



Trabajo Original

Pediatría

Lactancia materna para control del dolor agudo en lactantes: ensayo clínico controlado, ciego simple

Breastfeeding for acute pain control on infants: a randomized controlled trial

Jessie Nallely Zurita-Cruz^{1,2}, Rodolfo Rivas-Ruiz³, Virginia Gordillo-Álvarez⁴ y Miguel Ángel Villasis-Keever¹

¹Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

²Área de apoyo a la Investigación Clínica. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México. ³Coordinación de Investigación en Salud y ⁴Clínica del Dolor. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México

Resumen

Objetivo: determinar la eficacia de la lactancia materna (LM) para el manejo del dolor agudo después de la vacunación en lactantes menores de 6 meses al compararse con el sucedáneo de la leche (SL) y no aplicar ninguna maniobra.

Métodos: se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, ciego simple en fase III en lactantes menores de 6 meses de edad. Se incluyeron 3 grupos: LM, SL y sin aplicar analgesia (control). El dolor se midió a través del tiempo de llanto y una escala de dolor pediátrico. En el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann Whitney para variables cuantitativas y para variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi². Se utilizó Kaplan Meier para analizar el tiempo de llanto total.

Resultados: se analizaron un total de 144 pacientes, 48 por grupos. El grupo de LM tuvo menor tiempo de llanto ($p = 0,007$) y menor calificación de dolor a los 90 ($p = 0,006$) y 120 ($p = 0,003$) segundos comparado con los otros 2 grupos. Mientras que entre el grupo SL y el grupo control no hubo diferencia significativa en la duración del llanto ni la escala de dolor.

Conclusiones: la lactancia materna es efectiva para el manejo del dolor agudo después de la vacunación en lactantes menores de 6 meses de edad en comparación al sucedáneo de leche y no aplicar analgesia.

Palabras clave:

Lactancia materna.
Dolor. Lactantes.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of breastfeeding (BF) for the management in acute pain after vaccination in infants under 6 months of age when compared to the milk substitute (MS) and not to apply any maneuver.

Methods: A controlled, single-blind phase III clinical trial was conducted on infants under 6 months old to evaluate the effectiveness of BF in acute pain by vaccination. Divided in 3 groups: BF, milk substitutes (MS), and without applying any analgesic maneuver (control). Pain was measured by crying time and pediatric pain scale. Statistical analysis was performed using the Kruskal Wallis and Mann-Whitney U for quantitative variables. For qualitative data, Chi² was applied Kaplan Meier was used to analyze the total time crying.

Results: A total of 144 patients were recruited, divided in groups of 48 patients. The group of BF had fewer crying time ($p = 0.007$) and pain rating at 90 ($p = 0.006$) and 120 ($p = 0.003$) seconds compared with other groups. There was no significant difference in the crying time ($p = 0.396$) and the pain scale between the group receiving MR and control.

Conclusions: Breastfeeding is effective in management of acute pain by vaccination in infants under six months of age compared to milk substitute and control.

Key words:

Breastfeeding. Pain.
Infants.

Recibido: 30/05/2016
Aceptado: 08/12/2016

Zurita-Cruz JN, Rivas-Ruiz R, Gordillo-Álvarez V, Villasis-Keever MÁ. Lactancia materna para control del dolor agudo en lactantes: ensayo clínico controlado, ciego simple. Nutr Hosp 2017;34:301-307

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.163>

Correspondencia:

Jessie Nallely Zurita Cruz. Área de apoyo a la investigación clínica. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Calle Dr. Márquez No. 162. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. Ciudad de México. C.P. 06720 México
e-mail: zuritajni@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Por sus múltiples beneficios, la leche humana es el mejor alimento que se puede otorgar desde el nacimiento a todo recién nacido; por supuesto, contiene los nutrientes (vitaminas, minerales, proteínas, hidratos de carbonos y grasas de fácil digestión) necesarios el crecimiento y desarrollo para los lactantes, pero además los lactantes amamantados presentan una menor morbilidad y mortalidad por infecciones gastrointestinales y respiratorias (1). También el amamantamiento se ha relacionado con mayor coeficiente intelectual, así como menor riesgo de enfermedades crónicas como diabetes, obesidad, asma y leucemia (2,3). Además la leche humana posee hormonas, factores de crecimiento, anticuerpos, acción antimicrobiana y estimula el desarrollo del sistema inmune (4). Otro punto a destacar es que en años recientes la lactancia materna (LM) se ha utilizado para el manejo no farmacológico del dolor agudo provocado por procedimientos médicos en recién nacido y lactantes (5). Por todo lo anterior, a la LM no solamente se le considera como alimento, sino como un "tejido líquido" que no tiene comparación con los sucedáneos de la leche (SL) humana. A pesar de todos sus beneficios, en México, la lactancia materna exclusiva en menores de seis meses mostró un descenso porcentual del 22,3% al 14,4%, entre el año 2006 al 2012, respectivamente (6).

Con respecto al dolor, se ha reconocido que los neonatos expuestos a repetidos procedimientos (venopunciones, punciones capilares y aplicación subcutánea o intramuscular de medicamentos) en las primeras horas de vida, aprenden a anticipar el dolor y presentan respuestas más intensas durante estos procedimientos en comparación a los neonatos no expuestos a los mismos (7). Mientras que en lactantes cuando no se les brinda algún tratamiento para el dolor, pueden ocurrir efectos a largo plazo, como alteraciones en el desarrollo cognoscitivo, incluyendo memoria y lectura, así como aumento de la somatización, ansiedad, e hipersensibilidad en futuros procedimientos dolorosos (8-10).

Específicamente, para el manejo del dolor en la aplicación de vacunas, el uso de fármacos es poco recomendado (11,12), prefiriéndose intervenciones no farmacológicas puesto que los efectos adversos son casi nulos (13). Dentro de estas últimas, tanto la administración de alimentos dulces, que el bebé esté succionando durante y después de la aplicación (por ejemplo, con chupones), así como ofrecer SL o LM han demostrado ser efectivas y seguras (14-17). Se piensa que estas maniobras reducen el dolor indirectamente por la disminución de los estímulos nociceptivos y, en forma directa, por bloqueo de la transmisión nociceptiva, activación de vías descendientes inhibitorias y por activación del sistema modulador del dolor (18,19).

Con respecto a la LM, en los últimos años se han realizado ensayos clínicos controlados para determinar su eficacia para disminuir el dolor después de la vacunación. Por ejemplo, Dilli y cols. incluyeron 162 lactantes menores de 6 meses de edad; a 77 se les administró LM antes y durante la aplicación de la vacuna de hepatitis B y a 85 no se les dio analgesia (20). Efe y cols. incluyeron a 66 lactantes entre 2 a 4 meses de edad; se dividieron en 2 grupos, uno recibió LM antes y durante la vacunación de dife-

ria-tosferina-tétanos y el otro grupo sin analgesia (21). Moddares y cols. incluyeron a 130 recién nacidos; 65 recibieron LM durante y después de la vacunación de hepatitis B y los otros 65 recién nacidos fueron grupo control (22). Abdel Razeq y cols. incluyeron a 120 lactantes de 1 a 12 meses de edad, divididos en 2 grupos; uno que recibió LM durante y después de la aplicación de la vacuna de hepatitis B, y otro grupo no recibió ninguna maniobra analgésica (23). En todos los casos, el dolor fue medido a través del tiempo de llanto obteniéndose una adecuada eficacia de la LM para el control de dolor; sin embargo, por la técnica en que se aplicó la LM, no hubo forma de cegar la maniobra en ninguno de los estudios.

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la lactancia materna, para el manejo del dolor agudo después de la vacunación en lactantes menores de 6 meses al compararse con el SL y no aplicar ninguna maniobra.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con tres ramas: LM, SL y un tercer grupo al cual no se les dio alguna intervención (control). Durante el periodo de marzo a agosto de 2015 se reclutaron niños con edades comprendidas de 2 a 6 meses, quienes eran atendidos en dos unidades de atención primaria en la consulta de niño sano.

Antes del inicio del estudio, el protocolo fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación y Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); para ingresar al estudio, todos los padres firmaron carta de consentimiento informado.

Se incluyeron niños que tuvieron peso al nacimiento > 2,5 kg, con adecuada tolerancia a la vía oral, y que estuvieran alimentados en ese momento tanto con LM como con SL (es decir, con alimentación mixta). Se excluyeron pacientes con alguna cardiopatía, con problemas neurológicos, con antecedentes de intubación endotraqueal, con contraindicaciones para la aplicación de la vacuna pentavalente acelular, quienes hubieran recibido algún analgésico en las últimas 48 horas, o bien, cuando el lactante no fuera acompañado por la madre en el momento de la vacunación o que no llevara SL.

ALEATORIZACIÓN

La asignación a cualquiera de los brazos de intervención fue aleatoria; el proceso de aleatorización se realizó antes del inicio del estudio, mediante la generación de números aleatorios por computadora. Para mantener oculta la secuencia de la aleatorización para la aplicación de la intervención (LM, SL o control), se conservó en sobres cerrados y opacos hasta que cada paciente fue seleccionado y se firmó el consentimiento informado. Uno de los investigadores (JNZC) entregó, de manera subsecuente, a los padres el sobre opaco. A su vez, los padres entregaban el sobre a otro investigador (RRR) quien lo abría y aplicaba la maniobra de acuerdo a lo indicado.

INTERVENCIONES

Fueron dos: manejo del dolor con el uso de LM, SL o nada y la segunda fue la vacunación que ocasiona el dolor. Para el grupo de LM la maniobra consistió en ofrecer al niño/a lactancia materna, dos minutos antes de vacunación. En el caso del grupo que recibió SL, también dos minutos antes de la vacunación se ofreció en un biberón 0,6 ml de SL por kilo de peso (17). Mientras que los niños del tercer grupo no recibieron maniobra alguna. Posteriormente, una enfermera capacitada y estandarizada aplicó una dosis de vacuna pentavalente acelular, de acuerdo a las recomendaciones establecidas (24).

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES

Cada niño o niña que ingresó al estudio se videograbó desde del término de la LM o SL, durante la aplicación de la vacuna y hasta 120 segundos posterior a la vacunación. Cabe señalar que para mantener el cegamiento de las intervenciones utilizadas, se corroboró que durante la grabación no se observara si había recibido LM o SL.

Cada vídeo fue enviado a dos observadores independientes. Uno de ellos (MAVK) cuantificó el tiempo de llanto desde la aplicación de la vacuna hasta el término del llanto. La duración del llanto se clasificó como la duración del primer llanto (*vibraciones vocales armónicas, escuchadas en el primer lanzamiento de llanto después de la aplicación de la vacuna*) y la duración del llanto total (*llanto persistente desde la aplicación de la vacuna, incluyendo múltiples frecuencias moduladas periódicamente con periodos de 1 segundo entre cada intervalo de llanto emitido (25,26). Cuando el intervalo entre cada llanto fue mayor de 2 segundos se consideró finalizado el llanto*).

El otro observador (VGA) calificó la intensidad del dolor con la escala del Hospital Universitario Pediátrico de Wisconsin (HUPW) inmediatamente tras la vacunación, y posteriormente a los 30, 60, 90 y 120 segundos. Antes del inicio del estudio, ambos observadores fueron estandarizados. La escala del dolor del HUPW está validada para pacientes menores de 3 años de edad (27).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes; las variables cuantitativas se presentan como mediana y valores mínimo (min.) y máximo (máx.), en virtud que no tuvieron una distribución normal. Para la comparación de variables cuantitativas de tres grupos se utilizó Kruskal Wallis y U de Mann Whitney como prueba *post-hoc*. Mientras que la comparación de las variables cualitativas entre los grupos fue con prueba de Chi-cuadrado. Por último, se calcularon curvas de Kaplan-Meier a fin de comparar el tiempo para que terminara el llanto posterior a la vacunación entre los grupos; la comparación de las curvas fue con el estadístico Log-rank. Los análisis se realizaron tomando en cuenta el principio de intención de tratar.

El tamaño muestral se calculó considerando una disminución del tiempo de llanto de 40% en los niños que reciben LM en comparación de aquellos que no la reciben. Se asumió que el recibir SL era equivalente a la LM. Así, y tomando en cuenta error alfa de 0,05 y error beta de 0,80, se obtuvo un tamaño de muestra de 45 pacientes por grupo.

Todos los análisis se realizaron con el software SPSS versión 17.0 (IBM).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 144 lactantes de dos a seis meses de edad, con una mediana de cuatro meses; 74 fueron de sexo masculino (51,4%), la mediana del peso fue de 6 kg (mín. 3,8, máx. 8,3) y la mediana de la talla de 59 cm (mín. 51 cm, máx. 69 cm). En la tabla I se comparan las características generales de los lactantes entre los tres grupos de intervención, observando que los tres grupos fueron similares, lo cual se comprobó estadísticamente ($p > 0,05$) para cada una de las cinco variables descritas.

En la figura 1 se describe el flujo de los pacientes desde su selección hasta la conclusión del estudio, incluyendo los eventos que condicionaron que los lactantes fueran excluidos. Como se observa, el motivo principal de exclusión fue relacionado a que no se pudo concretar el cegamiento apropiadamente. No hubo

Tabla I. Comparación de las características generales de los lactantes de acuerdo al grupo de intervención

	Lactancia materna n = 48	Sucedáneo de la leche n = 48	Control n = 48
	Mediana (min-max)		
Sexo*			
Masculino	24 (50)	23 (54,7)	22 (51,2)
Femenino	24 (50)	25 (45,3)	26 (48,8)
Edad (meses)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)
Peso (kg)	6,05 (4-8,3)	5,2 (4-8)	6,5 (4-8)
Talla (cm)	59,5 (51-69)	56 (52-67)	59 (51-69)
Peso al nacer (kg)	2,9 (2,5-3,9)	3 (3-4)	3 (3-4)

*n (%).

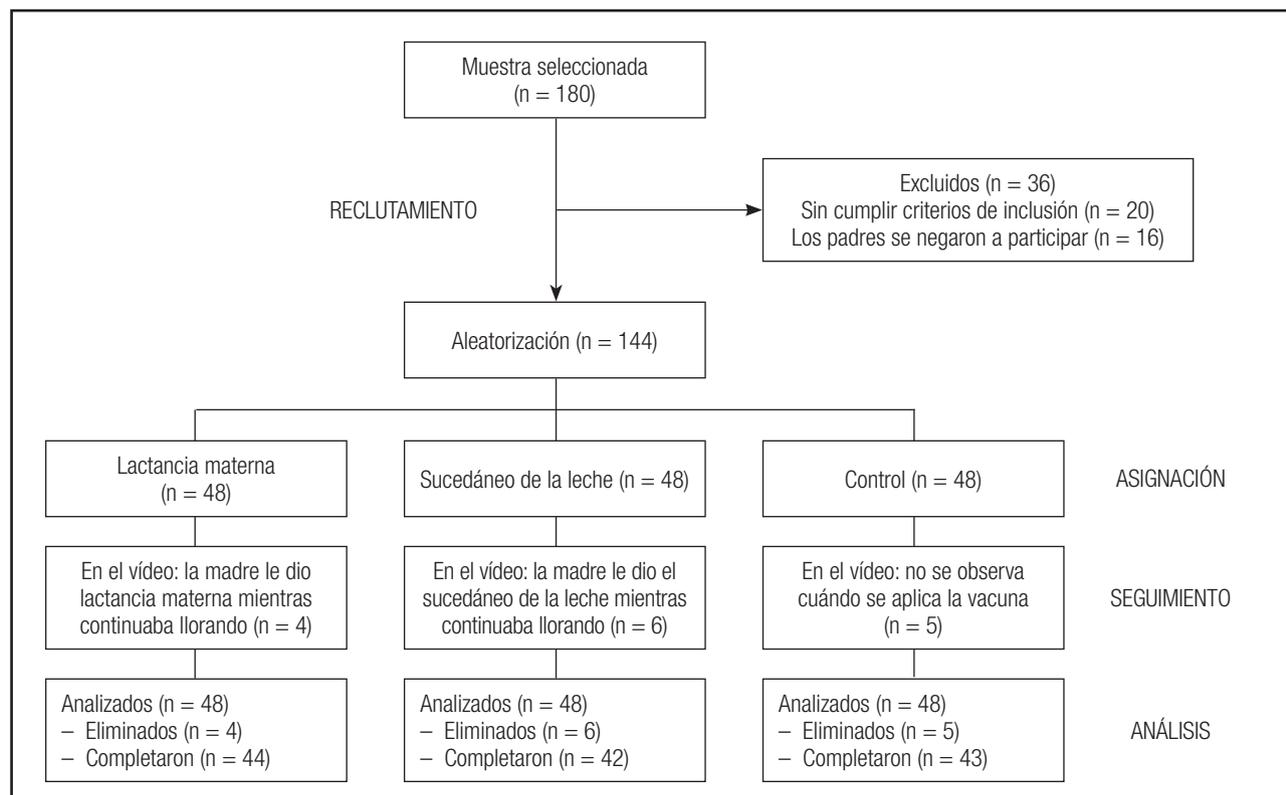


Figura 1.

Proceso de selección, aleatorización y seguimiento de los participantes en el estudio.

diferencia estadística en el porcentaje de pacientes que completaron de manera adecuada el estudio: 91,6% de LM, 87,5% de SL y 89,5% del grupo control.

En la figura 2 se comparan las calificaciones de la intensidad del dolor mediante la escala del HUPW a través del tiempo entre los tres grupos de estudio. Como se observa, desde la calificación inmediatamente tras la vacunación existe una tendencia a que la LM controle mejor el dolor en los lactantes en los cinco tiempos evaluados; pero únicamente para los 90 y 120 segundos posterior a la vacunación se determinó diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p = 0,006$ y $0,003$, respectivamente). En el análisis *post-hoc* se estableció que esta diferencia fue debida a que en el grupo LM la calificación del llanto fue estadísticamente menor que las obtenidas en el grupo SL y del grupo control, tanto a los 90 y a los 120 segundos. Mientras que no hubo diferencia significativa entre las calificaciones del llanto el grupo SL y el grupo control en ninguno de los momentos evaluados.

El tiempo de llanto entre los grupos se describe en la tabla II. La mediana de tiempo (en segundos) para el inicio del llanto tras la vacunación fue similar entre los tres grupos. Sin embargo, la duración total del llanto (desde el inicio del llanto hasta que el bebé dejó de llorar) fue menor en el grupo que recibió LM (mediana 19 segundos), en comparación con los 41 segundos del grupo SL y del grupo control (LM vs. SL $p = 0,027$, LM vs control $p = 0,003$).

No hubo diferencia significativa en la duración del llanto entre el grupo que recibió sucedáneo de la leche y el control ($p = 0,396$).

Por último, en la figura 3 se presenta la comparación del tiempo en segundos para que el llanto desaparezca, entre los grupos. Como se observa, en el grupo LM el tiempo fue estadísticamente menor que el de los otros dos grupos ($p = 0,014$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que la LM es efectiva para el control del dolor agudo ocasionado por la vacunación en lactantes menores de seis meses. Si bien esta observación ya ha sido descrita en otros estudios en los que se demuestra la eficacia de la LM previa, durante y después de la aplicación de la vacuna, comparado con un grupo control, es conveniente mencionar que dichos estudios tienen problemas metodológicos, por ejemplo, en el estudio de Dilli y cols. y Abdel Razek y cols. los observadores no estuvieron cegados al momento de calificar el dolor (20,23). Harrison y cols. (28) publicaron un metaanálisis del manejo del dolor posterior a la vacunación en menores de 1 año de edad, en el que incluyeron 10 estudios con un total de 1.066 lactantes. Se demostró la eficacia de la lactancia materna en comparación con cualquiera de las siguientes intervenciones: agua oral, caricias, glucosa oral, anestésico tópico o masaje. Sin embargo, los estu-

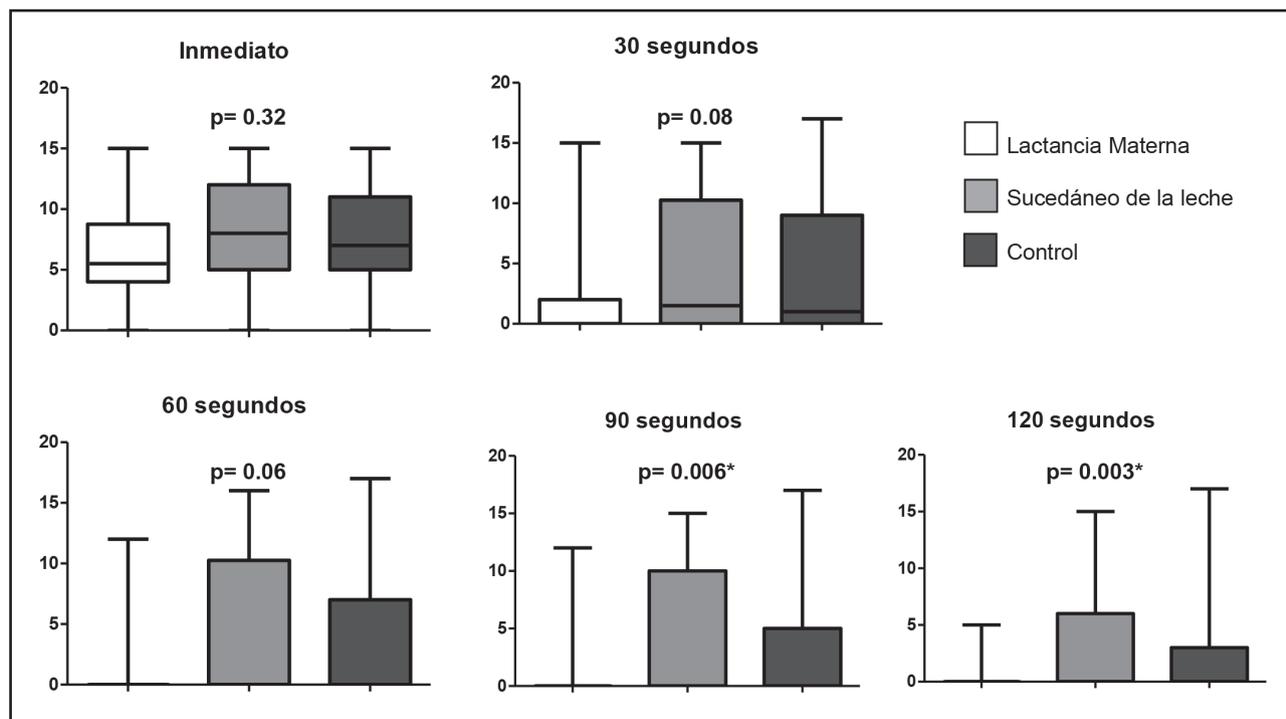


Figura 2.

Comparación de las medianas del puntaje de dolor con la escala del Hospital Universitario Pediátrico de Wisconsin (HUPW) entre los grupos, en diferentes momentos posteriores a la vacunación.

Tabla II. Tiempo de llanto de los lactantes de acuerdo al grupo de intervención

	Lactancia materna n = 44	Sucedáneo de la leche n = 42	Control n = 43	p
	Mediana (min-max)			
<i>Tiempo (seg)</i>				
Primer llanto	2 (0-10)	1,5 (0-9)	2 (0-8)	0,229
Llanto total	19 (0-136)*	41,5 (0-184)	41 (0-161)	0,007*

*Tiempo de llanto significativamente menor, $p < 0,05$.

Primer llanto: vibraciones vocales armónicas, escuchadas en el primer lanzamiento de llanto después de la aplicación de la vacuna.

Duración del llanto total: llanto persistente desde la aplicación de la vacuna, incluyendo múltiples frecuencias moduladas periódicamente con periodos de 1 segundo entre cada intervalo de llanto emitido. Cuando el intervalo entre cada llanto fue mayor de 2 segundos se consideró finalizado el llanto.

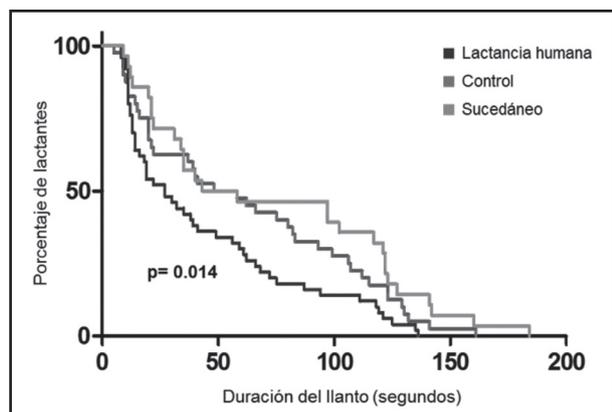


Figura 3.

Duración del llanto.

dios fueron clasificados como de alto riesgo de sesgo, ya que no se realizó cegamiento a participantes o al personal. La fortaleza de nuestro estudio es que la maniobra aplicada en los grupos fue cegada para los investigadores que evaluaron la escala del dolor y el tiempo de llanto, y los resultados son más fiables.

Se ha descrito que la LM tiene efectos analgésicos, dentro de los que se incluyen la presencia de una persona reconfortante (madre), la sensación física de contacto piel a piel, la distracción de la atención y la dulzura de la leche materna (29). Además, la LM contiene triptófano (30), un precursor de la melatonina que tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias, y estimula la producción de endorfinas (31). Ramenghi y cols., en recién nacidos pretérmino, comparó el manejo del dolor a través de la administración de sacarosa por succión y por sonda gástrica, teniendo efecto analgésico solo en el grupo que se le administró por succión (32). Esto apoya a que la succión promueve la produc-

ción de endorfinas, siendo otro mecanismo que confiere analgesia en los lactantes que reciben lactancia materna:

El manejo del dolor agudo en pediatría ha ido evolucionando (33) y, a pesar de que desde el 2001 se han implementado recomendaciones por especialistas (34), hasta el momento existen limitantes por lo cual algunos profesionales de la salud continúan sin utilizar de forma rutinaria tratamiento farmacológico o no farmacológico cuando se realiza algún procedimiento médico que provoque dolor agudo en el paciente. Las barreras que hasta el momento continúan presentando son que el manejo del dolor es más tardado que el procedimiento que se va a realizar, preocupación por los efectos adversos de los medicamentos, tiempo insuficiente para premedicar o preparar al paciente antes del procedimiento, falta de personal y espacio para aplicación de la analgesia y la baja prioridad que se da al manejo del dolor por el personal médico (35,36). La mayoría de las limitaciones descritas pueden ser salvadas con el uso de la LM antes de algún procedimiento doloroso en lactantes, ya que no se requiere de una preparación ni personal extra para realizar esta maniobra, a diferencia del resto de las medidas no farmacológicas que se emplean. Este efecto analgésico, pudiera ser otro estimulante para promover el uso de la LM.

No hubo diferencia estadística entre el grupo control y el grupo que recibió SL. Por ejemplo, Skogsdal y cols. (37) compararon el SL con glucosa al 10% y 30%, donde se demostró que ni la glucosa al 10% ni el SL eran efectivos para el control del dolor en neonatos. Por otro lado, Shah y cols. (38) realizaron un metaanálisis donde incluyeron 11 estudios que comparaban la LM o SL con glucosa/sacarosa o no aplicar ninguna maniobra; los resultados no fueron suficientes para demostrar la eficacia del SL en el manejo agudo del dolor en lactantes. Esto apoya a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

A la luz de los resultados obtenidos, también se deben reconocer ciertas limitaciones. La que parece destacar más es la ausencia de un grupo de lactantes en quienes se les administrara leche humana en biberón, a fin de identificar si la leche humana por sí sola tiene el mismo efecto analgésico que durante el amamantamiento.

En conclusión, se puede afirmar que la LM es efectiva para el manejo del dolor provocado por la vacunación en lactantes al compararse con sucedáneos de la leche o sin alguna medida analgésica.

BIBLIOGRAFÍA

- Martin A, Bland RM, Connelly A, Reilly J. Impact of adherence to WHO infant feeding recommendations on later risk of obesity and non-communicable diseases: systematic review. *Matern Child Nutr* 2016;12:418-27.
- Schack-Nielsen L, Michaelsen K. Advances in our understanding of the biology of human milk and its effects on the offspring. *J Nutr* 2007;137:503s-510s.
- WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet* 2000;355:451-5.
- Hill D, Newburg D. Clinical applications of bioactive milk components. *Nutr Rev* 2015;73:463-76.
- Shah P, Herbozo C, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004950.
- Gonzalez T, Escobar L, Gonzalez L, Hernandez M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Deterioro de la lactancia materna: dejar las fórmulas y apegarse a lo básico. [Internet]*. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012 [fecha de acceso 11-04-2016]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analticos/DeterioroPraLactancia.pdf>
- Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditionind and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA* 2002;288:857-61.
- Bhutta A, Cleves M, Casey P, Craddock M, Anand K. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:728-37.
- Grunau R, Whitfield M, Petrie J, Fryer E. 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.
- Weisman S, Bernstein B, Schechter N. Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:147-9.
- Halperin B, Halperin S, McGrath P, Smith B, Houston T. Use of lidocaine-pilocaine 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
- Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault 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
- Gaerner D. Utilizing an oral sucrose solution to minimize neonatal pain. *JSPN* 2005;10:3-10.
- 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;96:233-6.
- 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.
- Lindh V, Wiklund U, Blomquist H, Hakansson S. EMLA cream and oral glucose for immunization pain in 3-month-old infants. *Pain* 2003;104:381-8.
- Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001069.
- Carbajal R, Gall O, Annequin D. Pain management in neonates. *Expert Rev Neurother* 2004;4:491-505.
- Carbajal R. Nonpharmacologic management of pain in neonates. *Arch Pediatr* 2005;12:110-6.
- Dilli D, Göker K, Dallar Y. Interventions to reduce pain during vaccination in infancy. *J Pediatr* 2009;154:385-90.
- Efe E, Ozer Z. The use of breast-feeding for pain relief during neonatal immunization injections. *Appl Nur Res* 2007;20:10-6.
- Moddares M, Vasegh Rahlmparvar F, Mehran A, Jazayen A. Effects of breast feeding on pain of injection in newborns. *Hayat* 2006;12:31-8.
- Abdel Razeq A, Az El-Deln N. Effect of breast-feeding on pain relief during Infant Immunization injections. *Int J Nurs Pract* 2009;15:99-104.
- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia [sede web] México: Secretaría de Salud. [Fecha de actualización 10 Abril del 2015; acceso 11 Abril del 2016]. Esquema de vacunación. Disponible en <http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/vacunas/esquema.html>
- Fort A, Manfredi C. Acoustic analysis of newborn infant cry signals. *Med Eng Phys* 1998;20:432-42.
- Corwin MJ, Lester BM, Golub HL 1996 The infant cry: what can it tell us? *Curr Probl Pediatr* 1996;26:325-34.
- Soetenga D, Frank J, Pellino T, Hayes J. Assessment of the validity and reliability of the University of Wisconsin Children's Hospital Pain Scale for Preverbal and Nonverbal Children. *Pediatr Nurs* 1999;25:670-6.
- Harrison D, Reszel J, Bueno M, Sampson M, Shah V, Taddio A, et al. Breast-feeding for procedural pain in infants beyond the neonatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011248.
- Blass E. Mothers and their infants: peptide-mediated physiological, behavioral and affective changes during suckling. *Regul Pept* 1996;66(1-2):109-12.
- Heine W. The significance of tryptophan in infant nutrition. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:705-10.
- Ambriz-Tututi M, Rocha-González H, Cruz S, Granados-Soto V. Melatonin: a hormone that modulates pain. *Life Sci* 2009;84:489-98.

32. Ramenghi L, Evans D, Levene M. "Sucrose analgesia": absorptive mechanism or taste perception? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F146-7.
33. Verghese S, Hannallah R. Acute pain management in children. *J Pain Res* 2010;3:105-23.
34. American Academy of Pediatrics and American Pain Society. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2001;108:793-7.
35. Cramton R, Gruchala N. Managing procedural pain in pediatric patients. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:530-8.
36. Harrison D, Elia S, Royle J, Manias E. Pain management strategies used during early childhood immunization in Victoria. *J Paediatr Child Health* 2013;49:313-8.
37. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr* 1997; 86:217-20.
38. Shah P, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD004950
39. Uyan Z, Ozek E, Bilgen H, Cebeci D, Akman I. Effect of foremilk and hindmilk on simple procedural pain in newborns. *Pediatr Int* 2005;47:252-7.