios de selección se incluyeron 10 artículos en el análisis cualitativo y cuantitativo. En el anexo 2 se presentan las fichas de búsqueda de acuerdo a la base de datos y estrategias de búsqueda utilizadas. La figura 1 presenta el diagrama de flujo prisma de la revisión sistemática.

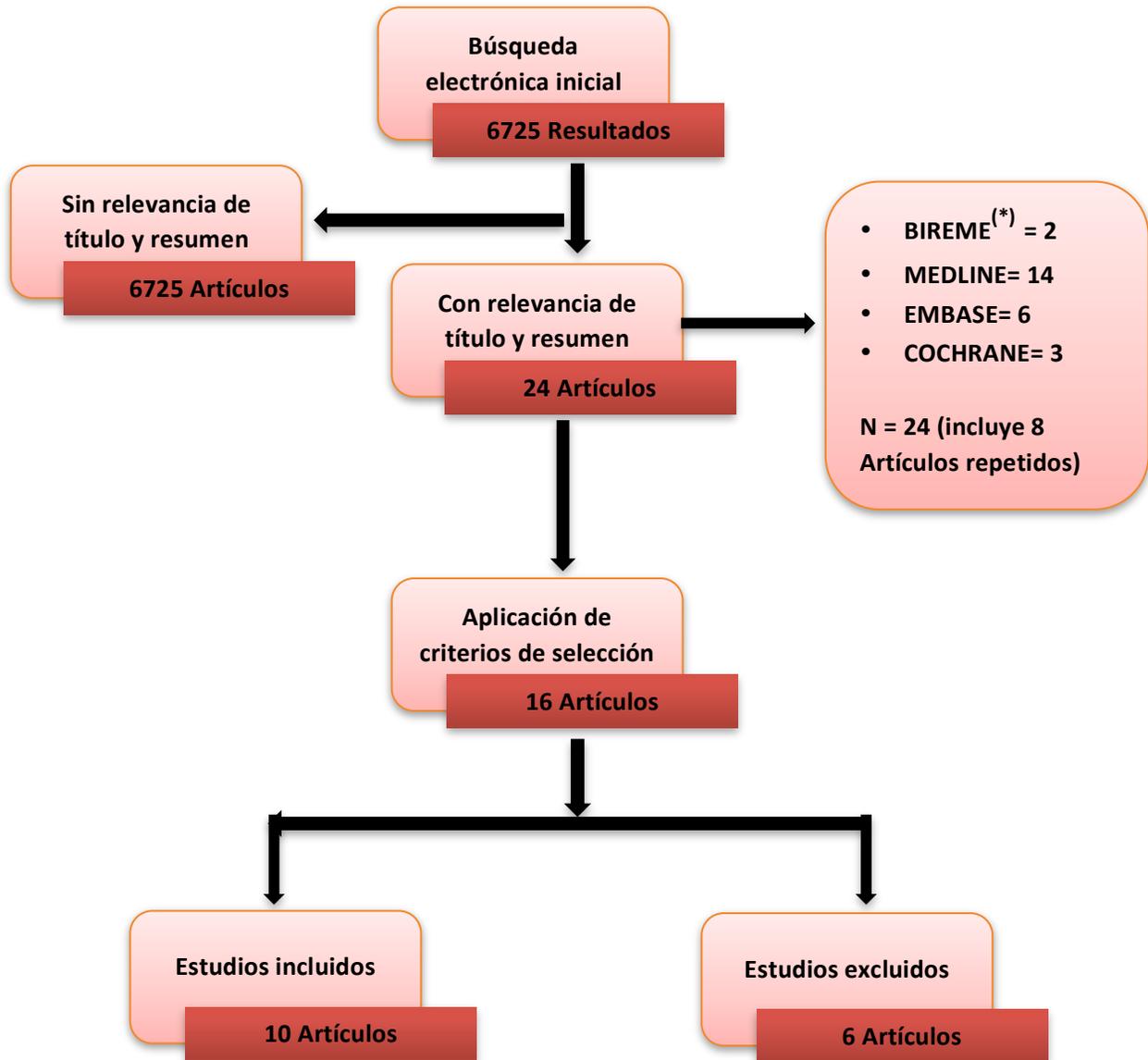


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática

8.2 Identificación de los estudios

En total se incluyeron 16 estudios se consideraron elegibles. En la tabla 4 se presenta la información básica de estos estudios.

Tabla 4. Identificación de los estudios

Clasificación	Referencia	Causa dolor	Grupos
E1	(31)	Punción para obtención de muestra	Uso de chupo n=48 No intervención n=48
E2	(32)	Punción para obtención de muestra	Contención n=32 Envolver en cobija n=32
E3	(33)	Intubación traqueal	Intubación habitual n=40 Intubación facilitada por cuidador n=40
P1	(34)	Examen para evaluación de retinopatía	Solución oral glucosa al 25% n=70 No intervención n=54
P2	(35)	Punción para obtención de muestra	Punción facilitada n=10 Punción no facilitada n=10
P3	(36)	Punción para obtención de muestra	Solución oral de sacarosa n=21 No tratamiento n=23
P4	(37)	Punción para obtención de muestra	Fentanilo n=50 Saturación sensorial n=50 Procedimiento facilitado n=50
P5	(38)	Punción para obtención de muestra	Sacarosa oral n=24 Procedimiento facilitado

			n=24
P6	(39)	Punción para obtención de muestra	Sacarosa oral n=52 No intervención n=52
P7	(40)	Intubación traqueal	Facilitado por familiar n=20 No facilitado n=20
P8	(41)	Punción para obtención de muestra	Arrullar n= 24 Sacarosa n=27 Arrullar + sacarosa n=14 Control n=20
P9	(42)	Succión nasal	Programa canguro n=28 No intervención n=26
P10	(43)	Punción para obtención de muestra	Solución oral de sacarosa n=36 Control n=36
P11	(44)	Inserción de tubo orogástrico	Sacarosa n=53 Placebo n=52
P12	(45)	Punción para obtención de muestra	Amamantamiento n=23 Leche materna n=23 Sacarosa n=25
P13	(46)	Punción para obtención de muestra	Terapia física n=12

Abreviaturas: E: Embase, P: Pubmed-Medline

*Contención: evitar reflejos motores en el neonato

8.3 Evaluación de calidad

La calidad de los estudios fue explorada a través de la escala de Jadad. En general la calidad de los estudios fue clasificada como buena. La tabla 5 presenta los resultados de la evaluación de calidad.

Tabla 5. *Evaluación de calidad según la escala de Jadad*

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	Total
(31)	1	0	0	0	0	1
(32)	1	0	1	0	1	3
(33)	1	1	0	0	1	3
(34)	1	0	0	1	1	3
(34)	1	1	0	0	1	3
(36)	1	1	1	0	1	4
(37)	1	0	0	0	1	2
(38)	1	1	0	0	1	3
(39)	1	1	0	0	1	3
(40)	1	1	0	0	1	3
(41)	1	1	0	0	1	3
(42)	1	1	1	0	1	4
(43)	1	1	1	1	1	5
(44)	1	1	0	0	1	3
(45)	1	1	0	0	1	3
(46)	0	0	0	0	1	1

El sesgo de publicación fue evaluado mediante la construcción de una gráfica de embudo. La figura 2 presenta esta gráfica.

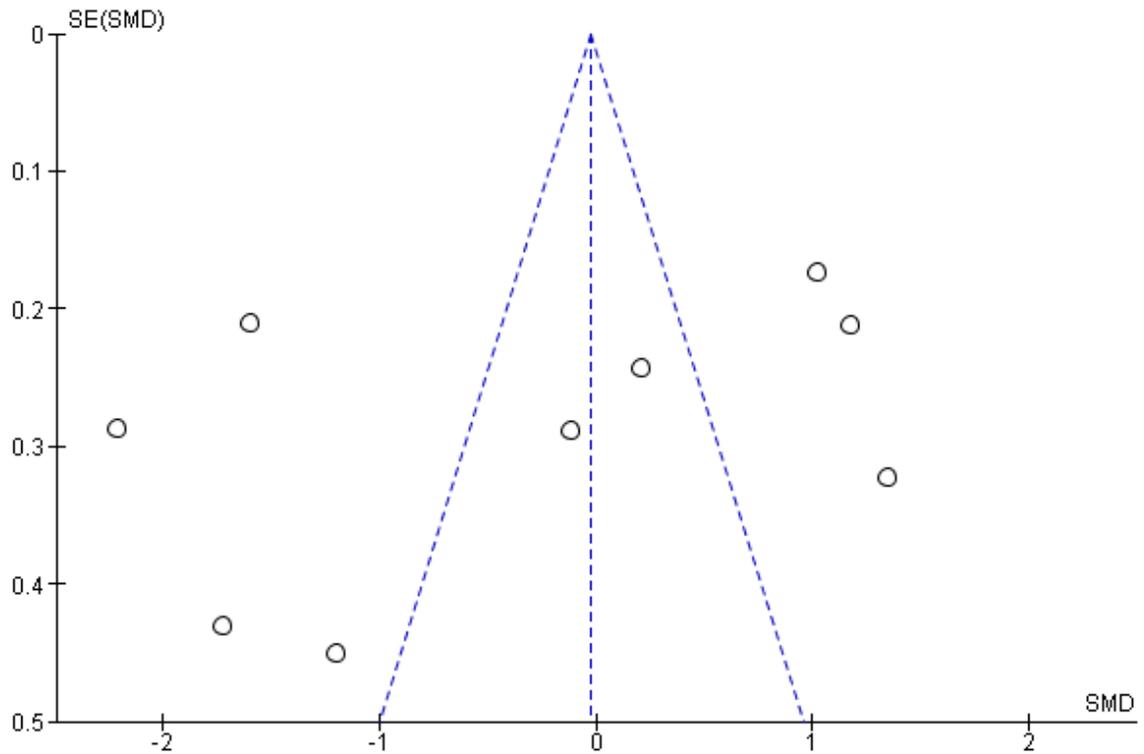


Figura 2. *Evaluación del sesgo de publicación*

La simetría en la figura permite determinar que no se presento sesgo de publicación.

8.4 Artículos excluidos

En total fueron excluidos 6 artículos. El reporte selectivo e incompleto sobre la información de los resultados de desenlaces fue el motivo por el cual se excluyeron la mayor proporción de estudios (50%). La tabla 6 presenta esta información.

Tabla 6. *Estudios excluidos*

Identificación	Referencia	Motivo de exclusión
E1	(31)	Muy baja calidad metodológica. Jadad de 1
P4	(37)	No explora desenlaces evaluados a través de esta revisión sistemática
P5	(38)	Reporte selectivo de los datos. No presenta indicadores que permitan una comparación completa de los resultados de los desenlaces
P6	(39)	Incluye recién nacidos a término pero no discrimina los resultados de los desenlaces de acuerdo a nacidos a término y nacidos pretérmino
P8	(41)	Presenta información incompleta sobre los resultados de los desenlaces que impide realizar el análisis apropiado.
P13	(46)	Estudio no aleatorizado

8.5 Efecto del tratamiento

Se exploró el efecto del tratamiento de acuerdo a la terapia no farmacológica explorada en cada estudio. A continuación se presentará la información sobre los resultados de los desenlaces de acuerdo a cada uno de estos subgrupos.

8.5.1 Contención versus envolver en cobija

Un estudio exploró esta comparación (32). No se encontró superioridad de ninguna de las dos intervenciones en cuanto a su efecto sobre la intensidad del dolor. La tabla 7 resume los resultados de los desenlaces.

Tabla 7. *Contención versus envolver en cobija.*

Referencia	Desenlace	Grupo	Indicador resultado
(32)	Expresión facial de dolor	Contención	DP*: -0.40 IC95%-0.82, 0.02
		Envolver en cobija	DP -0.10 IC95%-0.75, 0.55
(32)	Escala PIPP	Contención	DP -0.90 IC95% -2.06, 0.26
	Escala PIPP	Envolver en cobija	DP -0.50 IC95% -1.37, 0.37

DP: diferencia de promedios; PPIP: Perfil de dolor del prematuro

*Diferencia basada en el final a los 11 minutos versus el inicial

8.5.2 Intubación facilitada por el cuidador versus intubación habitual

Dos estudios evaluaron esta comparación. La intubación facilitada era realizada con la ayuda del cuidador del neonato luego de un entrenamiento y explicación sobre el procedimiento a realizar. La realización del procedimiento de intubación facilitada por el cuidador mostró efectos favorables sobre la intensidad del dolor. En la tabla 8 se presentan los resultados de esta comparación.

Tabla 8. *Intubación facilitada por el cuidador versus intubación habitual*

Referencia	Comparadores	Desenlace	Indicador resultado
(33)	Intubación facilitada	Escala PPIP	DP -4.80 IC95%-

	versus intubación habitual		5.74, -3.86 P=0.0001
(40)	Intubación facilitada	Escala NPIP	Mediana 3 rango de 3 a 6
	intubación habitual	Escala NPIP	Mediana 5 rango 2 a 7*

DP: Diferencia de promedios *Diferencia entre grupos $p < 0.001$

8.5.3 Solución oral de glucosa versus no tratamiento

El uso de la solución oral de glucosa mostró una reducción significativa de la intensidad del dolor en los neonatos. La tabla 9 se presenta la información sobre el resultado de los desenlaces.

Tabla 9. *Solución oral de glucosa versus no tratamiento*

Referencia	Desenlace	Grupo	Indicador resultado
(34)	Escala PPIP	Solución oral de glucosa	DP*: 1.80 IC95% 2.12, 1.48
		No tratamiento	DP 3.30 IC95% 3.77, 2.83**
(36)	Frecuencia del llanto	Solución oral sacarosa	DP -1.484 IC95% -2.106, -0.861
		No tratamiento	

DP: Diferencia de promedios *Medición al final del examen **Diferencia intergrupos $p < 0.001$

8.5.4 Punción facilitada versus punción habitual

La punción facilitada por el cuidador al momento de realizar la toma de una muestra mostró una reducción significativa de la intensidad del dolor relacionado

con el procedimiento. En la tabla 10 se presenta la evolución de la intensidad del dolor hasta los 2 minutos.

Tabla 10. *Punción facilitada versus punción habitual*

Referencia	Comparadores	Desenlace	Indicador resultado
(34)	Punción facilitada versus punción habitual	Escala PPIP a los 30 segundos	DP -2.4 IC95% - 4.73, -0.07 p=0.044
(34)	Punción facilitada versus punción habitual	Escala PPIP a los 60 segundos	DP -3.2 IC95% - 5.29, -1.11 p=0.0004
(34)	Punción facilitada versus punción habitual	Escala PPIP a los 90 segundos	DP -3.35 IC95% - 5.36, -1.34 p=0.002
(34)	punción facilitada versus punción habitual	Escala PPIP a los 120 segundos	DP -3.85 IC95% - 5.84, -1.86 p<0.001

8.5.5 Programa canguro versus no intervención

Un estudio evaluó el efecto del programa canguro sobre la intensidad del dolor. No se encontró una diferencia significativa en cuanto al efecto del programa canguro sobre la intensidad del dolor. La tabla 11 presenta esta información.

Tabla 11. *Programa canguro versus no intervención.*

Referencia	Comparadores	Desenlace	Indicador resultado
(42)	Programa canguro	Escala PIPP	DP 1.46 IC95% 0.98, 1.94*
	No intervención	Escala PIPP	DP 0.66 IC 95% 0.20, 1.12*

DP: Diferencia de promedios *Comparando el valor inicial versus el final

8.5.6 Solución oral de sacarosa

Tres estudios exploraron esta comparación. El uso de solución de sacarosa mostró un beneficio significativo respecto a la intensidad del dolor comparada con el placebo, amamantamiento y consumo de leche materna. La tabla 12 presenta estos resultados.

Tabla 12. *Solución oral de sacarosa*

Referencia	Comparadores	Desenlace	Indicador resultado
(43)	Solución sacarosa	Escala PPIP a los 10 minutos. Diferencia con basal	Rango de promedio 0.037, 0.15
(44)	Solución oral de sacarosa versus placebo	Escala PPIP intra procedimiento	DP -0.30 IC95% - 1.33, 0.73
(44)	Solución oral de sacarosa versus placebo	Escala PPIP intra procedimiento a los 30 segundos	DP -1.30 IC95% - 2.31, -0.29
(44)	Solución oral de sacarosa versus placebo	Escala PPIP al minuto	DP -0.50 IC95%- 1.40, 0.40
(45)	Leche materna versus amamantamiento	Escala PPIP a los 2 minutos	DP -1.62 IC95% - 4.02, 0.78
(45)	Leche materna versus sacarosa	Escala PPIP a los 2 minutos	DP 4.06 IC95% 1.71, 6.41
(45)	Amamantamiento versus sacarosa	Escala PPIP a los 2 minutos	DP 5.68 IC95% 3.33, 8.03

DP: Diferencia de promedios

9 DISCUSION

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. En esta sección se discutirán los resultados de la revisión sistemática.

9.1 Evaluación de calidad y riesgo de sesgo

Se realizó la evaluación de calidad de los estudios incluidos a través del uso de la escala de Jadad. Esta escala ha sido previamente validada y permite una aproximación a los sesgos potenciales que pueden aparecer en un ensayo clínico (30).

La evaluación de calidad es un paso fundamental dentro del proceso de realización de la revisión sistemática ya que permite determinar el impacto de los sesgos de los estudios sobre el efecto final del tratamiento.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática en general tienen una buena calidad metodológica y por tanto un bajo riesgo de introducción de sesgos. La fuente más común de disminución de la puntuación de la escala de Jadad fue la falta de cegamiento en la intervención propia de las intervenciones evaluadas en este estudio.

9.2 Efecto del tratamiento

Las terapias no farmacológicas se consideran ideales en el manejo del dolor en el recién nacido teniendo en cuenta la baja probabilidad de presentación de reacciones adversas que pueden producirse (47).

El tratamiento del dolor en neonatos es un tema que ha sido relegado a un segundo plano, sin embargo en los últimos años se ha tenido mayor claridad sobre los mecanismos de dolor y la maduración del sistema nervioso central de los neonatos pretermino lo que ha incrementado el interés de realizar trabajos de investigación dirigidos a buscar estrategias para el dolor en el recién nacido (48).

Las terapias no farmacológicas han comenzado a ser evaluadas como tratamiento para el manejo del dolor en los recién nacidos. Trabajos previos han mostrado la utilidad de las terapias no farmacológicas, particularmente, de la sacarosa en la reducción del dolor del recién nacido (49). Los resultados reportados en esta revisión sistemática son similares a estos reportes previos. En una revisión sistemática se encontró que las terapias no farmacológicas, particularmente el procedimiento facilitado, reduce la intensidad del dolor. En esta revisión se hace evidencia la amplia existencia de heterogeneidad clínica entre los estudios que reduce las posibilidades de combinación (50).

En otra revisión sistemática se evaluó el contacto piel a piel encontrando resultados contradictorios, en algunos estudios se muestra la disminución del dolor, en otros no se encuentran diferencias significativas. La heterogeneidad clínica de los estudios impidió la combinación de resultados en esta revisión (51).

En una revisión sistemática se encontraron resultados similares a los de nuestra revisión sistemática en cuanto al uso de las soluciones orales de sacarosa. En esta revisión se reporta una disminución del dolor leve y sostenida hasta los 2 minutos luego del procedimiento (52).

Aunque los efectos de tratamiento favorables reportados en esta revisión sistemática son leves, la facilidad de la aplicación de este tipo de intervenciones y

su bajo costo hacen que sean opciones interesantes a la hora de implementarlas como método de manejo del dolor en los recién nacidos prematuros.

9.3 Limitaciones de esta revisión

La metodología empleada en la realización de esta revisión sistemática intentó explorar al total del universo de los estudios publicados en todo el mundo. Una de las limitaciones de esta revisión deriva de la calidad de los estudios incluidos. Los problemas de calidad podrían llevar a una sobreestimación del efecto.

Otra de las limitaciones de esta revisión sistemática deriva de los límites de idiomas que se impusieron para la inclusión. Es posible que algunos estudios no hayan sido incluidos en esta revisión por este motivo.

10 CONCLUSIONES

- El uso de la solución oral de glucosa reduce la intensidad del dolor en los neonatos pretérmino.
- El uso de la solución oral de glucosa disminuye los comportamientos de dolor relacionados con las intervenciones clínicas frecuentes a las cuales son sometidos los recién nacidos pretérmino.
- La intubación y toma de muestras facilitada por el cuidador reducen la intensidad del dolor en el recién nacido pretérmino.
- No se reportaron reacciones adversas con el uso de las terapias no farmacológicas.

11 RECOMENDACIONES

- En el futuro deben realizar estudios de tipo cohortes o ensayos clínicos que evalúen el efecto de la solución oral de glucosa en la población colombiana.
- Teniendo en cuenta el bajo costo de muchas intervenciones no farmacológicas se recomienda su uso incluso teniendo en cuenta que algunas de ellas tienen un efecto leve sobre la intensidad del dolor.

12 CRONOGRAMA

Actividad/semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Diseño de protocolo														
Revisión y correcciones														
Búsqueda sistemática														
Revisión de estudios incluidos														
Evaluación de calidad														
Análisis del efecto de tratamiento														
Redacción de informe final														
Revisión														
Correcciones														

13 PRESUPUESTO

Papelería	
Resma de papel (\$9.000 c/u)	\$ 36.000
Bolígrafo (\$2.000 c/u)	\$2.000
Tinta para impresora (\$90.000 c/u)	\$90.000
Subtotal	\$128.000

Depreciación de equipos	
Computador	\$ 250.000
Impresora	\$180.000
Subtotal	\$430.000

Recursos humanos	
Investigador principal	\$ 4.000.000
Subtotal	\$ 4.000.000

Software	
Revman	\$ 0
Subtotal	\$0

Total: \$5.558.00

Bibliografía

1. Walker S. Neonatal Pain. *Paediatric Anaesthesia*. 2014; 24(1): 39-48.
2. Obu H, Chinawa J. Neonatal analgesia: A neglected issue in the tropics. *Nigerian medical journal*. 2014; 55(3): 183-187.
3. Garduño Espinosa A, Muñoz Ramírez R. Dilemas éticos y toma de decisiones en Unidades de cuidados intensivos. *Bol Med Hospi Infant Mex*. 2010; 67(3): 259-269.
4. Chen M, Shi X, Chen Y, Cao Z, Cheng R, Xu Y, et al. A prospective study of pain experience in a neonatal intensive care unit of China. *Clinical journal of pain*. 2012; 28(8): 700-704.
5. Schwaller F, M F. The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *European journal of neuroscience*. 2014; 39(3): 344-352.
6. Low L, Schweinhardt P. Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life. *Pain research and treatment*. 2012; 2012: 140832.
7. E G. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Ramban Maimonides Medical Journal*. 2013; 4(4): e0025.
8. Vidal MA CEMEGATL. Dolor en neonatos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2005 marzo; 12(2): 98-111.
9. Organización mundial de la salud. [www.who.int](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116es/s19116es.pdf). [Online].; 2012 [cited 2014. Available from: HYPERLINK "<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116es/s19116es.pdf>" <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19116es/s19116es.pdf> .
10. Ruth E. Grunau LHJWBPC. Long-term consequences of pain in human neonates. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2006 agosto; 11(4): 268-275.
11. Manon Ranger CMYCAGTSWMBBBKPKFARSPMaREG. Neonatal Pain-Related Stress Predicts Cortical Thickness at Age 7 Years in Children Born Very Preterm. *PLoS One*. 2013 octubre 18; 8(10).
12. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long term effects. *Clinics in Perinatology*. 2002 September; 29(3): 373-394.
13. Ricardo Carbajal ARcDSCPNSDCS. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *The journal of the american medical association* 2008; 300(1): 60-70.
14. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nature reviews neuroscience*. 2005; 6:

507-520.

15. Kanwaljeet J. S. Anand FMs. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Experiencias*. 2000; 77(2): 69-82.
16. Lars Gerten EMGSCB. o father, Where art thou? parental NICU visiting patterns during the first 28 days of life of very low birth weight infants. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2011; 25(4): 342-348.
17. Raeside L. Physiological measures of assessing infant pain: literature review. *British Journal of Nursing*. 2011; 20(21): 1370-6.
18. Kenneth D. Carig MFWRVEGJLHDH. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain*. 1993 March; 52(3): 287-299.
19. Sara J Morison LHREGMFWTFOHWPCWLW. Are there developmentally distinct motor indicators of pain in preterm infants? *Early Human Development*. 2003; 72(2): 131-146.
20. American academy of pediatrics, committee on fetus and newborn, Canadian paediatric society, fetus and newborn committee. Prevention and management of pain in the neonate: An update. *Advances in neonatal care*. 2007; 7(3): 151-160.
21. T Debillon VZNRJFMMD. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Fetal & Neonatal An Edition of Archives of Disease in Childhood*. 2001; 85(1).
22. Walter-Nicolet E, Annequin D, Biran V, Mitanchez D, Tourniaire B. Pain management in newborns: from prevention to treatment. *Paediatric Drugs*. 2010; 12(6): 353-365.
23. Meek J. Options for procedural pain in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2012; 97(1): 23-28.
24. Mudd S. Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature. *Journal of Pediatric Health Care*. 2011; 25(5): 316-322.
25. Kaneyasu M. Pain management, morphine administration, and outcomes in preterm infants: a review of the literature. *Neonatal Network*. 2012; 31(1): 21-30.
26. McNair C, Campbell Y, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacological management of pain during common needle puncture procedures in infants: current research evidence and practical considerations. *Clinical Perinatology*. 2013; 40(3): 493-508.
27. Bellieni C, Tei M, Coccina F, Buonocore G. Sensorial saturation for infants' pain. *Journal of*

- maternal-fetal & neonatal medicine. 2012; 25(Suppl 1): 79-81.
28. Harrison D, Beggs S, Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics*. 2012; 130(5): 918-925.
 29. Snyder J, Brown P. Complementary and alternative medicine in children: an analysis of the recent literature. *Current opinion in pediatrics*. 2012; 24(4): 539-546.
 30. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Clinical trials*. 1996; 17(1): 1-12.
 31. Field T, Goldson E. Pacifying effects of nonnutritive sucking on term and preterm neonates during heelstick procedures. *Pediatrics*. 1984; 74(6): 1012-1015.
 32. Huang CM, Tung WS, Kuo LL, Chan YJ. Comparison of pain responses of premature infant to the heelstick between containment and swaddling. *Journal of Nursing Research*. 2004; 12(1): 31-39.
 33. Ward-Larson C, Horn R, Gosnell F. The efficacy of facilitated tucking for relieving procedural pain of endotracheal suctioning in very low birthweight infants. *MCN journal of maternal/neonatal nursing*. 2004; 29(3): 152-158.
 34. Coelho da Costa M, Unchalo G, B G, J B, RC S, Procianoy R. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: a masked randomized clinical trial. *Clinics*. 2013; 68(3): 199-203.
 35. Sundaram B, Shrivastava S, Sunderraj J, V P. Facilitated tucking on pain in pre-term newborns during neonatal intensive care: a single blinded randomized controlled cross-over pilot trial. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2013; 2013: 19-27.
 36. Liaw J, Yang L, Lee C, Fan H, Chang Y, Cheng L. Effects of combined use of non-nutritive sucking, oral sucrose and facilitated tucking on infant behavioural states across heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled trial. *International Journal of nursing studies*. 2013; 50: 883-894.
 37. Gitto E, Pellegrino S, Manfreda M, Aversa S, Trimarchi G, Barberi I, et al. Stress response and procedural pain in the preterm newborn: the role of pharmacological and non-pharmacological treatments. *European Journal of Pediatrics*. 2012; 171: 927-933.
 38. Cignacco E, Sellam G, Stoffel L, Gerull R, Nelle M, Annand K, et al. Oral sucrose and Facilitated tucking for repeated pain relief in preterms: A randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012; 129: 299-308.

39. Mathai S, Natrajan N, Rajalakshmi N. A comparative study of non-pharmacological methods to reduce pain in neonates. *Indian Pediatrics*. 2006; 43: 1070-1075.
40. Axelin A, Salanterä S, Lehtonen L. Facilitated tucking by parents in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early Human Development*. 2006; 82: 241-247.
41. Céleste C, Stremler R, Stevens B, Horton L. Effectiveness of oral sucrose and simulated rocking on pain response in preterm neonates. *Pain*. 1997; 72: 193-197.
42. Mitchell A, Yates C, Williams K, Chang J, Whit R. Does daily kangaroo care provide sustained pain and stress relief in preterm infants? *Journal of perinatal and neonatal medicine*. 2013; 6(1): 45-52.
43. Elserafy F, Alsaedi S, Lowrens J, Bin Sadiq B, Mersal A. Oral sucrose and a pacifier for pain relief during simple procedures in preterm infants: a randomized controlled trial. *Annals of Saudi Medicine*. 2009; 29(3): 184-188.
44. Pandey M, Datta V, Rehan H. Role of sucrose in reducing painful response to orogastric tube insertion in preterm neonates. *Indian Journal of Pediatrics*. 2013 80; 6: 476-482.
45. Simonse E, Mulder P, van Beek R. Analgesic effect of breast milk versus sucrose for analgesia during heel lance in late preterm infants. *Pediatrics*. 2012; 129: 657.
46. Vignochi C, Teixeira P, Nader S. Effect of aquatic physical therapy on pain and state of sleep and wakefulness among stable preterm newborns in neonatal intensive care units. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2010; 14(3): 214-220.
47. Peutrell J, Wolf A. Pain in children. *British Journal of Hospital Medicine*. 1992; 47(4): 289-293.
48. Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: analgesia in neonates. *European Journal of Pediatrics*. 2009; 168(7): 765-770.
49. Leslie A, Marlow N. Non-pharmacological pain relief. *Seminars in Fetal & neonatal medicine*. 2006; 11(4): p. 246-250.
50. Pillai Riddell R, Racine N, Turcotte K, Uman L, Horton R, Din Osmun L, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 10: p. CD006275.
51. Johnston C, Campbell-Yeo M, Fernandes A, Inglis D, Streiner D, Zee R. Skin-to-skin care for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1: p. CD008435.
52. Stevens B, Yamada J, Lee G, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing

painful procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: p. CD001069.

53. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of intervention version 5.1.0. [Online].; 2011 [cited 2014 Octubre 03. Available from: HYPERLINK "http://www.cochrane-handbook.org" <http://www.cochrane-handbook.org> .

ANEXOS

ANEXO 1. Nivel de evidencia y grado de recomendación

Tipo de estudio	Nivel de evidencia
-----------------	--------------------

Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 ^a
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 ^a
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 ^a
Estudio de casos y controles	3b
Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4
Opinión de expertos	5

ANEXO 2. FICHAS DE BÚSQUEDA

REPORTE DE BÚSQUEDA NO. 1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	4/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. newborn OR neonate OR pain OR pain management) AND (analgesia OR non pharmacological pain management OR non pharmacological pain management therapies) AND (placebo OR non pharmacological pain management OR non pharmacological pain management therapies) AND pain (2954) 2. Newborn AND analgesia (237) 3. Newborn AND pain management (86) 4. Newborn AND non pharmacological pain management (16) 5. Newborn AND non non pharmacological pain management therapies (9)
Número de referencias identificadas	3302
Número de referencias duplicadas	202

REPORTE DE BÚSQUEDA NO. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	29/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 4. Newborn AND analgesia 5. Newborn AND non pharmacological pain management 6. Newborn AND non non pharmacological pain management therapies
Número de referencias identificadas	3112

Número de referencias duplicadas	187
----------------------------------	-----

REPORTE DE BÚSQUEDA NO. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Bireme
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	16/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	7. Neonato AND analgesia 8. Recién nacido AND dolor 9. Recién nacido AND analgesia 10. Neonato AND terapias no farmacológicas 11. Neonato AND dolor 12. Recién nacido AND terapias no farmacológicas
Número de referencias identificadas	3498
Número de referencias duplicadas	289

REPORTE DE BÚSQUEDA NO. 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Bireme
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	29/10/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Newborn AND non pharmacological pain management 2. Newborn AND non non pharmacological pain management therapies 3. Newborn AND analgesia
Número de referencias identificadas	22
Número de referencias duplicadas	13

