

Dolor agudo neonatal con estímulos dolorosos repetitivos, estudio randomizado comparando tres métodos analgésicos no farmacológicos

Neonatal acute pain with repeated painful stimuli, randomized trial comparing three analgesic non pharmacological methods

Gustavo Rivara Dávila ¹, Sonia Huaipar Rodríguez ², Debbie Miyasato Higa ¹, Cynthia Liu Bejarano ², Diego Briceño Clemens ³, Andrea Bucher Oliva ³, Ximena de Noriega Madalengoitia ⁴, Sandra Viale Paez ⁴, Patrick Pendavis Heksner ⁴, Pamela García Corrochano Medina ⁴, Gabriela García Nores ⁵, Miguel Juárez Salcedo ⁵, Fiorella Iglesias Cárdenas ⁵, Carmen Medina Quiñones ⁵, Carlos Herrera Tipacti ⁶

RESUMEN

Introducción: La analgesia no farmacológica es raramente utilizada en las unidades de neonatología. Los estímulos dolorosos repetitivos tienen efectos negativos a largo plazo.

Objetivo: Verificar que los métodos analgésicos no farmacológicos son efectivos en estímulos dolorosos repetitivos; determinar cuál método es más efectivo.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico, randomizado, con tres grupos formados de manera aleatoria, con 40 recién nacidos sanos a término por grupo. Fueron sometidos a tres estímulos dolorosos durante los 3 primeros días de vida (vacuna contra hepatitis B, BCG y muestra para grupo sanguíneo). El primer grupo (A) recibió lactancia materna y contacto piel a piel como método analgésico no farmacológico durante el estímulo doloroso, el grupo (B) recibió dextrosa al 10% y el grupo (C) una tetina sin nada. Se utilizó la Escala para Dolor Agudo Neonatal (DAN, Carbajal y col.) y la Escala ABC (Bellieni y col.) para la cuantificación del dolor. Fueron comparados los 3 grupos en cada uno de los tres estímulos para determinar no sólo cuál método es más efectivo, sino si el efecto analgésico se mantiene con estímulos repetitivos.

Resultados: Para ambas escalas el grupo B expresó menor dolor en los tres estímulos, con 97,5% de NO DOLOR vs 87,5% (A) y 85% (C) ($p < 0.036$) en la escala ABC, y 95% vs 85%(A) y 70%(C) para la categoría NO DOLOR con la Escala DAN ($p < 0.022$). Esta diferencia se mantuvo en las otras categorías de dolor. Se observó que el efecto analgésico es mayor con estímulos repetitivos. Siendo la categoría NO DOLOR en el grupo B para el primer estímulo 70%, 85% en el segundo y 95% en el tercero ($p < 0.020$). Este efecto se observó también en los grupos A y C.

Conclusiones: la dextrosa al 10% tuvo mayor efecto analgésico comparada con los otros grupos. Los métodos analgésicos no farmacológicos estudiados aumentan su efectividad con estímulos dolorosos repetitivos.

Palabras clave: Dolor neonatal, métodos analgésicos no farmacológicos, estímulos dolorosos repetitivos.

¹ Médico pediatra neonatólogo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

² Médico pediatra del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

³ Médico residente de pediatría, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

⁴ Médico cirujano

⁵ Internos de Medicina de la Universidad San Martín de Porres (Facultad de Medicina)

⁶ Técnico de laboratorio del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Segundo Premio Iberoamericano de Neonatología 2008 al mejor trabajo clínico-epidemiológico (V Congreso Iberoamericano de Neonatología, Mar del Plata, Argentina, setiembre 2008)

ABSTRACT

Introduction: Non pharmacological methods are rarely

used in neonatal units. repeated painful stimuli have long noxious effects.

Objective: To verify the effectiveness of non pharmacological methods in repeated painful procedures; to determine which method is more effective.

Material and methods: We conducted a randomized controlled trial. Newborns were randomly assigned into 3 groups (n=40 per group). All of them underwent painful procedures during the first 3 days of life (hepatitis B, BCG and blood sample for determine group and factor). Group A received breast feeding and skin to skin contact as non pharmacological method during the painful stimuli, group B

received dextrose 10% and group C only suction. Douleur Aigue Nouveau-ne scores (DAN, Carvajal et al.) and ABC scale (Bellieni et al.) were used to assess neonatal pain. The 3 groups were compared in each stimulus to determine the most effective method, and the effectiveness in repeated painful stimuli.

Results: Group B showed the most analgesic effect in the 3 stimuli, with 97, 5% for NO PAIN vs. 87, 5% (A) and 85% (C) ($p < 0,036$) with ABC scale, and 95% vs. 85% (A) and 70% (C) for NO PAIN with DAN scale ($p < 0,022$). This difference was constant with all categories of pain. We observed that analgesic effect is greater in repeated painful stimuli. NO PAIN category was 70% in group B in the first stimuli, 85% in the second and 95% in third ($p < 0,020$). This effect was also observed in groups A and C.

Conclusions: Dextrose 10% seems to offer the best analgesic effect compared with breast feeding and suction. Non pharmacological methods studied increase their effectiveness in repeated painful stimuli.

Key words: Neonatal pain, nonpharmacologic analgesic methods, repetitive painful stimuli.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos (RN) admitidos en una unidad de cuidados intensivos neonatales son expuestos frecuentemente al dolor. Sin embargo, y a pesar de que son más sensibles al dolor que los adultos, la analgesia fue raramente utilizada durante muchos años, incluso en los procedimientos quirúrgicos, siendo recién en los años ochenta cuando se toma conciencia de que los neonatos sienten dolor y que éste tiene efectos nocivos inmediatos así como a largo plazo ^(1, 2).

Los repetitivos estímulos dolorosos tienen consecuencias severas, generando numerosos cambios en el niño, como el incremento del umbral del dolor y daño cerebral excitotóxico por sobreestimulación de los receptores N-Metil-de-Aspartato ^(1, 3, 4). Así también, el llanto producido por dolor tiene consecuencias psicológicas y orgánicas en el RN, causando hipoxemia, hipertensión, taquicardia, incremento de la variabilidad del latido cardíaco y aumento de la presión intracraneal ⁽⁵⁾. Todos estos eventos son particularmente peligrosos en el prematuro, por la vasorregulación cerebral inmadura ⁽⁶⁻⁸⁾.

La punción de talón, la manera más común de obtener sangre para los análisis en los RN, causa dolor intenso, así como los diversos procedimientos invasivos a los que los RN son sometidos ^(9, 10, 11). Debido a que la analgesia clásica (farmacológica) tiene efectos colaterales en RN, ⁽¹²⁾ han sido propuestos métodos no farmacológicos de analgesia, los cuales incluyen diferentes estrategias como succión no nutricional, instilación de glucosa u otros líquidos dulces sobre la lengua del recién nacido. El efecto analgésico de la glucosa se piensa que actuaría estimulando las beta endorfinas por un mecanismo pre-absortivo ⁽¹²⁻¹⁹⁾.

Existen numerosos trabajos que reafirman el efecto analgésico del contacto piel a piel, lactancia materna, soluciones orales dulces y otros estímulos sensoriales, ⁽²⁰⁻²⁷⁾ pero no se ha establecido la efectividad analgésica de dichas terapias no farmacológicas frente a procedimientos dolorosos repetitivos en el tiempo, quiere decir, no está muy preciso si estos métodos utilizados varias veces en el mismo RN van a tener un efecto aún más analgésico, o si su eficacia se pierde estímulo a estímulo ⁽²⁸⁾.

En este estudio hemos aprovechado tres estímulos dolorosos a los que rutinariamente los RN son sometidos, y utilizado tres métodos analgésicos no farmacológicos, para verificar de esta manera, no sólo cuál de los tres confiere mayor analgesia, sino, si estímulo a estímulo tenemos mayor o menor efecto analgésico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este ensayo clínico randomizado y prospectivo fue diseñado para comparar tres métodos analgésicos no farmacológicos y verificar su efecto en el tiempo, a través de estímulos repetitivos. Fueron conformados 3 grupos de manera aleatoria, y se utilizó tres estímulos dolorosos a los que normalmente los RN son sometidos: la administración de la vacuna contra la hepatitis B, administración de la BCG y muestra sanguínea para la determinación del grupo sanguíneo y factor Rh, los cuales fueron realizados ordenadamente a las 6, 24 y 48 horas de vida respectivamente.

Fueron estudiados 120 RN sanos, a término (37-41 semanas), separados de manera aleatoria alternada en tres grupos de 40 cada uno (grupos A, B y C). Cada grupo recibió un método distinto de analgesia: A: Contacto piel a piel y lactancia materna, B: succión de dextrosa al 10% y, C: succión sola. Todos los neonatos incluidos fueron sometidos a los estímulos dolorosos descritos y recibieron uno de los tres métodos analgésicos no farmacológicos. Para la determinación de la intensidad del dolor fueron utilizadas dos escalas para medir el dolor agudo neonatal, las cuales se basan fundamentalmente en la expresión corporal del RN, ya sea la expresión facial ⁽¹⁾, el llanto ⁽²⁹⁾, y la reacción motora de las extremidades. Existen diversas escalas, sin embargo, en este estudio hemos utilizado las escalas: Escala de DAN (Doleur Aigue du Nouveau-Né DAN scale), Carvajal y col. 1997 ⁽³⁰⁾ y, Escala ABC para la medición del dolor agudo neonatal (Carlo V. Bellieni *et al.*, Italia, 2005) ⁽³¹⁻³³⁾ debido a que en diversos estudios han sido validadas y son de fácil interpretación y uso.

Los RN participantes ingresaron al estudio luego de que las madres firmaran el consentimiento informado y que cumplieran con los criterios de selección: RN sanos, a término, Apgar al minuto 7 o más, peso al nacer entre 2500 y 4000 gramos, dos horas de ayuno previo al estímulo y menores de 72 horas de vida.

Protocolo: los RN seleccionados fueron agrupados en tres grupos de manera aleatoria, siendo los estímulos dolorosos los siguientes: Hepatitis B intramuscular, BCG intradérmica y toma de muestra endovenosa para la determinación del grupo sanguíneo. Los tres grupos randomizados como A, B y C recibieron los siguientes métodos no farmacológicos:

- A: Lactancia materna y contacto piel a piel 2 minutos antes y después del estímulo doloroso
- B: Dextrosa al 10% por succión a través de una tetina 2 minutos antes y después del estímulo doloroso
- C: Succión sin estímulo gustativo a través de una tetina 2 minutos antes y después del estímulo doloroso

Los 360 estímulos dolorosos, 3 por cada recién nacido, fueron realizados siempre por el mismo equipo humano, y filmados desde 30 segundos antes hasta 30 segundos luego de terminado el procedimiento, siendo evaluados posteriormente por parte del equipo investigador. El procedimiento se hizo siempre por las mañanas.

Instrumentos: Escala de DAN (Doleur Aigue du Nouveau-Né DAN scale), la cual se basa en la evaluación de la expresión facial, los movimientos de las extremidades y expresión vocal (llanto), confiere niveles de dolor que van del 1 al 10, confiriendo 7 categorías de dolor: No dolor, mínimo, leve, moderado, moderado-severo, severo y extremo ⁽³⁰⁾. La Escala ABC (ABC pain scale for healthy full-term babies) se basa en las características acústicas del llanto utilizando 3 parámetros: agudeza del primer llanto, ritmicidad y constancia. Confiere 3 niveles de dolor: no dolor, moderado y fuerte ⁽³¹⁻³³⁾.

Se estructuró una base de datos en Excel Office 2000, la cual fue analizada con el software SPSS 14.0, utilizándose las pruebas: Prueba no paramétrica de U - Mann Whitney y Prueba no paramétrica de Kruswall-Wallis.

39,1 0,8 39,1 0,9

RESULTADOS

Luego de 2 meses de estudio fueron conformados 3 grupos de 40 recién nacidos cada uno, con características generales similares, las cuales se encuentran descritas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los tres grupos

Dextrosa 10% Succión sola y succión (n=40) (n=40)	CPP y lactancia materna (n=40)	
	Media SD	SD Media
Datos del RN		
Peso (g)	3365,9	335,1
3318,8	324,3	3366,6
278,2		
Talla (cm)	49,1	2,1
49,1	1,3	49,5
1,9		
PC (cm)	33,9	1,1
34,3	1,1	34,2
1,1		
Apgar 1	8,5	---
8,7	---	8,8

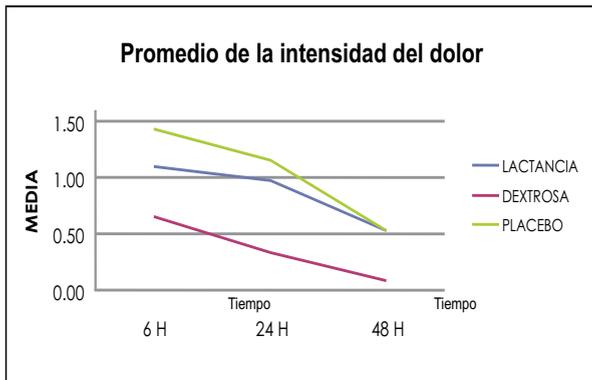
Apgar 5	9	---
9	---	9

EG (sem)	39,1	0,9

Los tres grupos (A, B y C) recibieron los tres procedimientos dolorosos a las 6, 24 y 48 horas, utilizando en cada uno de ellos uno de los tres métodos analgésicos no farmacológicos descritos. En los tres grupos estudiados se encontró cada vez menos dolor, estímulo tras estímulo, registrándose cada vez menos intensidad de dolor al utilizar ambas escalas: Escala de Dan y Escala ABC. Los valores se hallan en las Gráficas 1 y 2, y en las Tablas 2 y 3. Se observa que el grupo que mantuvo menor intensidad de dolor en los tres estímulos fue el grupo B (succión de dextrosa al 10%), seguido del grupo A (lactancia materna y contacto piel a piel) y, finalmente, el grupo con succión sola (grupo C). La diferencia fue estadísticamente significativa en los tres momentos (comparación de los métodos no farmacológicos entre los tres grupos), así como estímulo tras estímulo, en los tres grupos. Dicha diferencia se mantuvo significativa para ambas escalas.

Tabla 2. Comparación de los tres grupos según Escala ABC

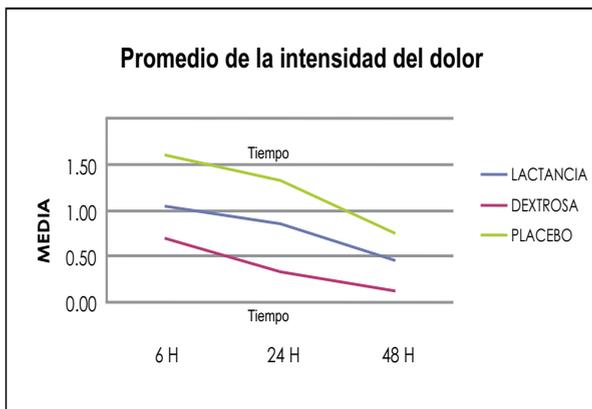
GRUPOS	6 h	24 h	48 h	Valor-p	Valor-p 6-48h
Lactancia materna y CPP	1.10	0.98	0.53	0.072	0.033
Dextrosa al 10%	0.65	0.33	0.08	0.016	0.006
Succión sola	1.43	1.15	0.53	0.008	0.002



Gráfica 1. Comparación de los tres grupos según Escala ABC

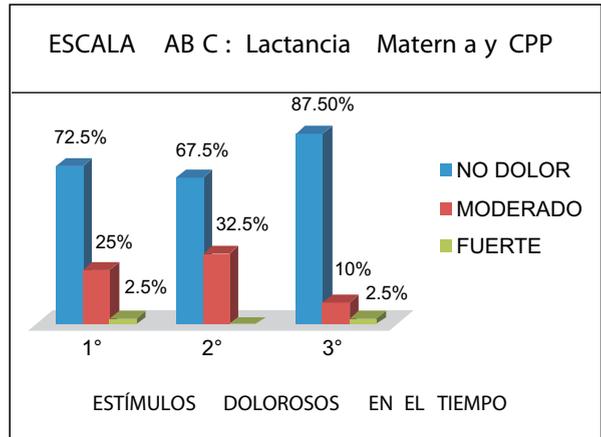
Tabla 3. Comparación de los tres grupos según Escala DAN

GRUPOS	6 h	24 h	48 h	Valor -p
Lactancia materna y CPP	1.05	0.85	0.45	0.02
Dextrosa al 10%	0.70	0.33	0.13	0.02
Succión sola	1.60	1.33	0.75	0.033

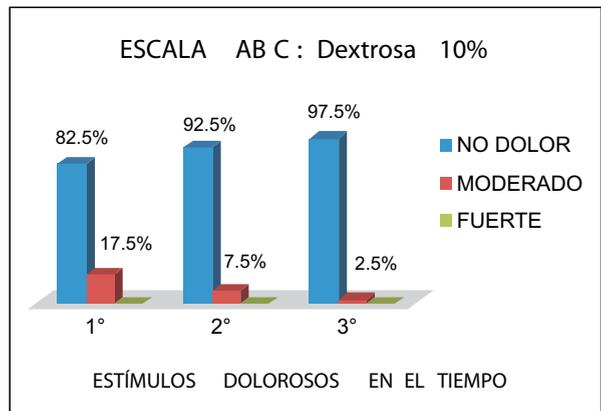


Gráfica 2. Comparación de los tres grupos según Escala DAN

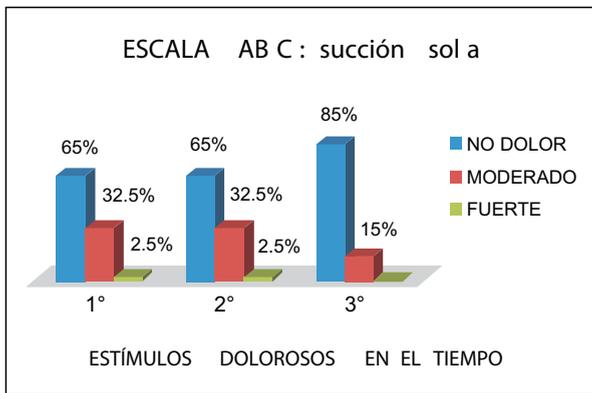
Así también, fue evaluado el dolor no como valor absoluto, sino según las categorías de dolor determinadas por cada una de las escalas; hallándose que la categoría de NO DOLOR fue cada vez mayor en los tres grupos al comparar los estímulos en el tiempo. Diferencia que se mantuvo para ambas escalas.



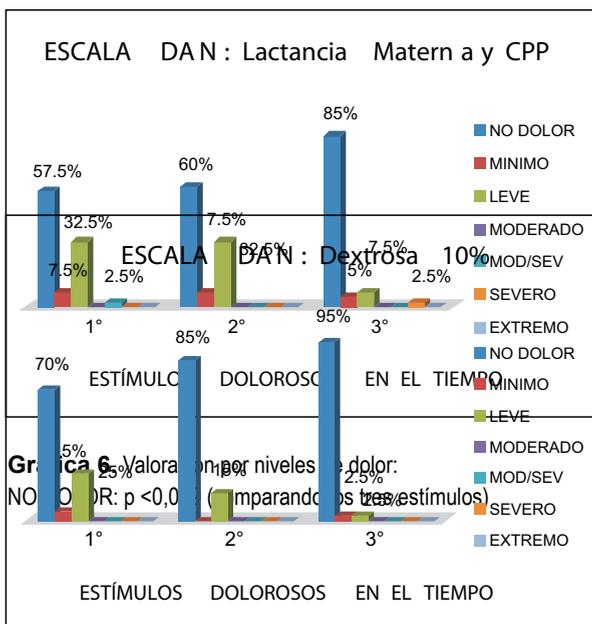
Gráfica 3. Valoración por niveles de dolor: NO DOLOR: p <0,072 (comparando los tres estímulos)



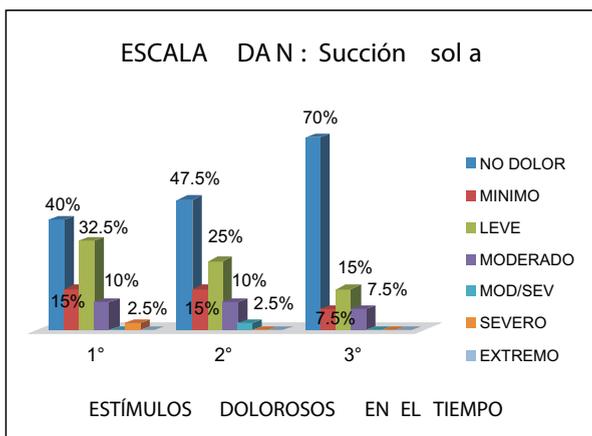
Gráfica 4. Valoración por niveles de dolor: NO DOLOR: p <0,016 (comparando los tres estímulos)



Gráfica 5. Valoración por niveles de dolor: NO DOLOR: $p < 0,008$ (comparando los tres estímulos)



Gráfica 6. Valoración por niveles de dolor: NO DOLOR: $p < 0,008$ (comparando los tres estímulos)



Gráfica 7. Valoración por niveles de dolor: NO DOLOR: $p < 0,020$ (comparando los tres estímulos)

Gráfica 8. Valoración por niveles de dolor: NO DOLOR: $p < 0,033$ (comparando los tres estímulos)

Al comparar la categoría NO DOLOR entre los tres métodos no farmacológicos (comparación entre los tres grupos A, B y C), en cada uno de los estímulos realizados, se halló diferencia estadísticamente significativa para cada uno de ellos:

Escala ABC: a las 6 horas ($p < 0,024$), a las 24 horas ($p < 0,003$) y a las 48 horas ($p < 0,036$)

Escala DAN: a las 6 horas ($p < 0,028$), a las 24 horas ($p < 0,002$) y a las 48 horas ($p < 0,022$)

Siendo el grupo B (succión de dextrosa al 10%) el que tuvo mayor porcentaje de RN con la categoría NO DOLOR, seguido del grupo A (lactancia materna y contacto piel a piel) y del grupo C (succión sola), respectivamente.

En síntesis, se observó que estímulo a estímulo los métodos analgésicos no farmacológicos confieren cada vez mayor analgesia, y que la dextrosa al 10% parece ser la de mayor efecto analgésico al ser comparada con la lactancia materna con contacto piel a piel y la succión sola.

DISCUSIÓN

Los procedimientos invasivos son frecuentemente necesarios en los RN, y la manera en que éstos son realizados, o la utilización de métodos analgésicos no farmacológicos, van a influenciar sobre su futura respuesta al dolor y sobre el daño neurológico que podría generarse⁽¹⁾. En nuestro estudio hemos analizado 3 métodos no farmacológicos simples y fáciles de realizar para minimizar la respuesta dolorosa en los neonatos, y de esta manera disminuir los efectos nocivos. Estudios previos ya han demostrado como el dolor es disminuido a través de la utilización de diversas estrategias no farmacológicas^(2, 3, 7, 8, 12), describiéndose resultados que pueden diferir quizás en la eficacia de un método sobre otro, pero con el común denominador de que todos capturan de alguna manera el estímulo doloroso, generando menores niveles de dolor al ser valorados mediante las escalas diseñadas para este fin⁽²⁹⁻³³⁾.

Nuestros resultados confirman el efecto analgésico de la dextrosa al ser administrada oralmente, obteniendo menores rangos de dolor al ser comparada con los otros dos grupos estudiados; sin embargo, en todos los niños estudiados, cualquiera sea el grupo, se observa como la respuesta al dolor es minimizada de alguna manera. La interrogante era si con estímulos repetitivos, los métodos no farmacológicos, ya sea la dextrosa o la lactancia materna, mantendrían su eficacia, o si esta se perdería en el tiempo estímulo a estímulo. En

la revisión hecha por Shah PS y colaboradores (Cochrane, 2006) concluyen que la lactancia materna es efectiva para reducir el dolor en los RN, pero que no se ha establecido su efectividad para los procedimientos dolorosos repetitivos ^(21, 28).

En nuestro estudio hemos observado que los tres métodos analgésicos no farmacológicos, al ser evaluados con estímulos dolorosos repetitivos, no sólo continúan minimizando el dolor agudo, sino que además, confieren mayor efecto analgésico estímulo tras estímulo. Estos resultados se hacen evidentes con ambas escalas utilizadas, y con diferencias estadísticamente significativas en los tres momentos estudiados, lo que sugiere que los métodos evaluados parecen elevar su efectividad en el tiempo.

En conclusión, los métodos analgésicos no farmacológicos son efectivos para disminuir el dolor agudo neonatal, siendo en nuestro estudio la dextrosa al 10% la que parece otorgar mayor analgesia al ser comparada con la lactancia materna con contacto piel a piel y la succión sola. Del mismo modo, estos métodos parecen elevar su efectividad al ser utilizados en procedimientos dolorosos repetitivos, hallándose menores niveles de dolor estímulo tras estímulo. Dada la evidencia de los efectos nocivos que produce el dolor en los recién nacidos, ⁽¹⁾ y existiendo métodos no farmacológicos simples y fáciles de hacer, sugerimos la necesidad de generar en nuestras unidades neonatales una conciencia para establecer herramientas simples y eficaces para mitigar el dolor y de esta manera disminuir los efectos patológicos del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Whit Hall R, Anad KJS y DPhil MBBS. Physiology of pain and stress in the newborn. *NeoReviews* 2005;6:e61-e68.
- Bellieni C, Buonocore G, Nenci A, Franci N, Cordelli D y Bagnoli F. Sensorial Saturation: An effective analgesic tool for heel-prick in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 80: 15–18.
- Bauer K, Ketteler J, Hellwing M, Laurenz M y Versmold H. Oral glucose before venepuncture relieves neonates of pain, but stress is still evidenced by increase in oxygen consumption, energy expenditure, and heart rate. *Pediatr Res* 2004; 55: 695-700.
- Taksande A, Vilhekar K, Jain M, Chitre D. Pain response of neonates to venipuncture. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 751-753.
- Bellieni C, Burroni A, Perrone S, Cordelli D, Nenci A, Lunghi A et al. Intracranial pressure during procedural pain. *Biol Neonate* 2003; 84: 202 – 205.
- Bellieni C, Bagnoli F, Cordelli D, Perrone S, Nenci A, Buonocore G. Analgesia for premature children. *Ital J Pediatr* 2003; 29: 286–290.
- Carbajal R, Lenclen R, Gajdos V, Jugie M, Paupe A. Crossover trial of analgesic efficacy of glucose and pacifier in very preterm neonates during subcutaneous injections. *Pediatrics* 2002; 110: 389-393.
- Johnston C, Stevens B, Pinelli J, Gibbins S, Fillion F, Jack A et al. Kangaroo Care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1084-1088.
- Ogawa S, Ogihara T, Fujiwara E, Ito K, Nakano M, Nakayama M et al. Venepuncture is preferable to heel lance for blood sampling in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: F432–436.
- Reis E, Roth E, Syphan J, Tarbell S, Holubkov R. Effective pain reduction for multiple immunization injections in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 1115–1120.
- Craig KD, Mahon MC, Morison JD y Zaskow C. Developmental changes in infant pain expression during immunization injections. *Soc. Sci. Med.* 1984;19:1331–1337.
- Khurana S, Whit Hall R, Anand KJS. Treatment of pain and stress in the neonate: when and how. *NeoReviews* 2005;6: e76-e86.
- Hatfield L, Gusic M, Dyer A y Polomano R. Analgesic properties of oral sucrose during routine immunizations at 2 and 4 months of age. *Pediatrics* 2008; 121: 327- 333.
- Efe E, Savaser S. The effect of two different methods used during peripheral venous blood collection on pain reduction in neonates. *Agri* 2007; 19: 49–56.
- Curtis S, Jou H, Ali S, Vandermeer B, Klassen T. A randomized controlled trial of sucrose and/or pacifier as analgesia for infants receiving venipuncture in a pediatric emergency department. *BMC Pediatrics* 2007. 7: 27.
- Ling J, Quah B y Van Rostenberghe H. The safety and efficacy of oral dextrose for relieving pain following venepuncture in neonates. *Med J Malaysia* 2005; 60: 140–145.
- Benis M. Efficacy of sucrose as analgesia for procedural pain in neonates. *Adv Neonatal Care* 2002; 2: 93–100.
- Isik U, Ozek E, Bilgen H y Cebeci D. Comparison of oral glucose and sucrose solutions of pain response in neonates. *J Pain* 2000; 1 : 275–278.
- Eriksson M, Gradin M y Schollin J. Oral glucose and venepuncture reduce blood sampling pain in newborns. *Early Hum Dev.* 1999; 55: 211-218.
- Osinaike B, Oyedeji A, Adeoye O, Dairo M, Aderinto D. Effect of breastfeeding during venepuncture in neonates. *Ann Trop Paediatr* 2007; 27: 201-205.
- Shah P, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Breastfeed Med* 2007; 2: 74-82.
- Efe E, Ozer Z. The use of breast-feeding for pain relief during neonatal immunization injections. *Appl Nurs Res* 2007; 20: 10-16.
- Upadhyay A, Aggarwal R, Narayan S, Joshi M, Paul V, Deorari A. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 518-522.
- Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, Jugie M y Ville Y. Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomized controlled trial. *British Medical Journal* 2003; 326:13–55.
- Gray L, Watt L, Blass E. Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 2000; 105:e14.

26. Rivara G, Carlos G, Esteban M, Falvy I, Farfán G, Ferreyra M, y Flower C. Analgesia y otros efectos del contacto piel a piel inmediato en recién sanos a término. *Revista Peruana de Pediatría* 2006; 59:18-25.
27. Bellieni C, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli D, Fusi M et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2002; 51: 460-463.
28. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 19;3:CD004950.
29. Grunau RE y Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 1987;28:395-410.
30. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, Lenclen R, Olivier-Martin M. Douleur Aiguë Nouveau-né: une échelle comportementale d' évaluation de la douleur aiguë du nouveau-ne, *Arch Pédiatr* 1997; 4:623-628.
31. Sisto R, Bellieni C, Perrone C, Buonocore G. Neonatal pain analyzer: development and validation. *Med Bio Eng Comput* 2006; 44: 841-845.
32. Bellieni C, Bagnoli F, Sisto R, Neri L, Cordelli D y Buonocore. Development and validation of the ABC pain scale for healthy full-term babies. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 1432-1436.
33. Bellieni C, Sisto R, Cordelli D y Buonocore G. Cry features reflect pain intensity in term newborns: an alarm threshold. *Pediatr Res* 2004; 55: 142–146.

Correspondencia: Gustavo Rivara Dávila
rivaragus@hotmail.com

Recibido: 18-02-09

Aceptado: 12-03-09