

UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva
y Salud Pública e Inmunología Microbiología Médica



TESIS DOCTORAL

Eficacia de leche materna extraída versus sacarosa oral para la analgesia en
neonatos pretérminos sometidos a venopunción.

Laura Collados Gómez

Director: Dr. Rodrigo Jiménez García

Directora: Dra. Ana María García Pozo

2015

Esta tesis forma parte de un Proyecto de Investigación financiado por el Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria 2012 de concesión de ayudas del subprograma de Proyectos de Investigación en salud, con el expediente PI 12/02849.

D. RODRIGO JIMÉNEZ GARCÍA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA PREVENTIVA Y
SALUD PÚBLICA Y MICROBIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
SALUD DE LA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “ **Eficacia de leche materna extraída versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción**” ha sido realizado bajo mi dirección por la graduada en Enfermería **D^a Laura Collados Gómez** y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 15 de junio de dos mil quince.

Dr. Rodrigo Jiménez García

DÑA. ANA MARÍA GARCIA POZO, DOCTORA POR EL DEPARTAMENTO
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E INMUNOLOGIA Y
MICROBIOLOGÍA HUMANAS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “ **Eficacia de leche materna extraída versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción**” ha sido realizado bajo mi dirección por la graduada en Enfermería **D^a Laura Collados Gómez** y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 18 de junio de dos mil quince.

Dra. Ana María García Pozo

Agradecimientos

A Rodrigo Jiménez por su paciencia y conocimientos aportados a esta tesis, por estar al otro lado del mail en el momento que le he necesitado y por los ánimos constantes y confianza. A Valentín Hernández por darme apoyo estadístico en tiempo récord.

A Ana García Pozo, por su generosidad, por su tesón, por tu energía constante, por sacar siempre mi mejor versión, y por enseñarme otra forma de cuidar, investigar.

Al profesorado del Máster de Epidemiología y Salud Pública de la URJC por su gran acción docente que me ha hecho plantearme tantas preguntas.

A las colaboradoras de este estudio: Paloma Ferreras, tu sonrisa y amor a nuestra profesión te hace invencible, a Vero Camacho por su disponibilidad siempre, a Elena Fernández por su ganas de aprender y hacerlo tan bien y Cristina Flores por su gran apoyo y simpatía. A todas las enfermeras que han colaborado en el estudio de las unidades de neonatología del Hospital Gregorio Marañón, Hospital Severo Ochoa, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Hospital La Paz y del Hospital de Getafe.

A Marilyn Madsen por diseñar el logo de este proyecto

A mis chicas Kangaroo Care del Marañón, Miri, Elenita, Belén, Inma y María por impregnar en mí el amor en el cuidado de estos pequeños pacientes.

A Lola Puente por su valía y valentía profesional, por facilitarme y estimularme para finalizar esta tesis.

A Mau, y Big Mau por enseñarme a disfrutar de la esencia de cada kilómetro en las patas, de los esfuerzos y de los logros, adoptando esta filosofía a la realización de esta tesis.

A Nati, por apoyarme, valentonarme, animarme y por no poder ser mejor.

A Bea y a Elena, gracias por vuestra amistad, compañía, sinceridad y amor.

A tantos otros amigos por existir y por estar.

A mi hermano por su protección y a mi casi cuñada por hacerle feliz..

A mis padres, por vuestro sosten, por vuestros grandes esfuerzos sin recibir a penas nada a cambio y por vuestros excelentes consejos. A Roberto por su carácter , disciplina y capacidad de trabajo. A Cati por todo tu amor.

A mis abuelos Flora, Eugenia y Roberto, y a toda mi familia, por esculpirme y enseñarme esos valores.

A Santi, por escucharme, por cuidar y por sumar, por darme luz en varias autopistas nubladas de esta tesis y por amarme.

Me gusta tanto ir de tu mano.

A mis padres,

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS -----	15
ÍNDICE DE GRÁFICOS-----	21
ABREVIATURAS-----	25
RESUMEN -----	29
INTRODUCCIÓN -----	35
1. El neonato Prematuro -----	37
1.1. Definición y clasificación del prematuro -----	37
1.2. Epidemiología -----	38
1.3. Factores de riesgo -----	41
1.4. Estrategias de prevención de nacimientos prematuros -----	44
1.5. Morbimortalidad de la prematuridad -----	47
2. El Dolor -----	52
2.1. Definición -----	52
2.2. El dolor en la política sanitaria -----	53
2.3. Epidemiología del dolor en neonatología -----	53
2.4. Impacto del dolor en el neonato -----	54
2.4. Evaluación del dolor -----	56
2.5. Prevención y manejo del dolor -----	63
3. Unidad de Cuidados Neonatales -----	75
3.1. Cuidados Centrados en el Desarrollo -----	77
Teoría Sinactiva del Neurodesarrollo y NIDCAP -----	78
4. Cuidados de Enfermería en Neonatología -----	81
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS -----	83
METODOLOGÍA -----	87
1. Diseño del estudio-----	89
1.1. Selección del margen de no inferioridad-----	89
2. Ámbito de estudio -----	90
3. Población de Estudio -----	91
4. Tamaño muestral-----	92

5. Aleatorización-----	94
6. Enmascaramiento -----	94
7. Intervención -----	95
8. Recogida de datos-----	98
8.1. Variables-----	98
8.2. Variables e instrumentos de medida-----	106
9. Análisis de datos-----	107
9.1. El plan de análisis-----	107
10. Consideraciones éticas-----	110
RESULTADOS -----	113
1. Flujo de Participantes -----	115
2. Reclutamiento -----	117
3. Análisis descriptivo:Caract. sociodemográficas y clínicas-----	117
3.1. Análisis descriptivo según hospitales -----	121
4. Resultados principales: variable resultado dolor -----	137
4.1. Influencia de la venopunción -----	142
4.2. Subescalas de PIPP -----	145
4.3. Escala PIPP- Revisada -----	148
4.4. LLanto -----	152
5. Modelo explicativo: análisis multivariante -----	153
5.1. Modelo explicativo del dolor grupo LME -----	153
5.2. Modelo explicativo del dolor grupo sacarosa -----	158
DISCUSIÓN -----	161
CONCLUSIONES -----	185
BIBLIOGRAFÍA-----	191
ANEXOS -----	213
ANEXO I: Hospitales participantes -----	215
ANEXO II: Diseño ensayo clínico cruzado-----	216
ANEXO III: Flujograma de intervención-----	217

ANEXO IV: Listado de control de pacientes (LCP) -----	219
ANEXO V: Cuaderno de recogida de datos -----	220
ANEXO VI: Dictámenes de ceic -----	223
ANEXO VII: Hoja informativa y Consentimiento informado dirigido a los padres -----	228
ANEXO VIII: Hoja informativa para personal de enfermería -----	232

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Muestra por hospitales participantes en el estudio.....	116
Tabla 2. Análisis de perdidos	116
Tabla 3. Descripción de patologías	118
Tabla 4. Variable Sociodemográficas y Clínicas.....	119
Tabla 5. Variables relacionadas con la venopunción	120
Tabla 6. Descripción de patologías en HGUGM	122
Tabla 7. Variable Sociodemográficas y Clínicas HGUGM	122
Tabla 8. Variables relacionadas con la venopunción en el HGUGM.....	123
Tabla 9. Descripción de patología en HUPHM	124
Tabla 10. Variable Sociodemográficas y Clínicas HUPHM.....	125
Tabla 11. Variables relacionadas con la venopunción en el HUPHM.....	126
Tabla 12. Descripción de patología en H.Getafe.....	127
Tabla 13. Variable Sociodemográficas y Clínicas HUG.....	128
Tabla 14. Variables relacionadas con la venopunción en el HUG.....	129
Tabla 15. Descripción de patologías en HUSO	130
Tabla 16. Variable Sociodemográficas y Clínicas HUSO.....	131
Tabla 17. Variables relacionadas con la venopunción en el HUSO.....	132
Tabla 18. Descripción de patología en HULP.....	133
Tabla 19. Variable Sociodemográficas y Clínicas HULP.....	134
Tabla 20. Variables relacionadas con la venopunción en el HULP	135
Tabla 21. Comparación entre hospitales participantes	136
Tabla 22. Comparaciones post doc entre centros: Apgar al minuto	136
Tabla 23. Comparaciones post doc entre centros: Apgar a los cinco min.	136
Tabla 24. Comparaciones post doc entre centros: EG al nacer.....	136
Tabla 25. Puntuación PIPP según grupo de tratamiento	137
Tabla 26. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos.....	137
Tabla 27. NNT	137
Tabla 28. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos, según centro de estudio.....	138
Tabla 29. Contraste de hipótesis puntuación PIPP. Datos HGUGM, HULP, HUG.....	138

Tabla 30. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos, según EG al nacer	139
Tabla 31. Comparación de puntuación de dolor segun EG al nacer en el momento LME	139
Tabla 32. Comparaciones múltiples puntuación PIPP con LME segun EG al nacer	140
Tabla 33. Comparación de puntuación de dolor segun EG al nacer en el momento sacarosa.....	140
Tabla 34. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos, según sexo.	140
Tabla 35. Comparación de Intensidad de dolor según grupo de tratamiento. frecuencias(%).	141
Tabla 36. Nº Casos según intensidad del dolor categorizada y EG al nacer	141
Tabla 37. Puntuación PIPP según motivo de venopunción y grupo de tratamiento.....	142
Tabla 38. Comparaciones múltiples, motivo de venopunción en grupo Sacarosa	142
Tabla 39. Puntuación PIPP según lugar de venopunción y grupo de tratamiento.....	142
Tabla 40. Puntuación PIPP según catéter de venopunción y grupo de tratamiento.....	143
Tabla 41. Correlación duración de la venopunción y PIPP según grupo de tratamiento.....	144
Tabla 42. Puntuación en las subescalas PIPP según grupo de tratamiento	145
Tabla 43. Comparación por sexo en la puntuación de las subescalas de PIPP con LME	146
Tabla 44. Comparación por sexo en la puntuación de las subescalas de PIPP con sacarosa	146
Tabla 45. Comparación puntuación subescalas PIPP según EG al nacer en el momento de LME. mediana[RIQ]	147
Tabla 46. Comparación puntuación subescalas PIPP según EG al nacer en el momento de sacarosa. mediana[RIQ].....	147
Tabla 47. Puntuación PIPP-R según grupo de tratamiento.....	148
Tabla 48. Contraste de hipótesis puntuación PIPP- R en ambos grupos...	148

Tabla 49. Concordancia dolor categorizado, con PIPP y PIPP-R en el grupo LME	149
Tabla 50. Concordancia dolor categorizado, con PIPP y PIPP-R en el grupo sacarosa.....	150
Tabla 51. N° de casos con 0 puntos en subescala fisiológica + expresión facial según EG al nacer.....	150
Tabla 52. Comparación de puntuación de dolor PIPP-R con según EG	151
Tabla 53. Comparaciones múltiples de puntuación PIPP-R con LME según EG al nacer.....	151
Tabla 54. Comparación de puntuación PIPP y PIPP-R según EG al nacer y grupo de tratamiento.	152
Tabla 55. Comparación del llanto en ambos grupos de tratamiento	152
Tabla 56. Porcentaje de llanto según sexo y tratamiento	152
Tabla 57. Influencia de variables en la respuesta al dolor (PIPP_total) con LME- modelo de regresión lineal simple	153
Tabla 58. Modelo final del análisis multivariante con LME	155
Tabla 59. Modelo final del análisis multivariante con LME forzado con variable centro y EG al nacer.....	155
Tabla 60. Influencia de variables en respuesta dolor (con LME), según subescalas de PIPP- modelo de regresión simple	156
Tabla 61- Modelo final multivariante para PIPP conductual con LME	158
Tabla 62. Influencia de variables en la respuesta al dolor (PIPP_total) con sacarosa- modelo de regresión lineal simple	158
Tabla 63. Modelo final del análisis multivariante, puntuación PIPP en el momento con sacarosa.....	160
Tabla 64. Modelo final del análisis multivariante con sacarosa forzado con variable centro y EG al nacer.....	160

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Correlación PIPP y años de experiencia enfermera que venopunciona. Grupo LME.....	143
Gráfico 2. Correlación PIPP y años de experiencia enfermera que venopunciona. Grupo sacarosa.	144
Gráfico 3. Diferencia de puntuación de dolor segun PIPP-R y PIPP, para el grupo LME. Método de Bland y Altman.....	148
Gráfico 4. Diferencia de puntuación de dolor segun PIPP-R y PIPP, para el grupo sacarosa. Método de Bland y Altman	149

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ART- Tecnología de reproducción asistida

BDP- Broncodisplasia pulmonar

CCD- Cuidados centrados en el desarrollo

CIR- Crecimiento intrauterino retardado.

DAP- Ductus arteriosos persistente

DS- Desviación estándar

ECA- ensayo clínico aleatorizado.

EEG- Electroencefalograma

EG- Edad gestacional

EGC- Edad gestacional corregida

EHI- Encefalopatía hipoxémico-isquémica

HGUGM - Hospital Universitario Gregorio Marañón.

HIV- Hemorragia intraventricular

HUG- Hospital Universitario de Getafe

HULP- Hospital Universitario La Paz.

HUPHM- Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

HUSO- Hospital Universitario Severo-Ochoa.

IASP- Internacional Association for the Study of Pain

IDHMA- Índice de Desarrollo Humano muy alto

IMC- Índice de masa muscular

LME – Leche materna extraída

LPV – Leucomalacia periventricular

MNI- Margen de no inferioridad

NEC- Enterocolitis Necrotizante

NIDCAP- *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*

NIRS- Espectroscopia de infrarrojo cercano

OMS- Organización mundial de la salud

PC – Parálisis cerebral

PCP- Piel con piel

PIPP- Premature Infant Pain Profile

PIPP-R- Premature Infant Pain Profile Revised

RIQ – Rango intercuartílico

RNEBP- Recién Nacidos de Extremadamente Bajo Peso

RNEPT - Recién Nacido Extremadamente Prematuro

RNMBP- Recién Nacidos de Muy Bajo Peso al nacer

RNPT- Recién nacido prematuro

ROP- Retinopatía del prematuro

SDRI- Síndrome de distres respiratorio inmediato

SNN- Succión no nutritiva

UCIN- Unidad de Cuidados Intensivos neonatales

VVP- Vía venosa periférica

RESUMEN

Introducción

Los nacimientos prematuros debido a su alta incidencia pueden considerarse un problema de salud pública, por su alto impacto en la morbilidad y en la calidad de vida en etapas infantiles y adulta.

El dolor es definido por la *Internacional Association for the Study of Pain* como una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial. La exposición continuada y repetida al dolor tiene consecuencia en el pretérmino como hiperalgesia y alodinia, retraso en el crecimiento, así como menor atención, y letargia, alteraciones en la sustancia gris y blanca, y en el tracto corticoespinal, pobre desarrollo cognitivo y motor, disminución de la habilidad de percepción visual y aumento de ansiedad y depresión en la edad preescolar.

Esa población recibe de media 10 procedimientos dolorosos al día durante su hospitalización en Unidades de Neonatología, por lo que es fundamental evitar o reducir el dolor.

Para procedimientos menores, como la venopunción, la colocación de sondas o la punción de talón entre otros, están indicadas las medidas no farmacológicas como la succión no nutritiva, la contención, la sacarosa, la lactancia materna o leche materna extraída y el cuidado canguro.

La administración de sacarosa es la medida no farmacológica más utilizada y estudiada en el alivio del dolor en procedimientos menores, aunque se encuentran lagunas respecto a la seguridad de dosis múltiples y continuadas de sacarosa durante la hospitalización prolongada,

especialmente en pretérminos. Además no está establecida la dosis óptima y mínima para el alivio del dolor.

Por otro lado como otra medida no farmacológica y alternativa a la sacarosa, se describe la lactancia materna y/o la leche materna extraída oral, pudiendo ser usada para el alivio del dolor en los neonatos a término y pretérmino en procedimientos menores. Sin embargo existen pocos estudios que evalúen la eficacia de esta.

Hipótesis: La diferencia de la media de puntuación con la leche materna extraída LME (tratamiento nuevo) menos la media de puntuación de la sacarosa (control activo) es mayor o igual que el margen de no inferioridad, establecido en 2 puntos.

Objetivo General

Evaluar la equivalencia o no inferioridad en la disminución del dolor producida por la leche materna extraída oral versus la sacarosa oral en el procedimiento de la venopunción realizado a neonatos pretérminos.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el dolor que experimentan los neonatos prematuros cuando reciben leche materna extraída para el alivio del dolor durante la venopunción.
- Evaluar el dolor que experimentan los neonatos prematuros cuando reciben sacarosa para el alivio del dolor durante la venopunción.
- Evaluar la influencia de factores contextuales del pretérmino en la respuesta del dolor: edad gestacional, sexo y centro.

- Describir el uso de medidas en el alivio del dolor: farmacológicas y no farmacológicas (succión no nutritiva y contención) en la población de estudio.
- Analizar la respuesta del dolor según variables de la venopunción.
- Comparar las puntuaciones de las distintas subescalas de la PIPP en ambos grupos de tratamiento.
- Analizar la concordancia de la puntuación de Premature Infant Pain Profile (PIPP) y de la Premature Infant Pain Profile (PIPP)- Revised.

Metodología

Diseño: Ensayo clínico de no inferioridad controlado aleatorizado cruzado y multicéntrico.

Ámbito de estudio: Unidades de Neonatología de cinco hospitales de la Comunidad de Madrid.

Población de estudio: neonatos pretérminos hospitalizados en las Unidades descritas y que precisaran venopunción por motivos terapéuticos y/o de cuidado.

Tamaño muestral: se calculó que eran necesarios 63 pares de pretérminos.

Aleatorización al grupo 1 (secuencia LME - sacarosa) o grupo 2 (secuencia sacarosa-LME).

Enmascaramiento: triple ciego

Intervención: se administró dos minutos previos a la venopunción leche materna extraída o sacarosa oral según procede de la aleatorización, se administró en la boca e iba acompañado de succión no nutritiva y contención. La administración fue una dosis única, y el volumen tanto de LME como de sacarosa es la misma en ambos grupos, según edad

gestacional. A continuación la enfermera responsable del niño realizó la venopunción y finalmente se evaluaba el dolor.

Recogida de datos: las variables que se monitorizaron en el estudio fueron, variables sociodemográficas, clínicas, relacionadas con la venopunción, relacionadas con la evaluación del dolor. La variable resultado dolor se mide mediante la escala Premature Infant Pain Profile. Para la recogida de la información se diseñó y elaboró un cuaderno de recogida de datos en formato papel.

Análisis de datos: El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó mediante medias (DS), o medianas [RIQ] si la muestra no sigue una distribución normal. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias y porcentajes. El análisis bivariante se realizó mediante Test de McNemar, t- Student para muestras pareadas, o Wilcoxon, ANOVA o Kruskal- Wallis . Se realizó un análisis por intención de tratar (NNT).

Se realizaron dos modelos explicativos de regresión lineal múltiple, uno para cuando se ha administrado leche materna extraída y otro para puntuación de dolor cuando se administró sacarosa.

La significación estadística establecida fue de $p < 0.05$

Resultados

La muestra final consta de 66 pares de pretérminos, con edad gestacional media al nacer de 31^{+1} (2,99) semanas de EG. Siendo el 16,7%(11) menores de 28 semanas de edad gestacional, el 37,9%(25) de 28 a 31^{+6} y el 45,5%(30) mayores de 32 semanas de edad gestacional.

La mediana de puntuación en el grupo LME fue de 7 puntos en la escala PIPP y en el grupo sacarosa de 6 puntos. Sin obtener diferencias estadísticamente significativas.

La puntuación en los menores de 28 semanas de edad gestacional al nacer en el grupo LME es de 9 y en el grupo sacarosa 5 ($p < 0,01$).

En el centro HUSO se obtiene una puntuación 9 para LME y de 5 en el grupo sacarosa ($p < 0,01$), en el resto de hospitales son favorables a LME ($p > 0,05$).

Conclusiones

No existen diferencias en el alivio del dolor en pretérminos sometidos a venopunción en los grupos de tratamiento leche materna extraída y sacarosa. Por lo tanto ante igualdad, se recomienda usar leche materna extraída

INTRODUCCIÓN

1. El neonato Prematuro

1.1. Definición y clasificación del prematuro

Recién Nacido Prematuro (RNPT) se definido por organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquel neonato que nace antes de las 37 semanas completas de gestación.

A su vez el nacimiento prematuro se clasifica en (1):

- Recién Nacido Extremadamente Prematuro (RNEPT): menor de 28 semanas de gestación.
- Recién Nacido Muy Prematuro: mayor de 28 y menor de 32 semanas de gestación.
- Recién Nacido Moderadamente Prematuro: mayor de 32 y menor de 37 semanas de gestación. Dentro de esta última categoría, se incluyen los prematuros tardíos, es decir los mayores de 34 y menores de 37 semanas. A los cuales se les confiere unas características y una comorbilidad distinta(2).

Históricamente el recién nacido prematuro venia definido por un peso al nacimiento menor de 2500 gramos (g) debido a la dificultad de identificación inequívoca de la edad gestacional, sin embargo en la actualidad no es así y a estos niños se les considera como Recién Nacidos de Bajo Peso (RNBP). Existiendo también una clasificación según peso (3):

- Recién Nacidos de Extremadamente Bajo Peso (RNEBP): peso menor a 1000g.
- Recién Nacidos de Muy Bajo Peso al nacer (RNMBP): si nace con un peso menor a 1500 g y superior a 1000 g.

- Recién Nacidos de Bajo Peso (RNBP) al nacer: niño que nace con un peso inferior a 2500 g y superior a 1500 g.

Respecto a los límites de viabilidad, en la actualidad en nuestra sociedad y sistema sanitario se encuentra entorno a las 24 semanas de edad gestacional y peso mayor de 500 g (4). Sin embargo, según un estudio recientemente publicado y realizado en España la supervivencia de estos neonatos es excepcional antes de la 23 semana de gestación y muy baja en la 23-24 semana. Aunque de los que nacen en la semana 25, el 55,7% logran sobrevivir sin secuelas graves (5,6).

1.2. Epidemiología

Aproximadamente 41000 nacimientos prematuros por día ocurren en todo el mundo. Los últimos datos reportados por la OMS estiman que cada año nacen unos 14,9 millones de niños prematuros, siendo estos el 11,1% del total de nacimientos mundiales, obteniendo tasa muy variables en distintas partes del mundo, desde 18,1% de partos prematuros en Malawi, a un 4,1% de prematuros en Belarús (7).

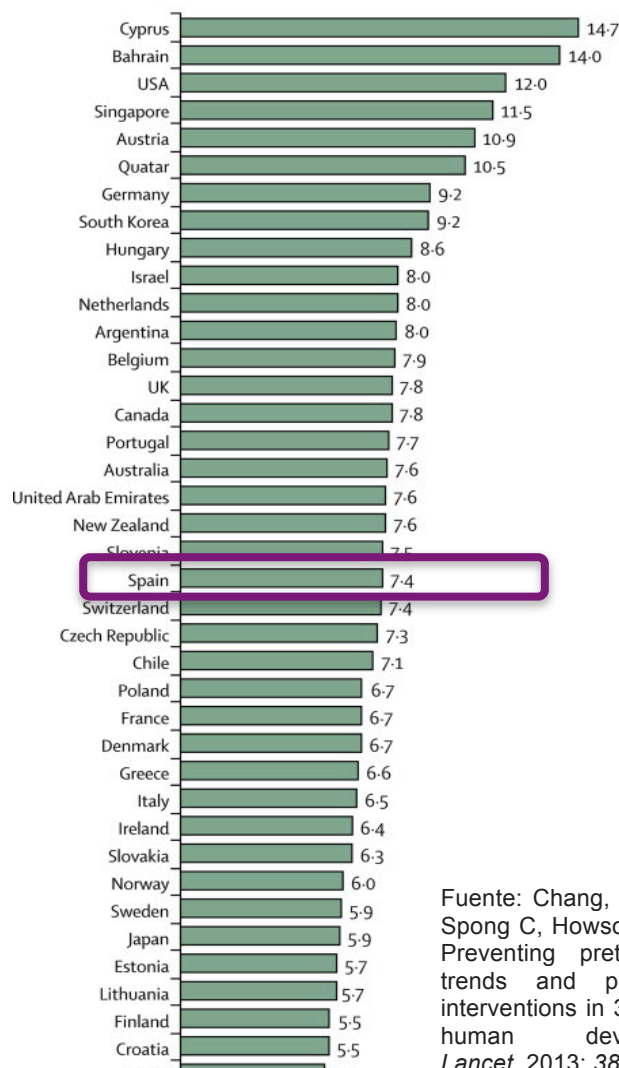
Sin embargo en tan solo diez países del mundo, se acumulan el 60% de los nacimientos prematuros, siendo estos India, China, Nigeria, Pakistan, Indonesia, Estados Unidos, Bangladesh, Filipinas, República Democrática del Congo y Brasil (8).

Sin embargo, solo el 8% del total (1,2 millones) ocurren en países desarrollados, acumulándose casi la mitad de los mismos (el 42%) en Estados Unidos (EEUU) (8) .

Es por ello que desde hace unos años en EEUU, reducir las tasas de nacimientos prematuros, ha sido un objetivo prioritario de salud pública implementando diversas acciones, consiguiendo evolucionar de una incidencia de 12,8% en 2006 a 11,4% en 2013, aunque aún están lejos del estándar, ya que el objetivo marcado para 2020 sería alcanzar una tasa de prematuros de 9,6% (9).

En relación con las tasa de nacimientos prematuros y en un listado de los 39 países de Índice de Desarrollo Humano muy alto (IDHMA), España se sitúa en el ecuador de la misma (Figura 1: Ratio de nacimientos pretérminos en 39 países IDHMA), con una tasa de nacimientos prematuros del 7,4 % en 2010(10).

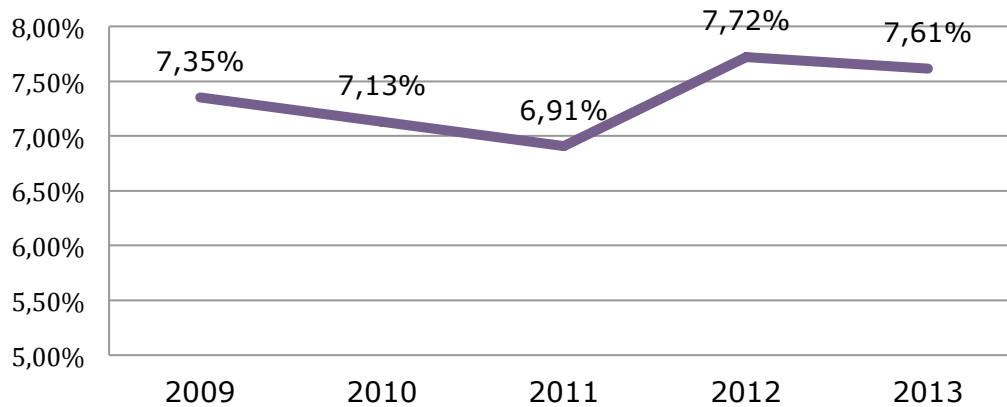
Figura 1. Ratio de nacimientos pretérminos en 39 países IDHMA, 2010



Fuente: Chang, H, Larson J, Blencowe H, Spong C, Howson C, Cairns-Smith S et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *The Lancet*, 2013; 381(9862):223-234.

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la tendencia de partos prematuros se mantiene constante, con un ligero aumento en los últimos dos años tal como se muestra en el siguiente gráfico.

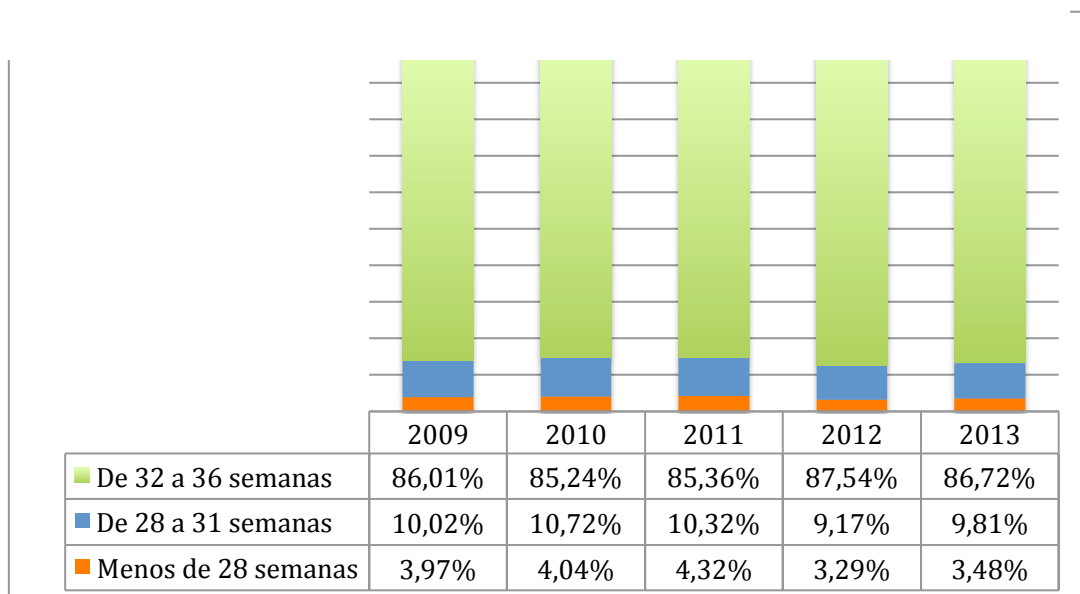
Figura 2. Tasa de Nacimientos Prematuros en España



Fuente: Elaboración propia, datos consultados en INE.

El mínimo aumento de los nacimientos prematuros, se realiza principalmente a expensas de los prematuros tardíos (fig.3), siendo esto un indicador de mejora de la asistencia sanitaria.

Figura 3. Evolución tasas prematuridad por edad gestacional. 2009-2013



Fuente: Elaboración propia, datos consultados en INE.

1.3. Factores de riesgo

El nacimiento prematuro se clasifica en dos grandes grupos según el proceso del parto, pudiendo ser (11,12);

- (1) Nacimiento prematuro espontáneo, cuando se presenta inicio espontáneo del trabajo de parto, clasificándose en:
 - a. Con rotura prematura de membranas, en un 40% del total de nacimientos prematuros.
 - b. Sin rotura prematura de membranas, en un 25% de los prematuros.
- (2) Intervención obstétrica por riesgo para el bebe o para la madre.

Aunque se desconocen las causas del parto prematuro, diversos estudios muestran que son muchos los factores que pueden interaccionar para dar como resultado el parto prematuro (12,13).

Los factores de riesgo del nacimiento prematuro espontáneo que se describen en la literatura son: edades límites de la gestante, espacio de tiempo entre gestaciones, múltiples gestaciones, infecciones maternas, patología crónica de la gestante, estilos de vida de la gestante, salud mental de la madre y factores genéticos (12,13). En el cuadro 1 se describe los factores de riesgos y su magnitud sobre los nacimientos prematuros.

Cuadro 1. Factores de riesgo del parto prematuro espontáneo

Factor de Riesgo	Magnitud del efecto (OR)
Tabaco	OR: 2.2 (13)
Infección (Sífilis, VIH/SIDA, Rubeola)	
Salud mental materna y violencia de género	Violencia de género: OR 1.37 (13)
Edades límites maternas	
- adolescente (< 19 años)	OR: 1,71 (IC 95% 1,32-2,19) para RNPT
- > 40 años	OR: 2,41 (IC 95% 1,51-3,24) para grandes prematuros OR: 1,66 (IC 95% 1,44- 1,91) para RNPT OR:1,86 (IC 95% 1,39-2,48) para grandes prematuros (14)
Obesidad: Influye tanto las madres con IMC < 18,5, así como las IMC >25.	OR para parto extremadamente prematuro (15,16): OR: 1,26 (IC 95% 1,15-1,37) OR: 1,58 (IC 95% 1,39-1,79) OR: 2,01 (IC 95% 1,66-2,45) OR: 2,99 (IC 95% 2,28-3,92)
Espacios temporales entre embarazos	Espacio corto OR 1.45 (13) Espacios prolongados OR 1.21 (12)
Múltiple gestación	RR:10 (17)
Enfermedades maternas crónicas (DM, HTA, Anemia)	
Raza	Raza negra: OR 2 (IC 95% 1,8-2,2) (18)

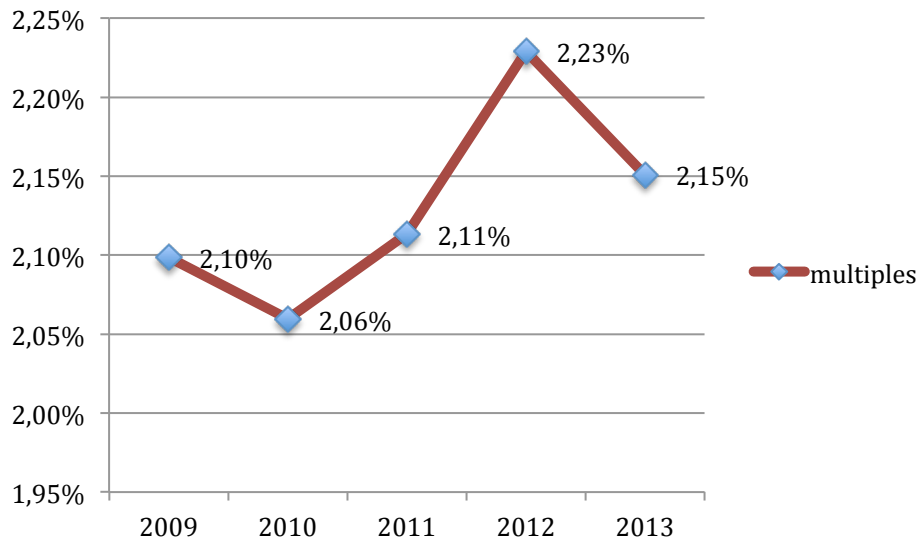
Fuente: Elaboración propia

En relación al factor de riesgo multiparidad, en los últimos años, la incidencia ha ido aumentando la incidencia de este tipo de parto, debido a condiciones socioculturales, edad materna, estilo de vida y aumento de las tecnologías de reproducción asistida (19).

La incidencia en España de nacimientos prematuros en partos sencillos no ha aumentando (Fig. 4,5 y 6), sin embargo sí que lo ha hecho en los nacimientos múltiples. Es por ello, que la proporción total de nacimientos

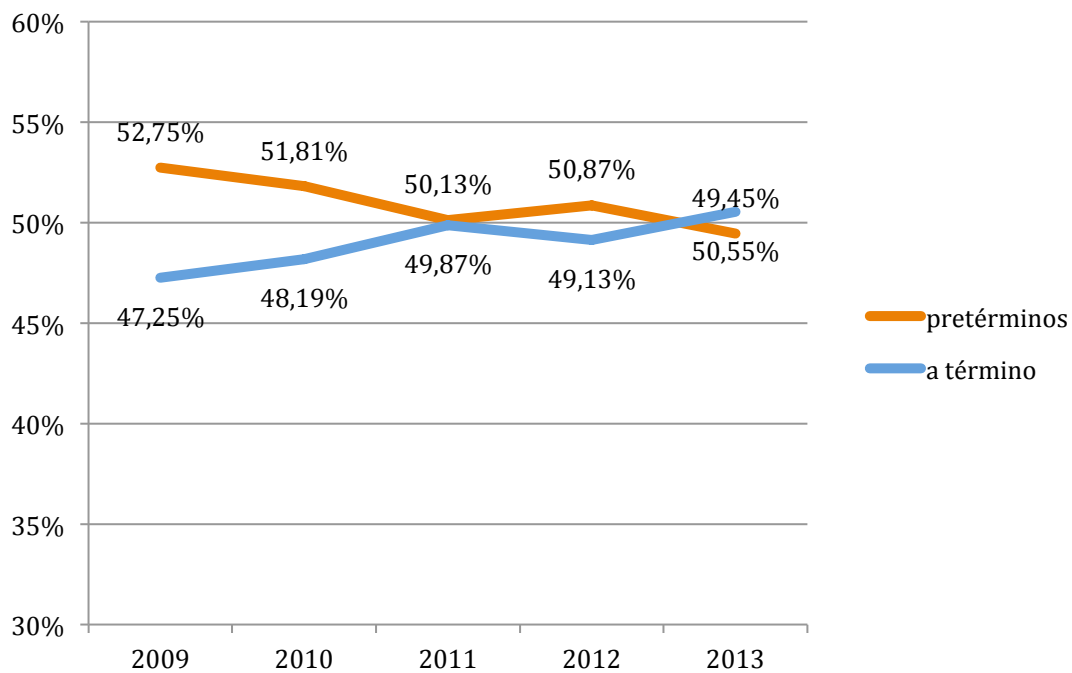
prematuros atribuible a partos múltiples según el periodo de estudio 1996-2008 fue del 23.1% (22.3–24.0) en España (19).

Figura 4. Porcentaje de partos múltiples en España



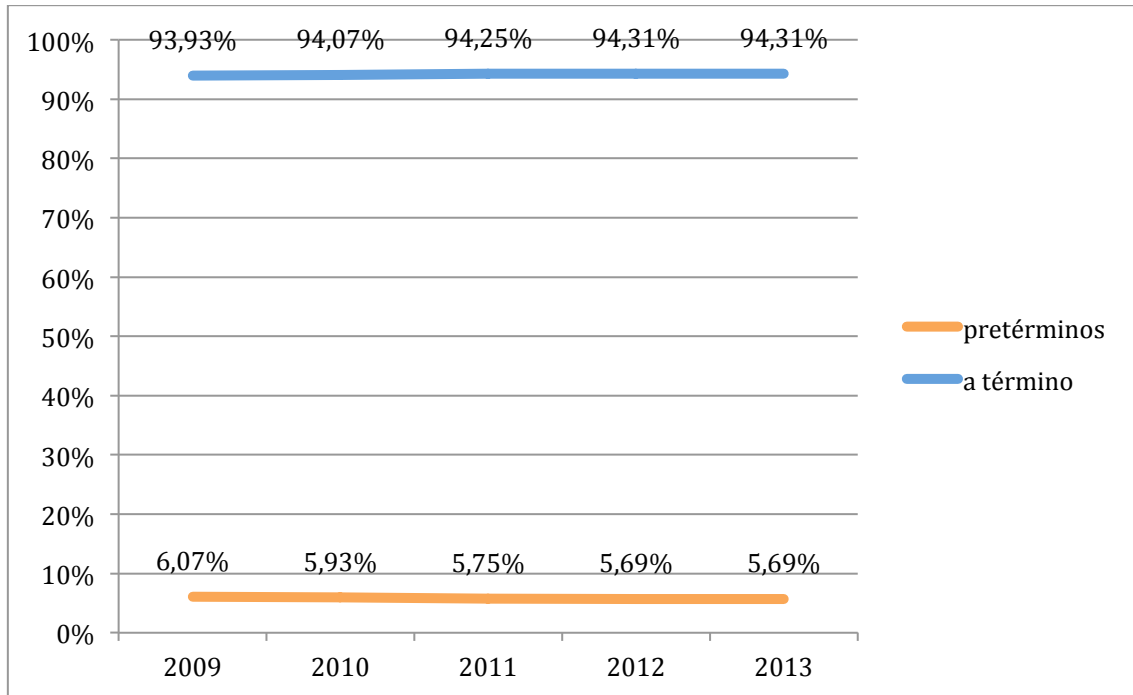
Fuente: Elaboración propia, datos consultados en INE.

Figura 5. Evolución de tasas de nacimientos múltiples según maduridad. España



Fuente: Elaboración propia, datos consultados en INE.

Figura 6. Evolución de tasas de nacimientos únicos según maduridad. España.



Fuente: Elaboración propia, datos consultados en INE.

1.4. Estrategias de prevención de nacimientos prematuros

Debido a la alta y creciente incidencia de nacimientos prematuros constatada, ya sea en países no desarrollados como en los industrializados, y a la morbilidad que acompaña, es un objetivo mundial reducir los nacimientos prematuros, celebrándose el 17 de Noviembre el Día Mundial del Prematuro (20).

Para intentar minimizar la incidencia de nacimientos prematuros se describen en el cuadro 2 seis objetivos estratégicos con distintos niveles de evidencia(21)

Cuadro 2. Estrategias para reducir la incidencia de nacimientos prematuros

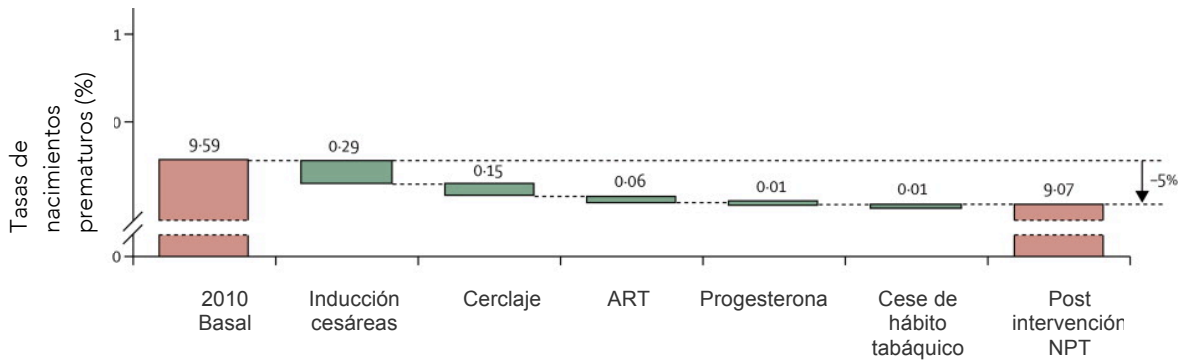
Estrategia	Reducción en las tasas de nacimientos prematuros	Nivel de evidencia
Reducir la indicación médica de nacimientos prematuros tardíos	55%	III-3
Suplementación materna con progesterona	45%	I
Cerclaje cervical	20%	III-1
Control del tabaquismo		
- Prevención del tabaco durante la gestación	20%	III-2
- Legislación "libre de humo"	20%	III-2
Uso juicioso de tratamientos fertilizantes	63 %	I
Observación de la clínica del parto prematuro	13%	III-2

Fuente: Traducción propia de Newmham J, 2014

Otras intervenciones con menor evidencia pero que también tienen efecto en la prevención del nacimiento prematuro son: tratamiento intrauterino de las infecciones maternas, suplementación energética de proteínas, sulfato de magnesio, hierro y los suplementos de ácido fólico, multivitaminas para las mujeres VIH-positivas, detección y tratamiento de asintomática bacteriuria y control del estrés maternal (10,13).

En el estudio de Chang et al, (10) en el que se estima el potencial impacto de estrategias en la reducción de nacimientos prematuros en 39 países de Índice de Desarrollo Humano muy alto (IDHMA), se obtiene las siguientes reducciones si se aplicaran las estrategias durante 5 años:

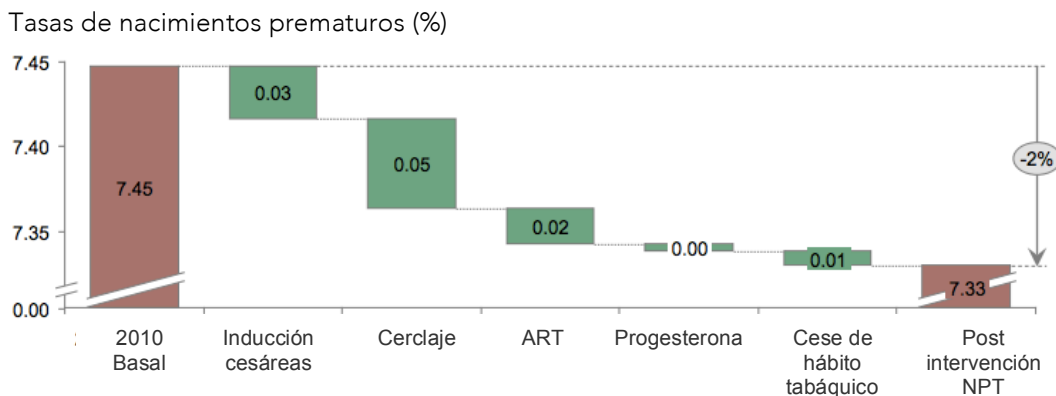
Figura 7. Reducción de tasas de prematuros tras estrategias en 39 países IDHMA



Fuente: Chang H et al, 2014. ART: tecnología de reproducción asistida, NPT: nacimientos prematuros.

Trasladando esta estimación de la reducción de prematuros a España, se obtienen los siguientes resultados:

Figura 8. Reducción de tasas de prematuros en España



Fuente: Chang H et al, 2014: Apéndice 27, pág. 58. ART: tecnología de reproducción asistida, NPT: nacimientos prematuros.

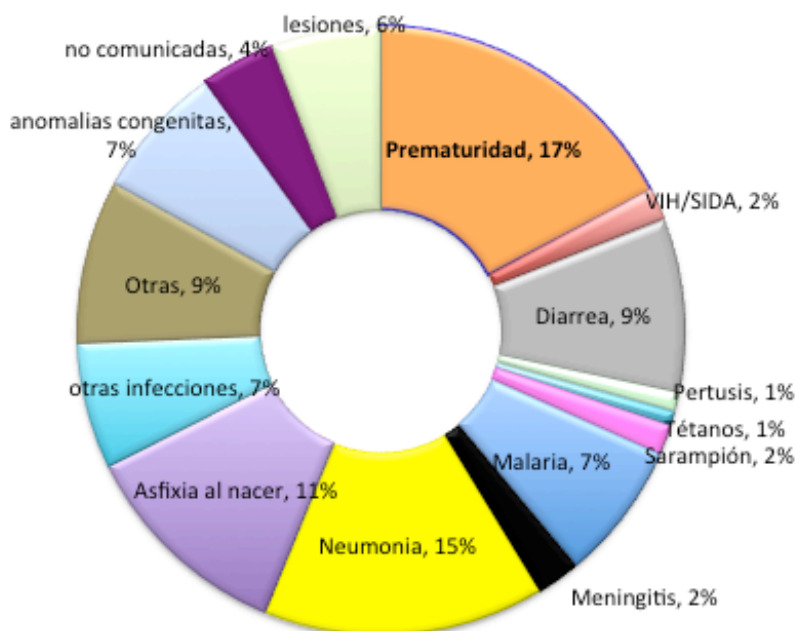
Es decir, disminuiría la tasa de nacimientos prematuros en un 2% en cinco años si aplicáramos las anteriores estrategias de prevención. En nuestro entorno la aplicación de la prevención sobre la indicación obstétrica de parto en prematuros tardíos y el cerclaje son las que mayor impacto tendrían en la disminución de nacimientos prematuros (Fig.8).

Respecto a los costes sanitarios, según estimaciones publicadas en Lancet, si aplicamos las anteriores estrategias de prevención en nacimientos prematuros, en España se darían 1856 casos de partos prematuros evitables, siendo el coste evitable aproximado de 83.100.321 € (10).

1.5. Morbimortalidad de la prematuridad

La prematuridad es la primera causa de muerte en el periodo neonatal y en los menores de 5 años, cambiando la tendencia de años anteriores, cuando la neumonía era la primera causa de muerte en esta población (Fig. 9) (22).

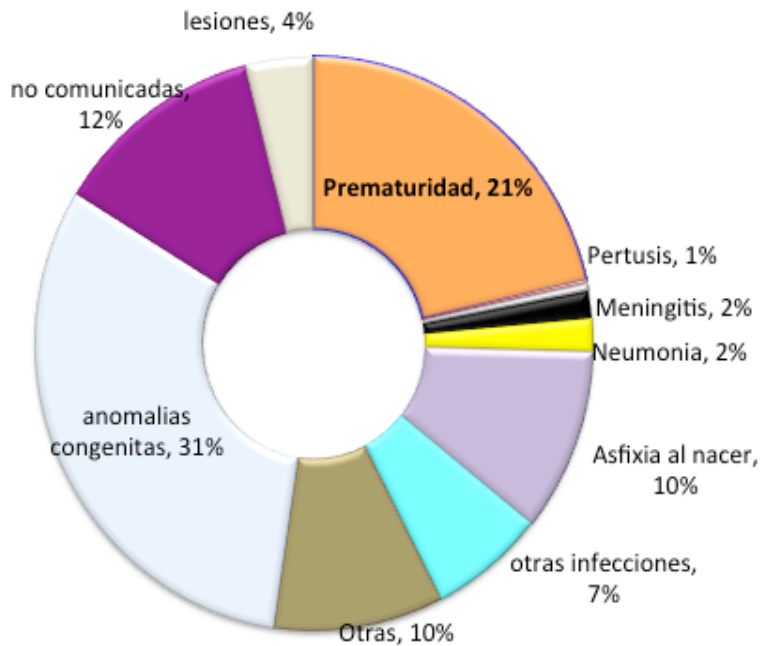
Figura 9. Causas de muerte en el mundo en niños menores 5 años. 2013 20



Fuente: Elaboración propia, datos extraídos de WHO. Global Health Observatory Data Repository: MORT_300: Distribution of causes of death among children aged < 5 years (%). Disponible en: http://apps.who.int/gho/data/node.imr.MORT_300?lang=en

Sin embargo, en España cambia la infografía (Fig.10). Continua siendo la prematuridad la primera causa de muerte, pero no se registran muertes por VIH/SIDA, tétanos, sarampión y se reduce la mortalidad por neumonía.

Figura 10. Causas de muerte en niños menores de 5 años. España. 2013



Fuente: Elaboración propia, datos extraídos de WHO. Global Health Observatory Data Repository: MORT_300: Distribution of causes of death among children aged < 5 years (%). Disponible en: http://apps.who.int/gho/data/node.imr.MORT_300?lang=en

En los últimos años la supervivencia de los prematuros ha aumentado por los avances tanto en el área obstetricia como en neonatología. Los cambios introducidos en los últimos años, han producido menor proporción de nacimientos extrahospitalarios, aumento en el uso de corticoides prenatales con la finalidad de producir maduración pulmonar fetal y la administración de surfactante sintético en el prematuro, parto por cesárea, uso de CPAP durante la reanimación neonatal, aumentando la supervivencia a 57,9%, y la supervivencia sin mayor morbilidad a 21,2% (23). En la mayoría de los

casos estos neonatos precisan asistencia específica en las Unidades de Neonatología, estando tecnológicamente muy bien equipadas para la asistencia, pero a la vez siendo un ambiente luminoso, ruidoso, y a menudo alterado por las necesarias intervenciones las cuales producen estrés y dolor en el bebé. Siendo este ambiente muy diferente del ambiente uterino donde le correspondería estar (24,25).

A continuación se describen las consecuencias a corto y largo plazo o patologías más prevalentes asociadas a la prematuridad:

➤ Broncodisplasia pulmonar (BDP): Es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por la dependencia de oxígeno durante un periodo mayor a 28 días. Se produce como consecuencia de la exposición del pulmón inmaduro del prematuro a noxas ambientales (oxígeno, infecciones, barotrauma) (26).

A pesar de los tratamientos con corticoides prenatales administrados a la madre, y a la administración de surfactante en el prematuro, la broncodisplasia sigue considerándose una complicación grave (15).

La prevalencia de esta enfermedad en los RNEPT es de 67% y de 37% en los neonatos muy prematuros. Además el 7% de los neonatos pretérminos con BDP precisan oxígeno domiciliario (27).

➤ Enterocolitis Necrotizante (NEC): es una enfermedad de la mucosa intestinal que ocurre casi exclusivamente en el periodo neonatal. Afecta sobre todo a prematuros, con una incidencia estimada entre 1-5%. A pesar de conocerse hace muchos años, su etiología es aún desconocida

siendo multifactorial (inmadurez, isquemia, alteración de la flora intestinal y el tipo de nutrición enteral). Las estrategias para disminuir el riesgo de desarrollar NEC son (28) :

1. Estandarizar guías de nutrición enteral neonatal.
2. Uso exclusivo de leche materna.
3. Minimizar la exposición a antibióticos.
4. Minimizar fármacos bloqueantes de ácido.
5. Siempre y cuando las medidas anteriores no funcionen, uso de probióticos de alta calidad.

↗ Retinopatía del prematuro (ROP): es una enfermedad vasoproliferativa que afecta a los recién nacidos prematuros y que ocurre en el momento de desarrollo y maduración vascular. La retinopatía de la prematuridad es la causa más frecuente de ceguera infantil en países desarrollados, ocurriendo en aproximadamente en el 25 % de los RNEPT(29). Los factores de riesgo de la ROP son: inmadurez, exposición a concentraciones elevadas de oxígeno, transfusiones sanguíneas, hiperglucemia, uso de insulina e infecciones fúngicas (24). Además, los nacidos antes de las 28 semanas se encuentra que tienen seis veces riesgo de miopía e hipermetropía, requiriendo gafas en el 25% de este grupo (12).

Distintas sociedades científicas (29,30) recomiendan el cribado de ROP en neonatos menores de 32 semanas de edad gestacional (nunca antes de la 30 semana de edad gestacional) o menores de 1500 g de peso; y a neonatos mayores de 32 semanas de edad gestacional y peso entre

1501 y 2000g que hayan estado expuestos a oxigenoterapia durante más de 72h.

↗ Efectos en el neurodesarrollo y en el comportamiento:

La parálisis cerebral (PC) se define como el grupo de alteraciones del desarrollo del movimiento, tono, reflejos primitivos y de la postura, que causa limitaciones en las actividades, siendo atribuible a alteraciones no progresivas que ocurren en el desarrollo cerebral fetal o infantil (31).

El riesgo de desarrollar PC aumenta a medida que disminuye la edad gestacional del prematuro, según un metaanálisis publicado en 2008, la prevalencia de PC en pretérminos de 22 a 27 semanas fue de 14,6%, de 6,2 % en 28 a 31 de edad gestacional, y en los pretérminos de 32 a 36 se describe 0,7 % de PC (32).

Normalmente estos trastornos motores están acompañados de otros déficits, como sensitivos, cognitivos, de comunicación, percepción, o de comportamiento, lo que origina en ocasiones la necesidad de educación especial, así como un rendimiento académico menor (11,12).

↗ Efectos familiares, sociales y económicos: ser padres de hijos prematuros connota un impacto social y emocional importante, no solamente por los sentimientos de angustia, estrés y culpabilidad durante su hospitalización, si no que también durante los dos primeros años de vida del prematuro estos padres tienen mayor nivel de ansiedad así como mayor predisposición a desarrollar problemas de salud mental como depresión (33).

Por otro lado el impacto económico en la salud pública y en los sistemas de salud es cuantioso. Se estima que el coste médico y de cuidado de los RNEPT está en torno a los 91.000€, entre 36.500€-91.000€ para los muy prematuros, entre 27.500-9.100 € en los moderadamente prematuros y alrededor de 4.000€ para los prematuros tardíos (34).

2. El Dolor

2.1. Definición

El dolor es definido por la Internacional Association for the Study of Pain (IASP) como una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial (35). Sin embargo esta definición conlleva limitaciones en la población neonatal, ya que la experiencia referida lleva implícito un reporte y en el caso de los neonatos no poseen las características para poder comunicarse verbalmente

No es hasta la mitad de los años 80 cuando se evidencia que los neonatos sienten dolor. El caso raíz fue de un bebé falleció por complicaciones durante una intervención cardiaca, donde solo recibió un relajante muscular para inmovilizarle pero ningún analgésico (36). A partir de entonces cuando se asumen que los neonatos (incluidos pretérminos) tienen adecuadamente desarrollado el sistema nervioso para permitir la trasmisión de los estímulos dolorosos. Sin embargo la inmadurez del mismo les confiere una falta de control inhibitoria y dificultad para discriminar entre los estímulos nocivos de no nocivos, más si en la última hora ha estado

sometido a algún procedimiento doloroso (37). Es decir, un cambio de pañal puede causar una respuesta dolorosa si ha estado precedido de un procedimiento doloroso 30 minutos antes, pudiéndose convertir este fenómeno en un continuo malestar - estrés - dolor durante su hospitalización en neonatología (38).

2.2. El dolor en la política sanitaria

En los últimos años el alivio del dolor empieza a ser uno de los objetivos estratégicos de diversas políticas sanitarias. Bajo el enfoque de la seguridad del paciente, el dolor es definido como un evento adverso de la asistencia sanitaria, el cual se define como aquel incidente inesperado, no relacionado con la historia natural de la enfermedad que ocurre por la asistencia sanitaria (39).

Así pues en la reciente Estrategia de Seguridad del Paciente de la Comunidad de Madrid, se incluye como línea estratégica el alivio del dolor, además de incluir otra línea centrada en mejorar la atención segura al neonato (40).

2.3. Epidemiología del dolor en neonatología

La incidencia de procedimientos dolorosos y/o estresantes es muy elevada en los neonatos que precisan hospitalización en neonatología, ya que precisan múltiples y frecuentes procedimientos, con fines diagnósticos, terapéuticos y/o de cuidado.

Desde hace varias décadas se han llevado a cabo estudios epidemiológicos que describen la frecuencia de procedimientos dolorosos en neonatos, así en 1995 se publica un estudio longitudinal con 54 neonatos que recibieron un total de 3283 procedimientos dolorosos, siendo los más frecuentes la punción de talón y la aspiración traqueal (41). Muchos años después otros estudios realizados en Unidades neonatales de Canadá, Holanda y París, describen resultados similares o superiores, obteniendo como resultado que un neonato recibe una media de 6 a 10 procedimientos dolorosos por día de hospitalización(42-44), siendo los pretérminos entre 24 y 29 semanas de edad gestacional (EG) los más expuestos. Por ejemplo, un pretérmino de 26 semanas EG experimenta 95 punciones de talón en una semana. (42,44). Además la frecuencia de los procedimientos suele ser mayor en los tres primeros días de hospitalización y alrededor del 18% de los neonatos precisan cuatro o más intentos del procedimiento (44,45).

2.4. Impacto del dolor en el neonato

Durante el final del segundo e inicio del tercer trimestre de gestación, las estructuras cerebrales empiezan a diferenciarse, aumentando el volumen del cerebro y la corteza cerebral-sustancia gris- se va engrosando de forma progresiva. Además es en esta etapa cuando la neuroplasticidad es más rápida que en cualquier otra etapa del ciclo vital.

Todos estos desarrollos se producen en condiciones normales, es decir, en la vida intrauterina.

El sistema nervioso del prematuro se caracteriza por una disminución del volumen cerebral, disminución del grosor de la corteza y generación masiva

de células altamente vascularizadas, concurriendo alteraciones de riesgo en el neurodesarrollo (46).

Las experiencias repetidas y continuadas al dolor en el neonato prematuro, tienen efectos a corto y largo plazo, disminuyendo el umbral del dolor, hiperalgesia y alodinia (47). Sin embargo, las consecuencias van más allá de alteraciones en los sistemas sensoriales del dolor, ya que también influye en el crecimiento, en la función cognitiva y motora, en el comportamiento, en la personalidad y en el neurodesarrollo (neurocomportamiento, activación cortical, alteraciones en la sustancia gris y blanca y en el tracto corticoespinal) (38,47-49).

Como consecuencias a corto plazo, la exposición temprana al dolor en muy prematuros conlleva retraso en el crecimiento, así como menor atención, y mayor letargia en grandes prematuros. Además un mayor número de procedimientos dolorosos están asociados a una reducción de la materia blanca y gris, estando estos resultados ajustados por variables confusoras como infección, índice de morbilidad y fármacos analgésicos(49) .

Por otro lado como consecuencias a largo plazo se describe que un alto número de procedimientos dolorosos en neonatos muy prematuros predice un pobre desarrollo cognitivo y motor a los 8 y 18 meses de vida(reducción de la atención), menor habilidad para autorregularse después de procedimientos dolorosos y temperamento insurgente en la edad temprana. Además a los 7 años de edad en neonatos sometidos a procedimientos dolorosos, se encuentran cambios en la ritmicidad cortical, disminuyendo la

habilidad de percepción visual, hiperactividad, así como ansiedad y depresión en la edad preescolar (38,47,50).

La exposición a un ambiente extrauterino contaminado como es la hospitalización en neonatología, estimula las respuestas que regulan el sistema nervioso parasimpático, jugando estas respuestas un papel fundamental en la temprana regulación del comportamiento que sustenta la interacción social, los estados de sueño y vigilia.

2.4. Evaluación del dolor

Diversas instituciones internacionales, como la American Academy of Pediatrics, la IASP, y nacionales como la Sociedad Española del Dolor reconocen el alivio del dolor como una obligación ética y un derecho fundamental del paciente.

A su vez distintos organismos han desarrollado protocolos y guías de práctica clínica para el manejo del dolor (51-53), pero sin embargo los estudios epidemiológicos anteriormente mencionados reflejan que el manejo del dolor en la población neonatal está lejos de ser tratado adecuadamente.

El manejo apropiado del dolor va desde la prevención, pasando por la valoración del mismo y continuando con la instauración de medidas para tratarlo.

En la población adulta el *gold estándar* en la valoración del dolor es el auto-reporte, sin embargo en la población neonatal la capacidad verbal para

comunicarse no está aun desarrollada, convirtiendo esto en la primera barrera para una adecuada valoración del dolor(35,54).

Las respuestas al dolor en el neonato se pueden identificar a través de indicadores fisiológicos, conductuales y del metabolismo (Fig. 11)

Respecto a los parámetros fisiológicos se identifican: la variación en la frecuencia cardiaca, en la respiratoria, en la presión arterial y la saturación de oxígeno periférica, pero todos estos tienen una correlación baja con la actividad cortical monitorizada en la espectroscopía de infrarrojo cercano (55). Por lo tanto los indicadores fisiológicos, no se consideran como indicadores específicos de dolor, y se han de complementar con parámetros conductuales.

Los parámetros conductuales son más específicos y de mayor consistencia para indicar dolor. Entre estos indicadores se identifican: las expresiones faciales como fruncir el ceño, apretar los ojos, marcaje de surco nasolabial, labios fruncidos, lengua cóncava; y movimientos del cuerpo, aunque estos últimos en neonatos prematuros o los gravemente enfermos pueden no estar presente y no significa que no tengan dolor (56)

También se pueden identificar como indicadores de dolor, periodos prolongados de sueño con movimientos oculares no rápidos (fases no REM) tras el procedimiento doloroso y aumento de la vigilia y agitación (57).

A su vez el llanto se considera una de las respuestas más sensibles y comunes al dolor, mostrando distinta frecuencia e intensidad cuando es ocasionado por dolor o cuando es por otro motivo como hambre o calor (58).

Y por último, como repuestas metabólicas y hormonales ante el dolor se describen aumento de la secreción de catecolaminas, de glucagón y de

cortisol, así como disminución de la prolactina, insulina, y de la respuesta inmune (38,59).

Figura 11. Marco conceptual evaluación del dolor en el neonato



Fuente: Traducción propia de Cong X et al. Pain assessment and measurement in neonates: an updated review (58)

Debido las dificultades y subjetividad en la valoración del dolor en la población neonatal, la industria ha desarrollado nuevas tecnologías que permiten medir el dolor monitorizando directamente las respuestas corticales a los estímulos dolorosos , proporcionando estas herramientas una nueva dimensión para la comprensión del dolor. Se destaca la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) que evalúa los cambios agudos en la cerebral el flujo de sangre, el volumen y la oxigenación; y también se podría utilizar el electroencefalograma (EEG) que registra el cambio en la actividad neuronal nociceptiva sugestiva de dolor.

Sin embargo otro asunto sin resolver es si la activación cortical es un indicador directo de la experiencia de dolor, aunque hay alguna evidencia de alta correlación entre el flujo de sangre cerebral y la expresión facial de dolor, pero sin embargo se pueden dar respuestas corticales sugestiva de dolor sin cambios en la expresión facial del bebé(55). Es por ello que algunos autores argumentan que el uso de escalas se basan en aspectos subjetivos y dependientes de juicios clínicos variables (55,60). Sin embargo existen diversos estudios en los que se evidencia una buena concordancia interobservador (61,62).

En los últimos años se han desarrollado cerca de unas 40 escalas para valorar el dolor en el neonato, tanto unidimensionales (un solo parámetro) como multidimensionales (varios tipos parámetros: fisiológicos y conductuales), pero ninguna de ellas muestra superioridad sobre otras y con la limitación que muchas de ellas se han desarrollado para la investigación clínica, con un baja aplicabilidad clínica (56,63,64).

Como características ideales de una escala es que a de ser fiable, válida, fácil de usar, con consistencia elevada y con fácil aplicabilidad clínica (65).

La escalas más usadas y validadas en la población neonatal son: Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (66), Premature Infant Pain Profile(PIPP) y Premature Infant Pain Profile Revised (PIPP-R) (67,68), COMFORT scale (69), Neonatal pain, agitation and sedation scale (N-PASS) (70), Crying, Requires Oxygen for Saturation >95%, Increased Vital Signs, Expression, and Sleeplessness (CRIES) (48) , Douleur Aigue Nouveau-né (DAN) , Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) (71) y Neonatal Facial Coding Scores (NFCS) (72). En diversos estudios, se han descrito las propiedades psicométricas y características de estas escalas, las cuales de resumen en la Tabla.

Cuadro 3. Características psicométricas de escalas más utilizadas

Escala (autor)	Indicadores	Edad testada	Propiedades psicométricas
PIPP. Stevens B, 1996	2 fisiológicos 3 conductuales 2 contextuales	24- 40EG	Concordancia interobservador CCI: 0.89 -0.96. Intrarrater reliability ICC:0.94- 0.98 α- cronbach: 0.71 Validez de constructo F=48; P=.0001
NIPS. Lawrence J, 1993	1 fisiológicos 5 conductuales	26- 40EG	Especificidad y sensibilidad >90%. Interrater reliability ICC: 0.92 - 0.97. Intrarrater reliability ICC > 0.9 α- cronbach: 0.88

continua

Escala (autor)	Indicadores	Edad testada	Propiedades psicométricas
N-PASS. Hummel P, 2003	4 fisiológicos 4 conductuales	23- 40EG	Interrater reliability ICC=0.86. Intrarrater reliability ICC =0.93 α- cronbach: 0.84 Validez de constructo: 3.93 (2.30) y 0.81 (1.21)
CRIES Krechel SW 1995	4 fisiológicos 4 conductuales	28- 60EG	Interrater reliability ICC= 0.95 Concurrent validity r=0.49-0.73. For 1st hour ICC =0.34-0.65

EG: edad gestacional, CCI: Coeficiente de correlación intraclase

Fuente: Elaboración propia, datos extraídos de Stevens BJ. Assessment of pain in neonates and infants (74); Duhn LJ. A systematic integrative review of infant pain assessments tools (75) .

A pesar de la gran cantidad de escalas validadas en neonatos, son pocas las que han sido validadas específicamente en neonatos prematuros ya que la respuesta al dolor es muy divergente, y tal como se ha justificado anteriormente son el colectivo más vulnerable a las consecuencias del dolor, se destacan la escala PIPP y la BIIP (73).

Sin embargo, la mayoría de estas escalas miden dolor agudo y/o relacionado con procedimientos dolorosos (73-75). El dolor crónico, o el ocasionado por patologías comunes en esta población (ejemplo enterocolitis, sepsis...) es aún un gran escenario que descubrir.

Debido a la pluralidad y heterogeneidad en las escalas de valoración, las organizaciones han de desarrollar guías o protocolos de manejo del dolor donde se indique cual será el método elegido para valorar el dolor, y la

sistemática del mismo, además de incluir como será el entrenamiento y formación para el uso de tal escala por el personal que asista al neonato. Asimismo será de suma importancia el registro de la intensidad del dolor en la historia clínica del paciente, para así en continuas intervenciones y procedimientos poder prevenir o disminuir el dolor (76,77).

2.5. Prevención y manejo del dolor

La American Academy of Pediatrics recomienda abordar el manejo del dolor, como un aspecto prioritario en la asistencia de esta población neonatal, intentando prevenirlo, y si no es posible minimizarlo.

Es por ello que en las Unidades de Cuidados Neonatales se han de desarrollar estrategias que fomenten la agrupación de las técnicas, disminuir las intervenciones y/o procedimientos de rutina, respetar el descanso nocturno, controlar el entorno, promover las medidas transcutáneas (PaO₂, PaCO₂, SatO₂, glucosa), dejar descansar tras intentos fallidos del procedimiento, así como utilizar la venopunción en lugar de lanceta cuando sea posible, ya que esta última es más dolorosa (54,73,78)

La *Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland* declara diez recomendaciones antes de realizar el procedimiento (79) :

- 1. Neonatos, lactantes y niños de todas las edades, incluidos los prematuros son capaces de sentir dolor y requieren analgesia en procedimientos dolorosos.*

2. *Las diferencias de desarrollo en la respuesta al dolor y la eficacia analgésica se deben considerar en la planificación de la analgesia.*
3. *Considerar si el procedimiento previsto es necesario, y cómo la información que se genere del mismo influirá en la atención del niño. Evitar si es posible múltiples procedimientos.*
4. *Organizar los procedimientos agrupándolos, y así reducir al mínimo la frecuencia.*
5. *¿Es necesario para un resultado seguro y satisfactorio la sedación, o incluso la anestesia general?*
6. *¿Podría la modificación de la técnica del procedimiento reducir el dolor? Por ejemplo, la punción venosa es menos dolorosa que punción del talón.*
7. *¿El entorno es el adecuado? Idealmente, este debe ser un lugar tranquilo, con los juguetes y las distracciones adecuadas.*
8. *Asegurar que el personal posee las habilidades necesarias.*
9. *Dejar tiempo suficiente para que los fármacos analgésicos y otras medidas analgésicas sean eficaces.*
10. *Formular un plan de acción alternativo si se falla en el procedimiento o el dolor se vuelve insoportable*

Para tratar el dolor se pueden utilizar medidas farmacológicas y medidas no farmacológicas.

En el neonato, las medidas farmacológicas son de uso más limitado debido a la inmadurez funcional del prematuro que hacen variables las propiedades farmacocinéticas y dinámicas del fármaco, conllevando a un

mayor volumen de distribución, mayor proporción de fracción libre por los niveles bajos de albúmina y proteínas plasmáticas, menor capacidad de conjugación hepática y eliminación renal y mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica dando un aumento de la vida media de los fármacos y una mayor dificultad en la eliminación pudiendo general efecto superior y efectos secundarios no deseados (80).

Las medidas farmacológicas suelen utilizarse en procedimientos mayores o para el control postquirúrgico, cuando el dolor es moderado-intenso (73,79).

Para el alivio del dolor en procedimientos menores como la venopunción, punción de talón, aspiración de secreciones, colocación de sonda nasogástrica, etc... se recomienda utilizar medidas no farmacológicas, utilizándose de forma conjunta si fuera posible para potenciar su efecto (81).

Las medidas no farmacológicas son acciones contextuales, psicológicas y del comportamiento, no utilizando el efecto del fármaco, por ejemplo el uso de música, distracción, lactancia materna etc...(82)

En la neonatos las medidas no farmacológicas más usadas son:

- Control del entorno: evitar el ruido, disminuir la luminosidad, respetar el ciclo sueño/vigilia y agrupar tareas (ver apartado NIDCAP)

➤ El piel con piel (PCP), o también denominado cuidado canguro el cual consiste en colocar al neonato entre los pechos de la madre o padre, en posición ventral. La cabeza vuelta hacia un lado y ligeramente extendida, las caderas están flexionadas y las piernas extendidas en una postura que recuerda a la de una rana. Los brazos también están flexionados y el abdomen del bebé debe quedar a la altura del epigastrio de la madre / padre (83).

Diversos estudios destacan los siguientes beneficios del PCP: estabilización hemodinámica y de la temperatura, reducción en la concentración basal de cortisol hasta un 60%, aumento de la curva ponderal, menor tasa de infección nosocomial, obtención de un sueño más prolongado y menos fragmentado y mejores tasas de lactancia materna y duración de la misma (83-85) .

Como medida no farmacológica, estudios muestran disminuciones significativas en las respuestas fisiológicas y conductuales de dolor durante la punción de talón si se compara con no realizar nada (-3.21 [3.94-2.48]) (86). Cuando se compara en pretérminos su eficacia frente a otras medidas como la glucosa, resulta más eficaz medido en variación de frecuencia cardíaca y SatO₂, así como en la disminución de PIPP(87). En el estudio de Marín Gabriel et al, donde comparan los grupos lactancia materna + PCP, sacarosa + PCP, PCP solo y glucosa durante la punción de talón en neonatos a términos sanos, se muestran puntuaciones de dolor menores en el grupo de lactancia materna + PCP frente al resto (88).

- Cogerle o mecer al bebé en brazos: existe poca evidencia para confirmar alivio del dolor durante procedimientos dolorosos (81).
- La succión no nutritiva: a través de objeto (ya sea con chupete o con una tetina) que se coloca en la boca del bebé, estimulando la succión provocando alivio del dolor, tanto en prematuros como en neonatos (81). Si esta medida va acompañada de otras medida tal como la sacarosa se potencia su efecto (89).
- Contención del neonato, es la limitación de movimientos de los miembros inferiores del bebé y de la cabeza, ayudándonos de las manos del profesional sanitario o de los padres, o a través de nidos realizados con mantas o ya comercializados, evitando el movimiento en exceso y manteniendo la posición de flexión fisiológica simulando el ambiente uterino(81). Esta medida es eficaz tanto en prematuros como en neonatos sanos, siendo más potente que la succión no nutritiva (en cuanto a regulación inmediata) (90). Se potencia su efecto si va acompañada de succión no nutritiva (81,91).
- Masaje: la limitada evidencia sugiere que no es eficaz en la regulación inmediata del dolor, tanto en pretérminos como en neonatos sanos.
- Musicoterapia: usada durante el procedimiento dolorosos. Es poco afectiva en el alivio de dolor en pretérminos y neonatos, aunque hay poca evidencia (92-94).

- La sacarosa y otros productos azucarados (glucosa). La sacarosa es un disacárido formado por glucosa y fructosa, siendo la más dulce de todos los productos azucarados (sacarosa > fructosa > glucosa > lactosa) (95).

La sacarosa es la medida no farmacológica más utilizada y estudiada en el alivio del dolor en procedimientos menores. Se han publicado más de 300 estudios en neonatos, de los cuales un tercio han sido realizados en neonatos pretérminos evidenciando su efectividad en el alivio del dolor. Publicada recientemente dos revisiones sistemáticas, donde coinciden en que la puntuación de PIPP es menor en el grupo sacarosa tras la punción de talón, no se encuentran diferencias en la reducción de dolor cuando se administra durante el examen de retinopatía del prematuro respecto al grupo control-placebo. Hay diferencias respecto a la duración total de llanto, pero no en relación a cuando empieza a llorar durante la punción de talón. Los autores de esta revisión concluyen que la sacarosa es segura y efectiva en dosis únicas. Sin embargo se necesitan más estudios que combinen la sacarosa con otras medidas no farmacológicas y farmacológicas. Respecto a los neonatos pretérminos, recomienda nuevos estudios donde se determine la dosis mínima efectiva de sacarosa durante un solo procedimiento doloroso y el efecto de la administración de sacarosa en dosis repetidas inmediato como a largo plazo (96,97).

Se extraen tres aspectos en relación a la seguridad de la administración de la sacarosa:

1. Seguridad en dosis repetidas de sacarosa. Existen muy pocos estudios al respecto. En el estudio de Johnston C et al (98), donde a menores de 31 semanas de edad gestacional corregida y durante la primera semana de vida se les aleatoriza al grupo control agua estéril o experimental sacarosa y se evalúa el neurodesarrollo del neonato. Se concluye que el grupo de neonatos a los cuales se les administró sacarosa tienen menor desarrollo motor, alerta y orientación a las 36 semanas de edad gestacional que a los que se les administró agua estéril. Sin embargo, posteriormente Stevens B et al (99) siguiendo similar metodología, no confirma estos resultados negativos. En otros estudios no hay mayor incidencia en el grupo sacarosa de efectos adversos tales, como regurgitación, vómitos, distensión abdominal, enterocolitis necrotizante, caries, hiperglucemia ni alteraciones en las curvas de crecimiento o en los patrones alimenticios (100-103). También se ha refutado la hipótesis de desarrollar aversión al alimento dulce por relacionarlo con procedimientos dolorosos, por aprendizaje condicionado (101,104)
2. Dosis óptima y mínima eficaz. La última revisión Cochrane recomienda usar 0.012g- 0.12 g (0.05 ml- 0,5ml de sacarosa al 24%) según peso y/o EG, sin embargo existe pluralidad en cuanto a los volúmenes a administrar recomendados y mínimamente efectivos (96,105). En la siguiente tabla se describen las dosis recomendadas por diversas organizaciones:

Cuadro 4. Dosis recomendadas sacarosa oral

24–26 EG: 0.1 mL	AISP en Anand KJ, Bergqvist L, Whit R,
27–31 EG: 0.25 mL	Carbajal R. Acute Pain Management in
32–36 EG: 0.5 mL	Newborn Infants. Pain: Clinical Updates
>37 EG: 1 mL	december 2011;XIX(6).
<hr/>	
27–31 EG: 0.5 mL	Association of Paediatric Anaesthetists of
32–36 EG: 1 mL	Great Britain and Ireland. Good Practice
>37 EG: 2 mL	in Postoperative and Procedural Pain
	Management. Pediatric Anesthesia, 2012,
	22, 1-79, Blackwell Publishing Ltd, 2nd
	Edition

Fuente: Elaboración Propia

También en la literatura se encuentra controversia en cuanto a la dosis máxima diaria de sacarosa, describiéndose en prematuros dosis máximas a las 24 horas de 2,5ml (106) y de 1ml (107).

En la actualidad el mecanismo de acción de la sacarosa no es claramente conocido. Parece que el estímulo se produce en las papilas gustativas, no en la absorción de la sacarosa en el intestino, ya que en los estudios que se ha administrado sacarosa por vía naso/oro gástrica no se ha demostrado su eficacia en el alivio del dolor (108) .

En un inicio se propone que las soluciones azucaradas modulan el dolor a través de los mecanismos opioides, en el que por los mediadores situados en la lengua ante la presencia de sabor dulce, se produce la liberación endógena de opiáceos en el cerebro (uno de los neurotransmisores que inhiben la percepción del dolor) (109-111). Sin embargo esto no ha sido afirmado en estudios; en Taddio A et al no se

encuentra diferencias en las concentraciones de β endorfinas antes y después de administrar la sacarosa (112), además tampoco se han descrito tolerancias a opioides en dosis repetidas de sacarosa (113), y en el ensayo clínico realizado por Gradin et al, al administrar en el grupo experimental un antagonista opiode (naloxona), no disminuyó los efectos analgésicos de la sacarosa oral(114), por lo que la hipótesis del mecanismo de acción de la sacarosa basado en la liberación endógena de opiáceos se encuentra en debate. Se postula a su vez otras vías de mecanismo de acción, basada en la modulación de las vías de la dopamina y la acetilcolina, pero aún deben de ser más investigadas(115).

Por otro lado en el estudio de Slater et al, cuyo objetivo fue determinar si la sacarosa tenía un efecto en la actividad neuronal nociceptiva en neonatos durante la punción de talón, para lo que se diseñó un ECA administrando a unos neonatos sacarosa y a otros agua esteril, y se midió mediante EEG y con la PIPP. No encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la actividad neuronal nociceptiva en el grupo control con en el sacarosa, sin embargo sí había diferencia en la PIPP. Así estos autores postulan que la sacarosa no tiene efectos significativos en la activación neuronal nociceptiva espinal, pero que podría inhibir la conducta del tronco cerebral e inhibir la actividad motora facial, mientras que la fuerte activación del dolor se mantiene y ocurriría en la parte anterior del cerebro (60).

En síntesis se recomienda para el alivio de dolor en neonatos y prematuros el uso de sacarosa junto con la succión no nutritiva dos minutos antes de la venopunción y la punción de talón, con un máximo de 10 dosis diarias (65,96,97)

↗ Lactancia materna y leche materna extraída: es otra medida no farmacológica alternativa a la sacarosa. La lactancia materna, como amamantamiento sería la primera medida a elegir si está disponible, y si las características del pretérmino permiten la succión. Se debe de colocar al pecho al menos 15 minutos antes del procedimiento y no interrumpirla durante el mismo (116). Cuando el amamantamiento no sea posible, se recomienda el uso de leche materna extraída por vía oral, en la boca del neonato acompañado de succión no nutritiva si es posible y dos minutos previos a la venopunción .

La última revisión sistemática, concluye que el uso de lactancia materna durante procedimientos dolorosos (punción de talón o venopunción) está asociada a una reducción en la frecuencia cardiaca, porcentaje de tiempo de llanto, duración del llanto y duración del primer llanto, si se compara con posicionamiento, brazos, placebo, succión no nutritiva (chupete) y sacarosa. Sin embargo no se encuentran diferencias en la duración del llanto cuando es comparada con la formula artificial y tampoco con el piel con piel(117).

Según puntuaciones de dolor según escalas validadas, no hay diferencias estadísticamente significativas en NIPS cuando se compara lactancia materna con sacarosa, en PIPP cuando se compara con no

intervención, en NFCS cuando se compara con formula artificial y en DAN cuando se compara con sacarosa/glucosa (89).

Los existentes concluyen que la leche materna extraída tiene menos poder analgésico que la sacarosa, pero difieren metodológicamente, ya que la población de estudio son neonatos a término o pretérminos tardíos estable, utilizan cantidades de sacarosa en algunos casos dosis elevadas, y son realizados durante la punción de talón, estando ésta demostrado que es más dolorosa que la venopunción, y por lo tanto el efecto de la leche materna extraída durante la venopunción puede variar (88,118-120)

Además existen pocos estudios (97,121-123) que evalúen la eficacia de la leche materna extraída en pretérminos (y son pretérminos tardíos en estos estudios), siendo necesario más estudios que evalúen la eficacia de esta medida tal como indica la última revisión Cochrane (117), ya que los pretérminos son la población más vulnerable a las consecuencias del dolor y los que más expuestos a procedimientos dolorosos están sometidos.

Existen varios mecanismos potenciales por los cuales la leche materna extraída o la lactancia podrían proporcionar un efecto analgésico ocasionado por: el piel con piel al realizar lactancia, el olor de la madre, el sabor dulce de la leche materna (contiene 7% de lactosa), y que contiene triptófano siendo éste un precursor de la melatonina la cual se ha demostrado que también aumenta la concentración de las β -endorfinas (117).

En síntesis el uso de lactancia materna en procedimientos debe tenerse en cuenta como analgesia por encima de succión no nutritiva (chupete), posicionamiento y contención. Si no es posible, se considerarán alternativas tales como la leche materna extraída acompañada de succión no nutritiva.

Además la leche materna es natural, disponible con facilidad, fácil de usar y de implementar y potencialmente libre de efectos adversos.

Entre el 80 y 40% de los procedimientos no se utiliza analgesia específica antes del procedimiento. Siendo la más usada la analgesia no farmacológica, como es el caso de la sacarosa.

Es en la venopunción, en la canulación de IV y punción arterial donde más se utiliza la analgesia no farmacológica (alrededor de 67%, 68% y 55% respectivamente).

Se asocia con un mayor uso de analgesia específica previa al procedimiento los factores: prematuridad, la presencia de padres, el periodo postquirúrgico, la franja horaria de 7am a 6pm y los días de hospitalización del 2º al 14 día. Sin embargo la ventilación mecánica, la ventilación no invasiva, mayor puntuación en el Clinical Risk Index for Babies (CRIB) y analgesia continuada no específica se asocia con un menor uso de analgesia específica previa al procedimiento (42,43).

3. Unidad de Cuidados Neonatales

En los últimos 20 años las Unidades de Cuidados Neonatales se han desarrollado exponencialmente tanto en el uso de la tecnología, como en lo referido al cuidado de los neonatos, especialmente de los prematuros. Obteniendo un progresivo descenso de las tasas de mortalidad perinatal y neonatal.

Se define como Unidad de Neonatología la Unidad clínica pediátrica que garantiza la cobertura asistencial de los pacientes neonatales y la asistencia y reanimación en la sala de partos y quirófano. Se acepta como período neonatal al que alcanza hasta la semana 46 de edad posmenstrual (124,125) .

La complejidad de tales Unidades vendrá dada por el tipo de hospital donde se encuentren ubicadas, así pues los cuidados y prestaciones irán aumentando (cuadro 5)

Cuadro 5. Cuidados y prestaciones según niveles

Nivel I	↗ Apoyo a la lactancia materna
	↗ Control del medio ambiente térmico.
	↗ Monitorización cardiorrespiratoria neonatal durante la estabilización u observación previo al transporte
	↗ Pulsioximetría neonatal
	↗ Dispositivos para la determinación de niveles de glucosa sanguínea
	↗ Alimentación por sonda gástrica
	↗ Dispositivos para la determinación de la presión sanguínea
	↗ Cánulas nasales.

	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Inserción periférica por vía intravenosa para administración de fluidos, glucosa y antibióticos previa al transporte ↗ Unidad abierta a los padres 24 h al día y 7 días a la semana
Nivel IIA	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Cuidados del Nivel I ↗ Espacio designado para el cuidado de los neonatos enfermos/convalecientes ↗ Monitorización cardiorrespiratoria para observación continua ↗ Inserción periférica intravenosa para administración de fluidos, glucosa y antibiótico ↗ Diagnóstico radiológico y ecográfico básico para recién nacidos con riesgo de lesiones traumáticas y/o malformativas.
Nivel IIB	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Cuidados del Nivel IIA ↗ Administración periférica o central de nutrición parenteral total y/o medicaciones ↗ Inserción de catéter umbilical o periférico arterial para monitorización. ↗ Ventilación mecánica convencional de breve duración (< 24 h) o asistencia respiratoria no invasiva.
Nivel IIIA	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Cuidados del Nivel IIB ↗ Ventilación mecánica convencional prolongada. ↗ Procedimientos quirúrgicos menores ↗ Canalización venosa central prolongada.
Nivel IIIB	<ul style="list-style-type: none"> ↗ Cuidados del Nivel IIIA ↗ Cirugía para tratar complicaciones quirúrgicas agudas de la prematuridad de forma inmediata y de forma preferente en la propia Unidad de Cuidados intensivos. ↗ Disponibilidad de soporte respiratorio avanzado (ventilación oscilatoria de alta frecuencia y administración de iNO).

- ↗ Disponibilidad de técnicas de imagen avanzada con interpretación rápida por radiólogo especializado; ecografía cerebral, tomografía computrizada (TC), resonancia magnética (RM), así como ecocardiografía.

	↗ Cuidados del Nivel IIIB
Nivel	↗ Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea
IIIC	↗ ECMO neonatal
	↗ Transplante pediátrico de órganos.

Fuente: Gracia, S. R, Lorenzo, J. F., Urcelay, I. E., Mussons, F. B., Carrillo, G. H., Hernando, J. M., ... & Luna, M. S. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. An. Pediatr. 2013; 79 (1): 51-e1.

3.1. Cuidados Centrados en el Desarrollo

Debido a los cambios en la asistencia y tipología de las Unidades de Neonatología, se ha desarrollado un nuevo paradigma de asistencia, no centrada solo en la patología del paciente, si no en favorecer el desarrollo neurosensorial y emocional del recién nacido, a través del control del macro y microambiente del mismo, y con el aspecto fundamental de incluir a los padres como actores principales del proceso de hospitalización del neonato. Este tipo de práctica se ha denominado Cuidados Centrados en el Desarrollo (CCD).

En los CCD resulta imprescindible unas políticas de puertas abiertas, donde no se limite el horario para el acceso a los padres, fomentar y conseguir intimidad entre los adre y el neonato, fomentar el vinculo entre ambos, promover la lactancia materna.

Figura 12. Atención Centrada en la Familia



Fuente: Unidades de Neonatología. Estandares y recomendaciones de calidad (126)

Teoría Sinactiva del Neurodesarrollo y NIDCAP

Una forma de implantar los CCD son a través del NIDCAP (*Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*), basados en la teoría Sinactiva del desarrollo de Als et al, que consiste en desarrollar un plan de cuidado y recomendaciones individualizadas, basadas en la observación de las conductas del bebé. Con la observación de las conductas del bebé se busca que la familia y personal médico sirva de guía y soporte para ayudar al recién nacido a organizar su propio comportamiento. El NIDCAP busca proporcionar información adecuada a los profesionales y familiares, para lograr un mejor desarrollo de las competencias, habilidades del recién nacido, así como establecer un mejor vínculo del cuidador con el bebé. Para ello es imprescindible formación y entrenamiento de todo el

personal de estas Unidades, ya que además este programa fomenta el trabajo del equipo y la relación terapéutica basada en la confianza entre padres- profesionales (127-129).

La teoría Sinactiva del Neurodesarrollo desarrollada por Dra. Heidelese Als en 1986, proporciona un marco conceptual para comprender la conducta del recién nacido, y como este forma activamente su propio desarrollo, según como interactúa y se relaciona con su macro y micro entorno.

Esta relación con el entorno se da en base a cinco subsistemas en interrelación con el organismo, y cuando la coordinación o relación no sea idónea, estos subsistemas se desorganizan y el neonato sufrirá estrés. El recién nacido intentará organizarse, pero si estos estímulos negativos se mantienen o el neonato no sea capaz de mantener el balance o estabilidad entre estos subsistemas y llegará a su desorganización, impactando en su neurodesarrollo (24,130).

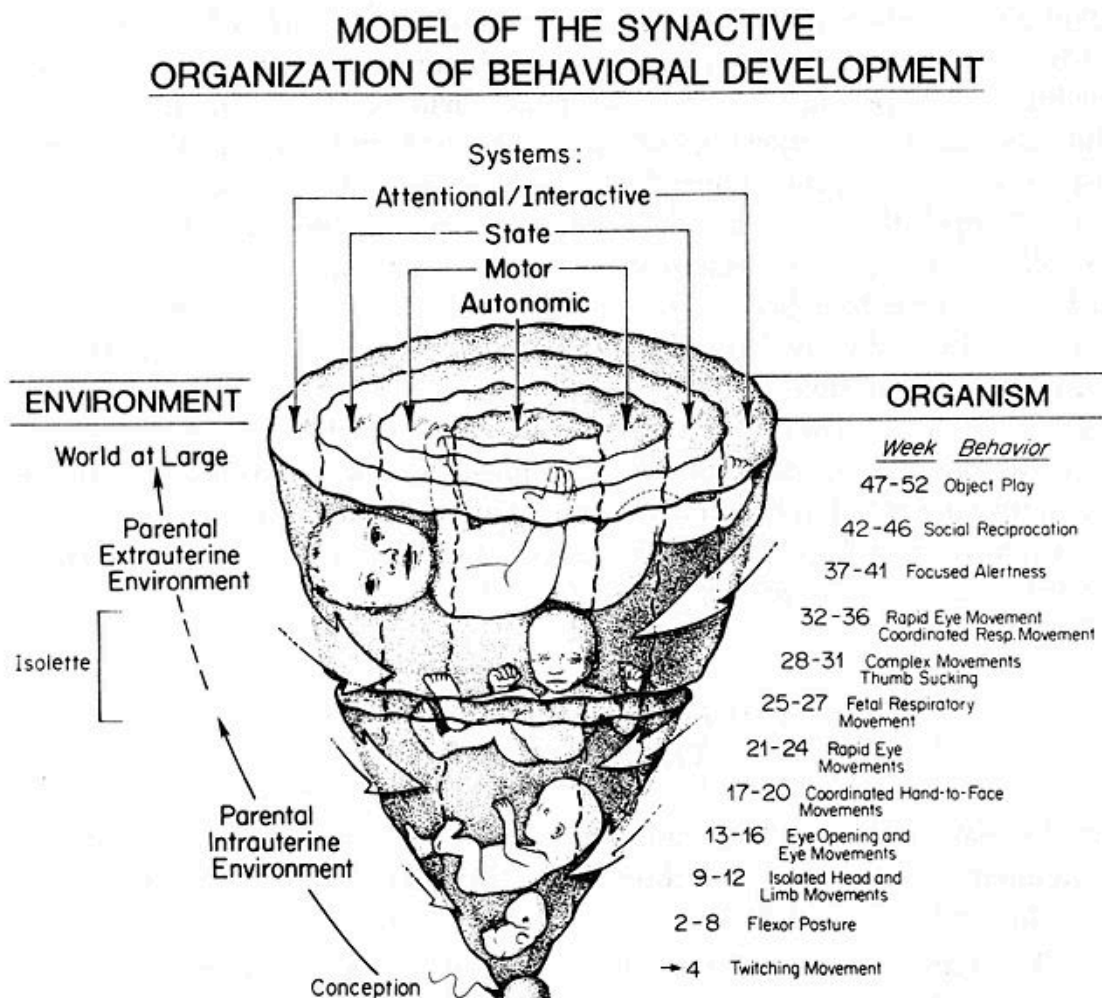
En un niño nacido a término y sano estos cinco sistemas están maduros y bien integrados; sin embargo, los niños prematuros y los niños a términos enfermos manifiestan una labilidad en la estabilidad de estos sistemas y pierden la capacidad de regulación.

Los sistemas son (ver Figura 13):

1. Autonómico: valora la respiración, frecuencia cardíaca, color de la piel, funcionamiento de las vísceras (vómito, atragantamiento, hipo...)
2. Motor: que incluye la actividad y posición general de las extremidades, tronco y cara (tono, movimiento, postura)

3. Estado: interpreta nivel del sistema nervioso central en cuanto a vigilia-sueño-despertar-llanto, según el movimiento de los ojos, apertura ocular, expresión facial, entre otros.
4. Atención/interacción: como interacciona el niño con el cuidador, y el medio.
5. Autorregulación: Valora los esfuerzos del niño para conseguir el balance o equilibrio con los otros subsistemas.

Figura 13. Modelo Teoría Sinactiva del Neurodesarrollo



Fuente: Als, H. Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment of infant individuality. *Infant Mental Health Journal*. 1982; (3): 229-243; p. 234.

4. Cuidados de Enfermería en Neonatología

Según el Consejo Internacional de Enfermería (CIE) , *la enfermería abarca los cuidados, autónomos y en colaboración, que se prestan a las personas de todas las edades, familias, grupos y comunidades, enfermos o sanos, en todos los contextos, e incluye la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, y los cuidados de los enfermos, discapacitados, y personas moribundas. Funciones esenciales de la enfermería son la defensa, el fomento de un entorno seguro, la investigación, la participación en la política de salud y en la gestión de los pacientes y los sistemas de salud, y la formación.*

Así pues y según el REAL DECRETO 1231/2001, de 8 de noviembre, por el que se aprueban los Estatutos generales de la Organización Colegial de Enfermería de España, del Consejo General y de Ordenación de la actividad profesional de enfermería, *los servicios de enfermería tiene como misión prestar atención de salud a los individuos, las familias y las comunidades en todas las etapas del ciclo vital y en sus procesos de desarrollo.*

Es en el caso de la atención al paciente pediátrico y más específicamente el neonato donde la enfermera configura un rol de suplencia ayuda, donde desarrollará los cuidados necesarios para cubrir las necesidades del neonato. Además tal como se describe en los CCD, la enfermera ha de orientar sus cuidados al nucleor familiar, capacitando a los padres en los cuidados básicos y específicos del neonato, educando en aspectos relacionados con la promomoción de la salud y prevención de

enfermerdades.

En las últimas décadas, la tecnificación de la medicina ha hecho que la enfermería desarrolle mayores competencias técnicas. Sin embargo no hemos de olvidar la esencia de esta disciplina, el cuidado, donde la humanización de la atención sanitaria ha de estar siempre presente.

Como avance en esta disciplina, y el desarrollo de las especialidades enfermeras, haciéndose finalmente efectivo en el año 2010 a través de la Orden SAS/1730/2010, de 17 de junio²³, por la que se aprueba y publica el Programa Formativo de la Especialidad de Enfermería Pediátrica (131). Esta especialidad tiene gran contenido formativo, científico y competencias a adquirir en Unidades de Neonatología, por lo que se proyecta una mejora en los cuidados de enfermería a neonatos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La diferencia de la media de puntuación con la leche materna extraída LME (tratamiento nuevo) menos la media de puntuación de la sacarosa (control activo) es mayor o igual que el margen de no inferioridad

$H_0: T-C > MNI$

T: tratamiento nuevo, es decir, leche materna extraída

C: control activo, es decir, sacarosa

MNI: margen de no inferioridad, establecido 2 puntos (ver cálculo margen de no inferioridad en diseño del estudio).

Hipótesis alternativa: La diferencia de la media de puntuación con la LME menos la media de puntuación con la sacarosa es menor que el margen de no inferioridad.

$H_1: T- C \leq MNI$

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la equivalencia o no inferioridad en la disminución del dolor producida por la leche materna extraída oral versus la sacarosa oral en el procedimiento de la venopunción realizado a neonatos pretérminos.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el dolor que experimentan los neonatos prematuros cuando reciben leche materna extraída para el alivio del dolor durante la venopunción.
- Evaluar el dolor que experimentan los neonatos prematuros cuando reciben sacarosa para el alivio del dolor durante la venopunción.
- Evaluar la influencia de factores contextuales del pretérmino en la respuesta del dolor: edad gestacional, sexo y centro.
- Describir el uso de medidas en el alivio del dolor: farmacológicas y no farmacológicas (succión no nutritiva y contención) en la población de estudio.
- Analizar la respuesta del dolor según variables de la venopunción.
- Comparar las puntuaciones de las distintas subescalas de la PIPP en ambos grupos de tratamiento.
- Analizar la concordancia de la puntuación de Premature Infant Pain Profile (PIPP) y de la Premature Infant Pain Profile (PIPP)- Revised.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

La metodología de este estudio se describe según indica la declaración CONSORT 2010 para ensayos de no inferioridad o de equivalencia, y la adaptación para ensayos con medidas no farmacológicas (132,133)

El protocolo del estudio se registró en la base de datos Clinical Trial.gov (134) desarrollada por U.S. National Institutes of Health (NIH), con el código NCT 02133716.

1. Diseño del estudio

Ensayo clínico de no inferioridad controlado aleatorizado cruzado y multicéntrico.

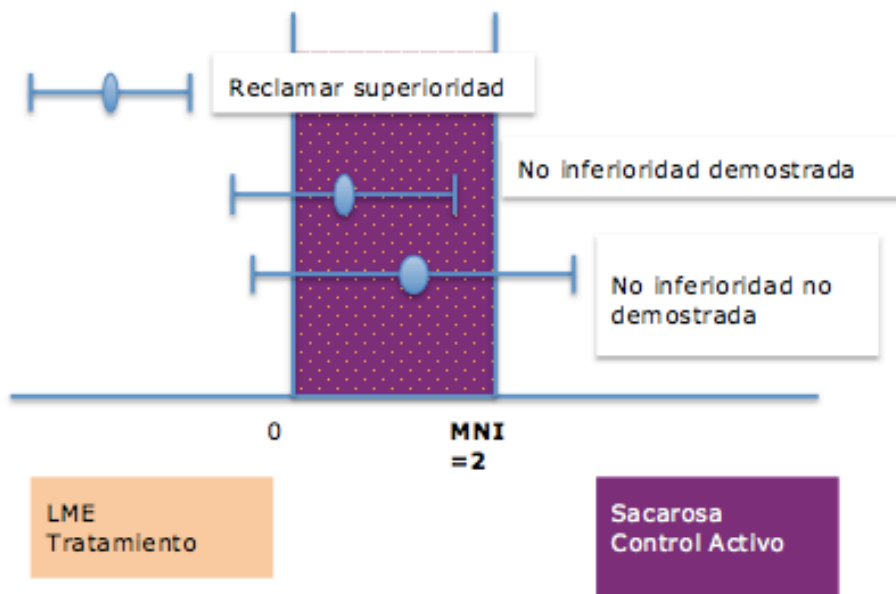
1.1. Selección del margen de no inferioridad

El MNI es el límite a partir del cual una diferencia tendrá importancia desde el punto de vista práctico o clínico. El MNI se ha seleccionado de acuerdo con la mejor evidencia disponible (metaanálisis) en base a la eficacia en el alivio del dolor de la sacarosa oral respecto al placebo o al no tratamiento. El MNI no puede exceder el efecto de magnitud superior de la sacarosa con respecto a placebo (135-137)

Por lo tanto, tomando como referencia la última revisión sistemática donde se evalúa el efecto de la sacarosa (96), se extrae que la diferencia de medias en la puntuación de dolor a los 30 segundos del procedimiento medido con la PIPP de sacarosa al 24% frente al placebo o no intervención es de -1,76 (IC95% -2,54; -0,97).

Acorde con el mismo, en el estudio de Bueno M, 2012 (61), se establece un MNI del 10%, utilizando la escala PIPP, es decir, 2,1 puntos, entre las medidas glucosa y leche materna extraída. Aunque en este estudio no se justifica porque ese MNI. Por lo tanto, según los estudio consultados el MNI establecido para el estudio es de 2 puntos.

Figura 14. Representación de MNI.



Fuente: Elaboración propia adaptada al estudio según Hung h, 2005 (136)

2. Ámbito de estudio

Unidades de Cuidados Medios o Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), de cinco hospitales de la Comunidad de Madrid:

- Hospital Universitario Gregorio Marañón.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.
- Hospital Universitario La Paz.
- Hospital Universitario Severo-Ochoa.
- Hospital Universitario de Getafe.

La selección de estos hospitales se basó en la obtención de datos de hospitales de distintos niveles asistenciales, por ser hospitales de referencia de distinta poblaciones con diferentes entornos culturales y para recoger una muestra de distintas zonas de la Comunidad de Madrid (Anexo I: Hospitales participantes).

3. Población de Estudio

Neonatos hospitalizados en las anteriores Unidades descritas, a los cuales se les tenía que realizar el procedimiento de venopunción por motivos terapéuticos y/o de cuidado, ya fuera para extracción sanguínea o para canalización de acceso venoso (vía venosa periférica o epicutáneo), y que que cumplen los siguiente criterios.

Criterios de inclusión:

- Neonatos menores de 37 semanas de edad gestacional corregida (EGc)
- Peso inferior o igual a 2500 gramos (gr)
- Alimentación lactancia materna, ya sea exclusiva o no
- Posibilidad de obtener leche materna extraída (LME).

Los criterios de exclusión:

- Neonatos con ventilación mecánica invasiva
- Neonatos en tratamiento con drogas vasoactivas
- Neonatos que presenten patología neurológica (hemorragia intraventricular grado > II) o convulsiones
- Neonatos que presenten enterocolitis necrotizante

- Neonatos postquirúrgicos
- Neonatos que padezcan anomalías congénitas mayores o anomalías bucofaciales
- Hijos de madres drogodependientes
- Hijos de madres insulino dependientes
- Neonatos en que esté indicada la dieta absoluta
- Neonatos con síndrome de abstinencia
- Neonatos que estén siendo tratados con opioides o sedantes en el momento del estudio
- Neonatos en los que se necesite más de tres intentos para la venopunción
- Neonatos en los que la venopunción tenga una duración mayor de 10 minutos.
- Neonatos cuyos padres no deseen participar y no firmen el consentimiento a los padres
- Neonatos cuyos padres no sean hispanohablantes

4. Tamaño muestral

El tamaño muestral se determinó asumiendo una potencia del 80% ($\beta=0,20$) y un nivel de confianza del 95% ($\alpha=0,05$), con una $SD=3,7$ en la puntuación según la escala Premature Infant Pain Profile (PIPP), diferencia de medias esperada de 3,65 y un margen de no inferioridad establecido de una diferencia de medias ponderada en la escala Premature Infant Pain Profile de 2 puntos (61,121), siendo necesarios 63 pares de pretérminos.

La distribución de la muestra por centros, se realiza según el número de camas y el tipo de neonato que atienden.

Cuadro 6. Características y muestra de los centros participantes

Hospital	Nivel Asistencial	Unidad de estudio	Nº Camas*	Nº ingresos en 2013*	Muestra
H. U. La Paz	IIIC	Hospitaliz- VIN	43	867	20
H. U. Puerta de Hierro - Majadahonda	IIIA	Medios- UCIN	14	383	7
H. U. Gregorio Marañón	IIIC	Medios	32	1016	20
H. U. Severo Ochoa	IIIA	Medios- UCIN	15	328	12
H. U. de Getafe	IIIA	Medios- UCIN	19	362	7

*en la unidad de estudio

Fuente: elaboración propia.

Se fueron reponiendo pérdidas según fueron ocurriendo.

5. Aleatorización

La asignación al grupo 1 (secuencia LME - sacarosa) o grupo 2 (secuencia sacarosa-LME), se realizó a través de una secuencia de aleatorización con tabla de números aleatorizados generada por el soporte electrónico random.org (138). Se generaron 5 tablas (una por cada Centro) con el número de muestra necesaria por cada Centro.

Los neonatos que cumplieron los criterios de selección, y tras el consentimiento de los padres, fueron elegidos de forma consecutiva, se les asignó un número de identificación (id), y posteriormente se les situó a que grupo pertenecen según la tabla de números aleatorizados.

6. Enmascaramiento

Se trata de un estudio triple ciego.

Tanto los padres, como los neonatos, debido estos a sus características inmaduras, desconocen el tratamiento que recibirá.

La enfermera que administra la medida no farmacológica, es distinta a la evalúa el dolor. Además, con el fin de asegurar el cegamiento, tanto la sacarosa como la leche materna extraída oral eran administradas en jeringas de alimentación enteral, siendo estas de color violeta, dificultando identificar así su contenido, cubriéndose además con papel de aluminio para imposibilitar la visión de su contenido.

Por último se cegará el investigador que realice el análisis estadístico de los resultados y asesores del mismo.

Por lo tanto, solo conoce a qué grupo o secuencia pertenece cada neonato de la muestra, la enfermera que preparaba y administraba la sacarosa o leche materna extraída. A esta figura se le denominó enfermera *KEY*.

7. Intervención

Todos los sujetos recibieron con una secuencia aleatorizada, tanto LME (tratamiento nuevo), como sacarosa (control activo), dejando entre ambos tratamientos un periodo de lavado mínimo de 2 horas, ya que es el periodo en el que el neonato ha metabolizado tanto la leche materna extraída como la sacarosa. (Anexo II: Diseño cruzado).

A continuación se detalla cual fue la secuencia de las intervenciones (Anexo III: Flujograma de intervención):

La administración de la medida no farmacológica se realizó mediante instilación directa con jeringa de alimentación (de capacidad máxima de 1ml), en la parte anterior de la boca del neonato e iba acompañado durante toda la administración de succión no nutritiva (chupete/tetina o dedo) y contención manual tanto en el tratamiento sacarosa oral, como en el de leche materna extraída oral.

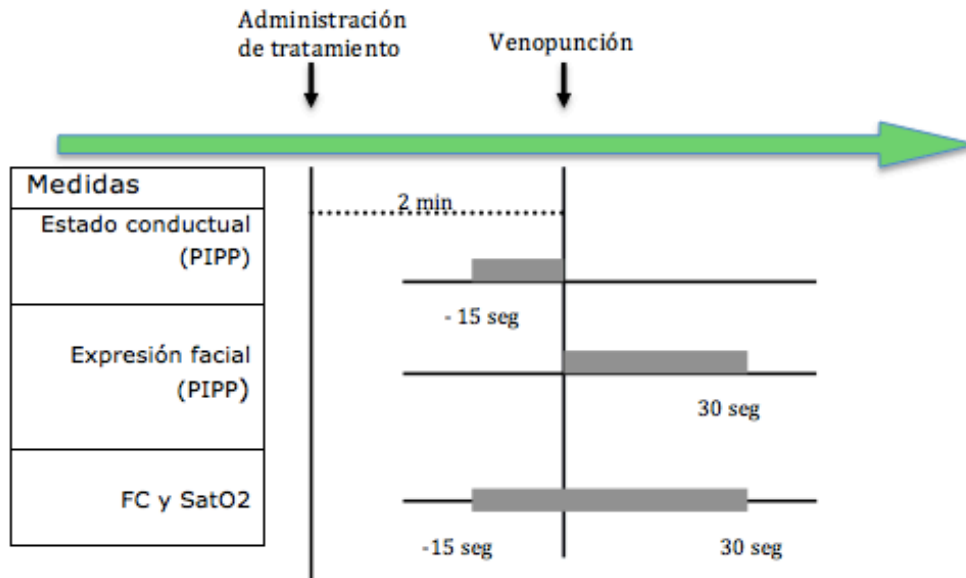
Se administró una sola dosis, dos minutos previos a la venopunción, de leche materna extraída o sacarosa al 24% según la secuencia que corresponda y posteriormente se procedió a la venopunción por la enfermera asistencial responsable del niño.

La venopunción se realizó para extracción sanguínea o para canalización de acceso venoso (vía venosa periférica o epicutáneo). La venopunción se

realizó por las indicaciones terapéuticas que precise el neonato, en ningún caso por la realización de este estudio.

Durante la venopunción y tras la misma, el dolor fue monitorizado por una enfermera experta en cuidados neonatales y entrenada en la escala PIPP.

Figura 15. Línea de la intervención



Fuente: elaboración propia

Tras la inclusión del neonato en el estudio, se colocó un dispositivo de identificación (pegatina) en un lugar visible (en historia o incubadora del neonato según organización de hospitales), donde constaba el ID del sujeto, que permitía identificar que este individuo formaba parte del estudio, y para que en la siguiente venopunción y tras el oportuno periodo de lavado (2 horas) pudiera ser incluido en el periodo dos.

A su vez, se elaboró un listado de control de pacientes (LCP) para optimizar y garantizar el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio (Anexo IV: listado de control de pacientes).

Las dosis administradas en los dos grupos según la bibliografía consultada fueron (35):

Cuadro 7. Volumen de dosis según Edad Gestacional Corregida (EGc)

EGc	Dosis
< 27 semanas	0.1ml
27- 31 ⁺⁶ semanas	0.25 ml
32- 37 semanas	0.5 ml

Fuente: Anand KJ, Bergqvist L, Whit R, Carbajal R. Acute Pain Management in Newborn Infants. Pain: Clinical Updates december 2011;19(6).

La sacarosa era elaborada por las enfermeras de la Unidad, siguiendo el procedimiento de preparación de sacarosa 24% (30 ml de agua bidestilada más un sobre de azúcar de mesa de 8gr) o bien en aquellos hospitales que lo tenían procedimentado, la sacarosa era dispensada por el servicio de farmacia manteniendo siempre la misma concentración de 24%.

La LME se obtenía bien, de aquella disponible en la nevera de almacenamiento y conservación de leche materna en la Unidad de Neonatología y que correspondiera al sujeto, la cual se calentaba en el calienta-biberones la dosis necesaria. O bien si no hubiera, se solicitaba a la madre se extrajera directamente en ese mismo momento, ya fuera con extracción manual o con ayuda de sacaleches eléctrico disponibles en la Unidad.

8. Recogida de datos

8.1. Variables

Las variables que se monitorizaron en el estudio fueron, variables sociodemográficas, clínicas, relacionadas con la venopunción y relacionadas con la evaluación del dolor.

Variables sociodemográficas, cuya fuente fue la historia clínica del paciente

- Fecha del estudio
- Periodo del estudio, periodo 1 (1er tratamiento) o periodo 2 (2º tratamiento)
- Secuencia asignada al sujeto, será AB ó BA según la aleatorización realizada.
- Fecha de nacimiento del paciente
- Sexo: hombre o mujer.
- Edad gestacional al nacer, las unidades de medida serán semanas + días.
- Edad gestacional corregida en el momento del estudio, cuando se realiza la venopunción, las unidades de medida serán semanas + días
- Tiempo de lavado, periodo de tiempo desde el periodo 1 al periodo 2, medido en días. Esta es una variable creada ad hoc, calculada a través de la diferencia de la fecha del periodo 2 y fecha periodo 1.

Variables clínicas, cuya fuente fue la historia clínica del paciente y/o la observación directa al paciente.

- **Ápgar:** el Test de Apgar es una escala en la que se evalúa el estado del niño al nacer y la adaptación a la vida extrauterina. Se valoran cinco parámetros: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tono muscular, respuesta a estímulo y coloración, que se puntuán de 0 a 2. Si la puntuación es menor de 7 a los 5 minutos, precisará asistencia médica. El neonatólogo lo realiza:
 - o Al minuto de vida: evalúa el estado del niño y posible sufrimiento fetal. Tiene valor diagnóstico.
 - o A los cinco minutos: evalúa el nivel de adaptabilidad a la vida extrauterina al medio ambiente y su capacidad de recuperación. Tiene valor pronóstico
- **Tipo de parto**, tomando tres categorías posibles:
 - o Parto eutócico: parto que se desarrolla según la normalidad, por los canales fisiológicos del parto natural.
 - o Parto instrumental: parto que precisa técnicas terapéuticas, como fórceps, vacuum o ventosa.
 - o Cesárea: parto que precisa incisión quirúrgica en abdomen y en el útero para la extracción del neonato. Sus indicaciones han de estar restringidas a patología materna y/o fetal.
- **Patología en el momento del estudio del neonato**
- **Peso actual en el momento del estudio**, se medirá en gramos

- Tipo de alimentación, tomando las siguientes categorías:
 - o Por boca
 - o Por sonda nasogátrica (SNG) o nasogátrica (SOG),
 - o Mixta: realizan las tomas por boca completando por SNG/SOG.
 - o Otras, se ha de especificar
- Tiempo transcurrido desde finalización de la última toma hasta el momento del estudio, se mide en minutos.
- Necesidad de analgesia pautada, en las últimas 12 horas previas al estudio. En el caso afirmativo se mide:
 - o Fármaco, se detalla el principio activo
 - o Via de administración: toma las categorías, oral o intravenosa
 - o Dosis, se expresa en la unidad de medida mg/kg
 - o Tiempo desde la última dosis desde que ha finalizado la administración del fármaco, se mide en minutos.
- Necesidad de oxígeno suplementario, si en el momento del estudio el prematuro precisa oxígeno suplementario. En el caso afirmativo se mide:
 - o Modalidad de soporte: gafas nasales (GN), ventilación no invasiva presión positiva continua (CPAP nasal)
 - o FiO₂, expresada en proporción
- Frecuencia cardiaca basal, medida en latidos por minutos (lpm)
- Saturación de Oxígeno periférica basal

Variables relacionadas con la venopunción,

- Motivo de la venopunción, tomando las siguientes categorías:
 - o Extracción analítica
 - o Canalización de acceso venoso:
 - vía venosa periférica
 - epicutáneo: catéter venoso central de acceso periférico
- Zona corporal, localización de la venopunción
- Duración de la venopunción, medida desde el inicio del pinchazo hasta que se coloca los apósitos de fijación.
- Grosor del catéter, este toma distintas categorías: 20G, 21G, 23G,24G,26G.
- Intentos, válidos hasta 3 intentos
- Medidas no farmacológicas que acompañan durante la venopunción, durante el procedimiento siempre y cuando sea posible, se realiza contención y succión no nutritiva. Se seleccionará alguna de estas categorías:
 - o Succión no nutritiva (SNN)
 - o Contención
 - o SNN + contención
 - o No son posibles
- Años de experiencia de la enfermera que realiza el procedimiento, medidas en años.
- Eventos adversos / incidencias, ya sea durante la administración del tratamiento o durante la realización del procedimiento.

VARIABLES RELACIONADAS CON EVALUACIÓN DE DOLOR

- Escala PIPP: puntuación total y por indicadores o subescalas.

La variable resultado, dolor, se medirá a través de la escala validada Premature Infant Pain Profile (PIPP). La PIPP es una escala de medida multidimensional desarrollada por Stevens B en el 1996 (67), para la valoración del dolor en neonatos a término y pretérminos durante procedimientos dolorosos.

Consta de tres grupos de indicadores, con un total de 7 ítems: 2 conductuales, 2 fisiológicos y 3 conductuales-expresión facial.

Cuadro 8. Premature Infant Pain Profile (PIPP)

Indicador		0	1	2	3
Edad Gestacional		≥ 36 sem	32-35 ⁺⁶ sem	28-31 ⁺⁶ sem	< 28 sem
Observar 15 seg.	Estado conductual	Activo/desperto, ojos abiertos, movimientos faciales.	Tranquilo, desperto, ojos abiertos, sin movimientos faciales	Activo/dormido, ojos cerrados, movimientos faciales	Tranquilo/dormido, ojos cerrados, sin movimientos faciales
*REC basal FC y SatO₂					
Observar durante 30 seg.	FC máx.	↑ 0 - 4 lpm	↑ 5 - 14 lpm	↑ 15 - 24 lpm	↑ > 25 lpm
	SatO₂ min.	↓ 0- 2,4 %	↓ 2,5% - 4,9%	↓ 5 - 7,4 %	↓ > 7,5 %
	Arruga la Frente	No 0- 2.9 seg	Mínimamente 3 - 11.9 seg	Moderado 12 - 21 seg	Máximo > 21 seg
Observar durante 30 seg.	Aprieta los ojos	No 0- 2.9 seg	Mínimamente 3 - 11.9 seg	Moderado 12 - 21 seg	Máximo > 21 seg
	Contracción nasolabial	No 0- 2.9 seg	Mínimamente 3 - 11.9 seg	Moderado 12 - 21 seg	Máximo > 21 seg

Fuente: Elaboración propia, traducción de Stevens B, 1996.

Cada indicador puede tomar 4 valores en una escala de 0 a 3, que posteriormente se suman para una puntuación global. El rango de la puntuación va desde 0 (no existencia de dolor o la presencia de un dolor mínimo) a 21 (máximo dolor) en pretérminos.

La evaluación e interpretación de la misma es:

- Puntuación menor de 6 : dolor mínimo o ausente
- Entre 6-12: dolor leve
- Puntuación mayor de 12 : dolor moderado o severo

Tanto la validez, como la fiabilidad de esta escala han sido estudiada y comprobada en diversos estudios (62,67,75,139,140). Respecto a la consistencia interna de PIPP, el coeficiente α - cronbach para los ítem individuales de estado de conducta fueron de 0.76 a 0.59. La estandarización para los 6 ítems (excluyendo edad gestacional) fue de $\alpha = 0.71$ (62,67,139).

La validez del constructo de la puntuación PIPP para diferenciar los eventos dolor, de no dolor y de eventos basales es buena ($F=48$; $P=.0001$), con unos coeficientes de interobservador de $r=0.93$ a 0.96 , mientras que los coeficientes intraobservador de eventos individuales fueron $r=0.94$ a 0.98 (50,106,107) .

Al no encontrar en la actualidad un *gold estándar* en la medición del dolor neonatal, la validez de PIPP es buena comparándola con otras escalas. Se evidencia una moderada correlación (CCI 0.61) con la escala CRIES tras 24h postoperatorio y una alta correlación durante eventos muy dolorosos($r= 0.81-0.83$) con la Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (50,106,107) .

- Puntuación PIPP-revisada (puntuación): se calcula esta variable ad hoc, con los datos de la puntuación de PIPP.

Una de las limitaciones descritas de la escala PIPP es que si el neonato es un RNEPT y está tranquilo y dormido, obtiene una puntuación de 6 que contabiliza como dolor, aunque tenga respuestas fisiológicas y/o faciales con una puntuación de 0, obteniendo falsos positivos de dolor. Esto responde a que en algunos neonatos existen falta de respuesta a un estímulo doloroso, dando una puntuación de 0 en los indicadores fisiológicos o faciales de la PIPP.

Además debido a las limitaciones de aplicabilidad clínica de la PIPP descritas (62), sus autores la revisaron y modificaron, publicando la escala Premature Infant Pain Profile Revised (PIPP-R).

La validación inicial de la PIPP-R (68) se llevó a cabo a través de dos ensayos clínico cruzados, en uno se calculó y comparó las puntuaciones de PIPP y PIPP-R en RNEPT al someterse a un evento doloroso (punción con lanceta) y a uno no doloroso (cambio de pañal), y en el otro ECA se calculó y comparó las puntuaciones de PIPP y PIPP-R en 85 neonatos de distintas edades gestacionales (de 25-41 semanas) para determinar la eficacia de distintas medidas no farmacológicas (1. sacarosa, 2. SNN + sacarosa, 3. contención + SNN + sacarosa) durante para el alivio del dolor durante la punción del talón. En ambos estudios la PIPP-R fue realizada por dos investigadores independientes y previamente entrenados.

La PIPP-R incluye las siguientes modificaciones:

- La escala se divide en dos puntuaciones, una puntuación subtotal referida a la variación de los signos fisiológicos (FC y SatO₂) y a los de expresión facial y una puntuación total, siendo esta la suma de la subtotal más la puntuación de los signos conductuales (EG y estado conductual basal). Si la puntuación subtotal es igual a 0, no se continuará puntuando y se establece que el neonato no tiene dolor. Sin embargo, si la puntuación subtotal es mayor a 0 se continuará evaluando los signos conductuales.
- Signos fisiológicos: si el neonato requiere aumentar el oxígeno administrado, antes o durante el procedimiento, se puntuará con 3 puntos en el ítem descenso de SatO₂.

Cuadro 9. Escala Premature Infant Pain Profile Revisada

		Puntuación			
		0	1	2	3
Observar durante 30 segundos después del procedimiento	Aumento en la FC (rpm) FC basal_____	0-4	5-14	15-24	> 24
	Descenso en la SatO ₂ (%) SatO ₂ _____	0-2	3-5	6-8	> 8 o aumento O ₂
	Arruga la frente (segundos)	Ninguno o < 3seg	<i>Mínimo</i> 3-10 <i>seg</i>	Moderado 11 - 20 seg	Máximo > 20 seg
	Aprieta los ojos (segundos)	Ninguno o < 3seg	<i>Mínimo</i> 3-10 <i>seg</i>	Moderado 11 - 20 seg	Máximo > 20 seg
	Contracción nasolabial (segundos)	Ninguno o < 3seg	<i>Mínimo</i> 3-10 <i>seg</i>	Moderado 11 - 20 seg	Máximo > 20 seg
Puntuación Subtotal					
	Edad gestacional (seman + días)	> 36	32-35 ⁺⁶	28-31 ⁺⁶	< 28
	Estado conductual basal	Activo y despierto	<i>Tranquilo</i> y <i>despierto</i>	<i>Activo y</i> <i>dormido</i>	<i>Tranquilo y</i> <i>dormido</i>
Puntuación Total					

Fuente: Elaboración propia, traducción de Stevens B, 2014

En los estudios que la validan, muestran una alta correlación entre la PIPP y la PIPP-R tanto en procedimientos no dolorosos ($R^2=0.91$, $P<0.0001$) como en los dolorosos ($R^2=0.98$, $P<0.0001$). Al comparar las puntuaciones de dolor entre procedimientos dolorosos y no dolorosos, las puntuaciones PIPP-R fueron significativamente menores en el no dolorosa (8,3 [DE 2,9]) en comparación con el dolor (9,9 [DE 3,1]; $t_{95} = 4,51$, $P = 0,036$) . Es decir, parece que mide realmente dolor (68,141) .

Las puntuaciones medias de la aplicabilidad es de 3,5-3,7 (mediana de 4 sobre 5,). Indicaron que el PIPP-R era fácil de usar, pero sugirieron aclaraciones adicionales para el uso de la medida y calcular la puntuación total (68).

- Duración del llanto mediante un cronómetro, contabilizada desde que se inicia la venopunción hasta que finaliza de llorar o hasta que se finaliza la técnica (fijación del acceso). Medido en segundos.
- Proporción del tiempo que lloran. Variable calcula ad hoc, a través de la razón duración del llanto dividido entre duración de la venopunción (en segundos).

8.2. Variables e instrumentos de medida

Para la recogida de la información se diseñó y elaboró un cuaderno de recogida de datos en formato papel (Anexo V: Cuaderno de recogida de datos)

9. Análisis de datos

Para realizar el tratamiento estadístico de los datos se ha utilizado el paquete estadístico IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) v21.0 y STATA® (Data Analysis and Statistical Software) v11.1.

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos diseñada ad hoc en SPSS.

9.1. El plan de análisis

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó mediante medias y desviación estándar (DS) o medianas y rango intercuartílico [RIQ] si la muestra no sigue una distribución normal. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias y porcentajes.

Además se realizó segmentado por tratamiento, control activo o tratamiento nuevo, y segmentado por hospitales.

El análisis bivalente

Previamente al análisis se examinó la homogeneidad de los grupos, tratamiento nuevo(LME) y control activo (sacarosa), mediante el contraste de hipótesis entre las variables características de cada grupo (sexo, peso, edad gestacional al nacer, edad gestacional en el momento de la venopunción, apgar al nacer). Se realizó también entre los diferentes hospitales.

Se realizó un análisis de igualdad y tras su comprobación se realiza si precisa un análisis de no inferioridad. El contraste de hipótesis se realizó con Test de McNemar en muestras pareadas de variables cualitativas. Para

las cuantitativas, se utilizó t- Student para muestras pareadas, o Wilcoxon si la variable no seguía una distribución normal. Se realizó ANOVA o Kruskal-Wallis si la variable no seguía una distribución normal, y si se encuentran diferencias estadísticamente significativas su continúa con los contrastes post hoc Bonferroni o comparaciones penalizadas con U-Mann-Whitney si no es normal. Se utilizó rho spearman para las correlaciones entre variable cuantitativas.

Para los contrastes con variables cuantitativas, comparación de medias, se comprobó previamente la normalidad de las variables a través del test Kolmogorov- Smirnov y la homogeneidad de las varianzas a través del test de Levene.

Se realizó un análisis por intención de tratar (NNT), categorizando la variable independiente en los valores que toma según la interpretación de autor, es decir a los valores de PIPP total mayor o igual a 6 se considera dolor.

La concordancia entre la escala PIPP y la PIPP-R se realizó a través de la interpretación gráfica de la diferencia de puntuaciones con el método de Bland y Altman. Utilizando las variables categorizadas de PIPP y PIPP-R se realizó concordancia con el índice de kappa.

Análisis multivariante

Se realizaron dos modelos explicativos con regresión lineal paso a paso (*stepwise*) en función de un nivel de significación de 0.1. Se realizó un modelo para cuando de ha administrado leche materna extraída y otro para puntuación de dolor cuando de administra sacarosa. El modelo explicativo

de regresión lineal tiene como objetivo estimar la relación de una o más variables independientes con la variable dependiente, dolor, teniendo en cuenta el posible efecto de otras variables independientes.

En ambos modelos, se realizó inicialmente un análisis bivariante con regresión lineal simple para analizar la relación de variables independientes con la variable dependiente, dolor.

Los criterios para seleccionar aquellas variables a introducir en el modelo de regresión lineal multivariante serán:

- aquellas variables que resultaron estadísticamente significativas en las comparaciones bivariantes realizadas previamente.
- aquellas variables que se consideren especialmente relevantes por indicación de estudios previos o por juicio clínico, como por ejemplo la edad gestacional o sexo, si se sospecha que a pesar de no haber resultado estadísticamente significativas en el bivariante, podrían modificar o intervenir en los resultados.

Debido al diseño emparejado del estudio, tan solo es pertinente comprobar las condiciones de aplicación del modelo MICO, multicolinealidad.

La significación estadística establecida fue $p < 0.05$.

10. Consideraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Gregorio Marañón y de todos los hospitales participantes (Anexo VI: Dictámenes de CEIC). Previamente a la realización del estudio se informó y se pidió el consentimiento a los padres/tutores de los neonatos que podían participar en el estudio (Anexo VII: Hoja informativa a padres y consentimiento informado).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 (142), de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Asimismo, de acuerdo a la legislación vigente Ley 14/2007 de Investigación biomédica (143), los datos han sido tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle al sujeto con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tiene acceso a los datos personales. El nombre e iniciales del participante no aparece en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento fue guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos.

Previo al inicio del estudio, se informó al personal del enfermería de la Unidad solicitando su colaboración (Anexo VIII: Hoja informativa al personal del enfermería).

La técnica a realizar, la venopunción, era una técnica que necesitaba el neonato por los fines terapéuticos y/o de cuidados específicos, no influenciada por la realización de dicho estudio.

Se diseñó un ensayo clínico de no inferioridad por los siguientes motivos, tal como muestra la literatura consultada:

- 1) Existe un tratamiento útil, la sacarosa para abordar el problema del dolor, establecido a través de ensayos controlados con placebo (96).
- 2) El efecto de este tratamiento es "constante", es decir, de haber diferentes ensayos, ha mantenido en ellos una tendencia similar y a su vez no existen motivos para considerar que se ha modificado por la introducción de otras terapéuticas.
- 3) El nuevo tratamiento a comparar, leche materna extraída tiene ventaja en términos de biodisponibilidad, seguridad, barato, armonía con estrategias y certificaciones IHAN y aspectos psicosociales, como es el sentimiento que genera en la madre al producir ella una analgesico, y ser un participante activo en la reducción de dolor de su bebé.

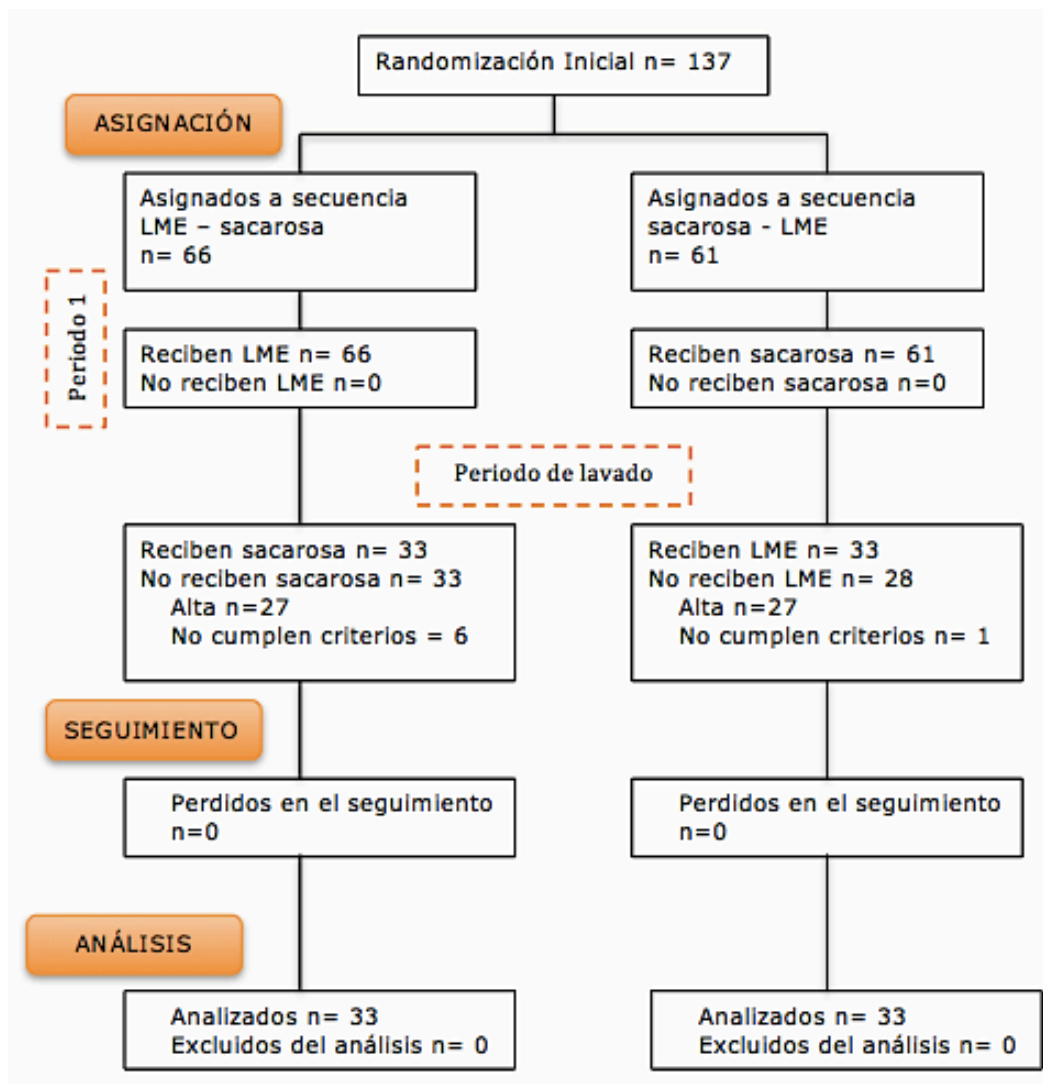
RESULTADOS

RESULTADOS

1. Flujo de Participantes

La muestra final consta de 66 pares de pretérminos que reciben las dos medidas no farmacológicas, es decir obtenemos 132 medidas repetidas de dolor (puntuación PIPP), los cuales se han conseguido de los distintos hospitales participantes en el estudio. Como perdidos, es decir, aquellos neonatos que sólo han recibido una intervención se obtuvieron 61 prematuros.

Figura 16. Flujo de Participantes



Fuente: elaboración propia

La muestra obtenida según hospitales se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Muestra por hospitales participantes en el estudio

HOSPITAL	Completos		Perdidos	
	n	%	n	%
Hospital Universitario La Paz	25	37,88	16	26,23
Hospital Universitario Puerta de Hierro - Majadahonda	4	6,06	9	14,75
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	20	30,30	21	34,42
Hospital Universitario Severo Ochoa	12	18,18	2	3,28
Hospital Universitario de Getafe	5	7,56	13	21,31
TOTAL	66	100	61	100

Análisis de pacientes perdidos

Tabla 2. Análisis de perdidos

Variables sociodemográficas	Completos	Perdidos	p valor
Sexo, mujer %(n)	47%(31)	54,1%(33)	0,422
EG al nacer, media (DS), semanas	31+2 (2,99)	31 (3,29)	0,230
Apgar al 1', media (DS)	7,09(1,94)	7,44 (1,57)	0,138
Apgar al 5', media (DS)	8,55 (1,29)	8,68 (1,05)	0,108
Tipo de parto, %(n)			
- Cesarea	72,7%(48)	60,7%(37)	0,141
- Eutócico	22,7% (15)	37,7% (23)	
Secuencia			
- AB	50% (33)	54,1% (33)	0,644
- BA	50% (33)	45,9% (28)	

2. Reclutamiento

El periodo de reclutamiento de pacientes fue de Noviembre del 2013 a Junio 2014.

3. Análisis descriptivo: Características sociodemográficas y clínicas

Variables sociodemográficas

- Sexo: el 53% (35) son niños, y el 47%(31) son niñas.
- Edad gestacional al nacer: la media de la edad gestacional al nacer es de 31^{+1} (2,99) semanas de EG. Con un mínimo de 25^{+1} semanas y máxima de 35^{+6} semanas de edad gestacional al nacer
Siendo el 16,7%(11) menores de 28 semanas de edad gestacional, el 37,9%(25) de 28 a 31^{+6} y el 45,5%(30) mayores de 32 semanas de edad gestacional.
- El tiempo de lavado entre le periodo 1 y el 2 tiene una mediana de 3,5 [1-13,25] días.

Variables clínicas

- Ápgar al nacer al minuto, la media de puntuación fue de 7,09 (1,94). Con una puntuación mínima de 1 y máxima de 10. Precisaron reanimación o vigilancia al nacer, es decir, con una puntuación de 7 o menor el 50%(33) de la muestra.
A los cinco minutos, la media de la puntuación del ápgar fue de 8,55 (1,29). El 16,7% (11) obtuvieron una puntuación menor o igual a 7.

- Tipo de parto: el 72,7%(48) nacieron por cesárea, el 22,7%(15) fue parto eutócico, y el 4,5%(3) fue un parto instrumental.
- Patología:

Tabla 3. Descripción de patologías

	% (n)
Broncodisplasia	4,5 (3)
Ductus Arterioso Persistente	15,2(10)
Síndrome de distrés respiratorio	39,4(26)
Sepsis	6,1(4)
Cardiopatía	4,5(3)
Crecimiento Intrauterino retardado	9,1(6)
Retinopatía del prematuro	4,5 (3)
Ictericia	36,4(24)
Leucomalacia periventricular	4.5(3)
Hemorragia intraventricular (\leq grado II)	3(2)

- No se observó ninguna incidencia o evento adverso en ninguno de los dos grupos.

La descripción de las variables según el tratamiento que han recibido se describe en la tabla 4:

Tabla 4. Variable Sociodemográficas y Clínicas (n=66)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
EG en el momento del estudio, media (DS), semanas ⁺ días	33 ⁺³ (2,28)	33 ⁺³ (2)	0,94
Días de vida, mediana [RIQ]	10 [4-22,75]	9 [4,75-22]	0,94
Dosis tratamiento, media (DS), mililitros.	0,44 (0,1)	0,44 (0,1)	0,53
Peso, media (DS), gramos	1619 (454)	1611 (432)	0,82
Alimentación, %(n)			
- SNG/SOG	40,9%(27)	40,9%(27)	0,63
- Boca	34,8%(23)	34,8%(23)	
- Ambos	24,2%(16)	24,2%(16)	
Tiempo desde última toma, media (DS), minutos	143 (53,5)	140 (59,2)	0,56
Analgesia Sí, %(n)	3%(2)	6,1% (4)	0,62
Oxígeno Sí, %(n)	25,8%(17)	30,3%(20)	0,58
FC basal, media (SD), lpm	153,83 (15,18)	153,42 (16,75)	0,62
SatO2, media (SD), %	96,26 (3,15)	96,88 (2,79)	0,20

Tabla 5. Variables relacionadas con la venopunción (n=66)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
Motivo, % (n)			
- extracción sanguínea	69,7% (46)	69,7% (46)	0,528
- canalización VVP	25,8% (17)	28,8%(19)	
- canalización de epicutáneo	4,5%(3)	1,5%(1)	
Lugar de venopunción, % (n)			
- mano	56,1 % (37)	47%(31)	0,304
- antebrazo	1,5% (1)	3% (2)	
- flexura	12,1% (8)	21,2%(14)	
- pie	4,5 % (3)	10,6 % (7)	
- cabeza	18,2 % (12)	10,6% (7)	
- perdidos	7,6%(5)	7,6% (5)	
Calibre del catéter, %(n)			
- 20 G	27,3% (18)	25,8% (17)	0,126
- 21 G	21,2% (14)	22,7%(15)	
- 23 G	16,7% (11)	13,6 % (9)	
- 24 G	9,1% (6)	13,6% (9)	
- 26 G	25,8% (17)	22,7% (15)	
Duración venopunción, mediana [RIQ], minutos	4[2- 6,25]	4 [2-6]	0,38
Intentos, % (n)			
- Primero	77,3%(51)	75,8%(50)	0,68
- Segundo	18,2%(12)	15,2%(10)	
- Tercero	4,5%(3)	9,1%(6)	
Experiencia de la enfermera que venopunciona, mediana [RI], años	8[7-20]	10[7-19,5]	0,86
Medidas no farmacológicas durante la venopunción, %(n)			
- Contención	6,1(4)	9,1%(6)	0,521
- SNN	1,5%(1)	4,5%(3)	
- Contención + SNN	84,8% (56)	81,8%(54)	
- ninguna	7,6%(5)	4,5%(3)	

3.1. Análisis descriptivo según hospitales incluidos en el estudio

⇒ Hospital Universitario Gregorio Marañón

En el Hospital Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) se reclutaron 20 sujetos de estudio. Los cuales se realiza a continuación un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la venopunción.

Variables sociodemográficas

- Sexo: el 65% (13) son niños, y el 35%(7) son niñas.
- Edad gestacional al nacer: la media de la edad gestacional al nacer es de 29^{+3} (2,55) semanas de EG.
- El tiempo de lavado entre le periodo 1 y el 2 tiene una mediana de 5 [2-15,5] días.

Variables clínicas

- Ápgar al nacer al minuto, la media de puntuación fue de 5,75 (1,68). A los cinco minutos la media de la puntuación del ápgar fue de 7,65 (1,42).
- Tipo de parto: la mayoría, el 70%(14) nacieron por cesárea y el 30%(6) fue parto eutócico.

- Patología:

Tabla 6. Descripción de patologías en HGUGM

	% (n)
Broncodisplasia	10 (2)
Ductus Arterioso Persistente	20 (4)
Síndrome de distrés respiratorio	60 (12)
Sepsis	15 (3)
CIR	5 (1)
Retinopatía del prematuro	5 (1)
Ictericia	40 (8)
Leucomalacia periventricular	15 (3)
Hemorragia intraventricular (\leq grado II)	10 (2)

La descripción de las variables según el tratamiento que han recibido se describe en la tabla 7 :

Tabla 7. Variable Sociodemográficas y Clínicas HGUGM (n=20)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
EG en el momento del estudio, media (DS), semanas ⁺ días	33 ⁺² (2,09)	33 ⁺² (1,68)	0,78
Días de vida, mediana [RIQ]	20 [9,75-28]	18 [9,5-39]	0,78
Dosis tratamiento, media (DS), mililitros.	0,44 (0,1)	0,46 (0,09)	0,33
Peso, media (DS), gramos	1572 (395)	1602 (425)	0,68
Alimentación, %(n)			
- SNG/SOG	55%(11)	40,9%(27)	0,25
- Boca	20%(4)	34,8%(23)	
- Ambos	25%(5)	24,2%(16)	
Tiempo desde última toma, media (DS), minutos	109 (62)	114 (79)	0,81
Analgesia Sí, %(n)	-	5% (1)	-
Oxígeno Sí, %(n)	40%(8)	60%(12)	0,21
FC basal, media (SD), lpm	159 (13)	161 (17)	0,97
SatO2, media (SD), %	95 (4)	97 (3)	0,14

Tabla 8. Variables relacionadas con la venopunción en el HGUGM (n=20)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
Motivo, % (n)			
- extracción sanguínea	45% (9)	40% (8)	1
- canalización VVP	55% (11)	60% (12)	
- canalización de epicutáneo	-	-	
Lugar de venopunción, % (n)			
- mano	45%(9)	25%(5)	0,50
- antebrazo	5%(1)	10%(2)	
- flexura	10%(2)	25%(5)	
- pie	10%(2)	20%(4)	
- cabeza	25%(5)	15%(3)	
- perdidos	5%(1)	5%(1)	
Calibre del catéter, %(n)			
- 20 G	-	-	0,083
- 21 G	40%(21)	25%(5)	
- 23 G	5%(1)	5%(1)	
- 24 G	5%(1)	15%(3)	
- 26 G	50%(10)	55%(11)	
Intentos, % (n)			
- Primero	65%(13)	65%(13)	0,767
- Segundo	25%(5)	30%(6)	
- Tercero	10%(2)	5%(1)	
Experiencia de la enfermera que venopunciona, mediana [RI], años	7 [5-20]	6 [5-14,25]	0,33
Duración venopunción, mediana [RIQ], minutos	3[2-4]	3,5 [2,75-6,25]	0,55
Medidas no farmacológicas durante la venopunción, %(n)			
- Contención	-	15%(3)	-
- SNN	-	-	-
- Contención + SNN	85%(17)	85%(17)	-
- ninguna	15%(3)	-	-

➤ Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

En el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM) se reclutaron 4 sujetos de estudio. Se realiza a continuación un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la venopunción.

Variables sociodemográficas

- Sexo: el 50% (2) son niños, y el resto son niñas.
- Edad gestacional al nacer: la media de la edad gestacional al nacer es de 32^{+2} (1,46) semanas de EG.
- El tiempo de lavado entre le periodo 1 y el 2 tiene una mediana de 6 [0,25-19,25] días.

Variables clínicas

- Ápgar al nacer al minuto, la media de puntuación fue de 6,75 (2,06). A los cinco minutos la media de la puntuación del ápgar fue de 9,25 (0,5).
- Tipo de parto: el 75%(3) nacieron por cesárea y uno, el 25% fue parto eutócico.
- Patología:

Tabla 9. Descripción de patología en HUPHM

	% (n)
Síndrome de distrés respiratorio	75 (3)

La descripción de las variables según el tratamiento activo (LME) o control activo (sacarosa) que han recibido se describe en la tabla 10:

Tabla 10. Variable Sociodemográficas y Clínicas HUPHM (n=4)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
EG en el momento del estudio, media (DS), semanas ⁺ días	33 ⁺³ (2,11)	33 (2,06)	0,69
Días de vida, mediana [RIQ]	3 [1,25-19,75]	3[2,25-9,75]	0,69
Dosis tratamiento, media (DS), mililitros.	0,44 (0,1)	0,44 (0,1)	-
Peso, media (DS), gramos	1947 (280)	1816 (454)	0,49
Alimentación, %(n)			
- SNG/SOG	50%(2)	50%(2) 25%(1)	0,56
- Boca	25%(1)	25%(1)	
- Ambos	25%(1)	25%(1)	
Tiempo desde última toma, media (DS), minutos	180	176(7,5)	0,39
Analgesia Sí, %(n)	25%(1)	25%(1)	1
Oxígeno Sí, %(n)	25%(1)	25%(1)	1
FC basal, media (SD), lpm	160 (20)	150 (8)	0,42
SatO2, media (SD), %	97 (3)	99 (0,9)	0,39

Tabla 11. Variables relacionadas con la venopunción en el HUPHM (n=4)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
Motivo, % (n)			
- extracción sanguínea	75% (3)	50%(2)	
- canalización VVP	-	50%(2)	-
- canalización de epicutáneo	25%(1)	-	
Lugar de venopunción, % (n)			
- mano	50%(2)	25%(1)	
- antebrazo	-	-	1
- flexura	50%(2)	75%(3)	
- pie	-	-	
- cabeza	-	-	
- perdidos	-	-	
Calibre del catéter, %(n)			
- 20 G	-	-	
- 21 G	-	-	1
- 23 G	25%(1)	50%(2)	
- 24 G	75%(3)	50%(2)	
- 26 G	-	-	
Intentos, % (n)			
- Primero	50%(2)	100%(4)	-
- Segundo	50%(2)	-	
- Tercero	-	-	
Experiencia de la enfermera que venupunciona, mediana [RI], años	10	4,5[3,25-20]	0,42
Duración venopunción, mediana [RIQ], minutos	5[4--]	<i>perdidos</i>	-
Medidas no farmacológicas durante la venopunción, %(n)			
- Contención	25%(1)	-	-
- SNN	-	25%(1)	
- Contención + SNN	75%(3)	75%(3)	
- ninguna	-	-	

➤ Hospital Universitario de Getafe.

En el Hospital Universitario de Getafe (HUG) se captaron 5 sujetos de estudio. Se realiza a continuación un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la venopunción.

Variables sociodemográficas

- Sexo: el 40% (2) son niños, y el 60%(3) son niñas.
- Edad gestacional al nacer: la media de la edad gestacional al nacer es de 31+3 (4,63) semanas de EG.
- El tiempo de lavado entre le periodo 1 y el 2 tiene una mediana de 1 [1-7,5] días.

Variables clínicas

- Ápgar al nacer al minuto, la media de puntuación fue de 8,2 (2,49). A los cinco minutos la media de la puntuación del ápgar fue de 9,2 (1,3).
- Tipo de parto: el 40%(2) nacieron por cesárea, el 40%(2) fue parto eutócico, y en hubo un parto instrumental.
- Patología:

Tabla 12. Descripción de patología en H.Getafe

	% (n)
Broncodisplasia	20 (1)
Ductus Arterioso Persistente	20 (1)
Síndrome de distrés respiratorio	20 (1)
CIR	20 (1)
Retinopatía del prematuro	20 (1)
Ictericia	80 (4)

La descripción de las variables según el tratamiento activo (LME) o control activo (sacarosa) que han recibido se describe en la tabla 13:

Tabla 13. Variable Sociodemográficas y Clínicas HUG (n=5)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
EG en el momento del estudio, media (DS), semanas ⁺ días	33 ⁺¹ (3,21)	33 ⁺² (2,89)	0,75
Días de vida, mediana [RIQ]	6 [3-26]	7[3-27,5]	0,75
Dosis tratamiento, media (DS), mililitros.	0,45 (0,1)	0,40 (0,13)	0,37
Peso, media (DS), gramos	1652 (660)	1649 (670)	0,93
Alimentación, %(n)			
- SNG/SOG	40%(2)	40%(2) 60%(3)	1
- Boca	60%(3)	-	
- Ambos	-		
Tiempo desde última toma, media (DS), minutos	151(41)	138 (65)	0,70
Analgesia Sí, %(n)	-	-	1
Oxígeno Sí, %(n)	40%(2)	40%(2)	1
FC basal, media (SD), lpm	157 (15)	153(20)	0,81
SatO2, media (SD), %	96 (2)	97 (0,8)	0,23

Tabla 14. Variables relacionadas con la venopunción en el HUG (n=5)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
Motivo, % (n)			
- extracción sanguínea	100%(5)	80%(4)	
- canalización VVP	-	20%(1)	-
- canalización de epicutáneo	-	-	
Lugar de venopunción, % (n)			
- mano	60%(3)	60%(3)	
- antebrazo	-	-	
- flexura	40%(2)	20%(1)	-
- pie	-	20%(1)	
- cabeza	-	-	
- perdidos	-	-	
Calibre del catéter, %(n)			
- 20 G	-	-	
- 21 G	20%(1)	60%(3)	-
- 23 G	20%(1)	-	
- 24 G	20%(1)	-	
- 26 G	40%(2)	40%(2)	
Intentos, % (n)			
- Primero	80%(4)	100%(5)	-
- Segundo	20%(1)	-	
- Tercero	-	-	
Experiencia de la enfermera que venupuncia, media (DS), años	16 (5,2)	13,80 (5,54)	0,76
Duración venopunción, mediana [RIQ], minutos	3[1--]	2[1-2,75]	0,28
Medidas no farmacológicas durante la venopunción, %(n)			
- Contención	20%(1)	20%(1)	-
- SNN	20%(1)	20%(1)	
- Contención + SNN	60%(3)	60%(3)	
- ninguna	-	-	

➤ Hospital Universitario Severo Ochoa.

En el Hospital Universitario Severo Ochoa (HUSO) se obtubieron 12 sujetos de estudio. Se realiza a continuación un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la venopunción.

Variables sociodemográficas

- Sexo: el 41,7% (5) son niños, y el 58,3%(7) niñas.
- Edad gestacional al nacer: la media de la edad gestacional al nacer es de 29⁺⁴ (2,57) semanas de EG.
- El tiempo de lavado entre le periodo 1 y el 2 tiene una mediana de 6 [3,25-17,5] días.

Variables clínicas

- Ápgar al nacer al minuto, la media de puntuación fue de 7,83 (2,20). A los cinco minutos la media de la puntuación del ápgar fue de 9,17 (1,19).
- Tipo de parto: el 83,3%(10) nacieron por cesárea, el 16,7%(2) fue parto eutócico.
- Patología:

Tabla 15. Descripción de patologías en HUSO

	% (n)
Ductus Arterioso Persistente	41,7 (5)
Síndrome de distrés respiratorio	50 (6)
Sepsis	8,3(1)
Cardiopatía	25 (3)
CIR	8,3 (1)
Retinopatía del prematuro	8,3 (1)

La descripción de las variables según el tratamiento, activo (LME) o control activo (sacarosa) que han recibido se describe en la tabla 16:

Tabla 16. Variable Sociodemográficas y Clínicas HUSO (n=12)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
EG en el momento del estudio, media (DS), semanas ⁺ días	31 ⁺¹ (2,95)	32 (2,6)	0,25
Días de vida, mediana [RIQ]	11 [4,25-18,75]	19,5 [3,75-28]	0,25
Dosis tratamiento, media (DS), mililitros.	0,33 (0,12)	0,35 (0,13)	0,58
Peso, media (DS), gramos	1208 (489)	1342 (440)	0,35
Alimentación, %(n)			
- SNG/SOG	75%(9)	66,7%(8)	0, 57
- Boca	16,7%(2)	25%(3)	
- Ambos	8,3%(1)	8,3%(1)	
Tiempo desde última toma, media (DS), minutos	180(0)	174 (18,97)	0,34
Analgesia Sí, %(n)	8,3%(1)	16,7%(2)	1
Oxígeno Sí, %(n)	25%(3)	33,3%(4)	1
FC basal, media (SD), lpm	155 (8,6)	160 (13,82)	0,46
SatO2, media (SD), %	96 (3,4)	96 (3,84)	0,66

Tabla 17. Variables relacionadas con la venopunción en el HUSO (n=12)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
Motivo, % (n)			
- extracción sanguínea	75%(9)	91,7%(11)	
- canalización VVP	8,3%(1)	-	-
- canalización de epicutáneo	16,7%(2)	8,3%(1)	
Lugar de venopunción, % (n)			
- mano	25%(3)	41,7%(5)	
- antebrazo	-	-	-
- flexura	-	-	
- pie	-	8,3%(1)	
- cabeza	58,3%(7)	33,3%(4)	
- perdidos	16,7%(2)	16,7%(2)	
Calibre del catéter, %(n)			
- 20 G	-	-	
- 21 G	33,3%(4)	41,7%(5)	
- 23 G	66,7%(8)	50%(6)	0,5
- 24 G	-	-	
- 26 G	-	-	
- no consta	-	8,3%(1)	
Intentos, % (n)			
- Primero	91,7%(11)	66,7%(8)	-
- Segundo	-	16,7%(2)	
- Tercero	8,3%%(1)	16,7%(2)	
Experiencia de la enfermera que venupunciona, media (DS), años	16 (7,53)	17(7,42)	0,57
Duración venopunción, mediana [RIQ], minutos	7[5-20]	5 [5-9]	0,41
Medidas no farmacológicas durante la venopunción, %(n)			
- Contención	16,7%(2)	8,3%(1)	-
- SNN	-	8,3%(1)	
- Contención + SNN	66,7%(8)	58,3%(7)	
- ninguna	16,7%(2)	25%(3)	

➤ Hospital Universitario La Paz.

En el Hospital Universitario La Paz (HULP) se obtubieron 25 sujetos de estudio. Se realiza a continuación un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la venopunción.

Variables sociodemográficas

- Sexo: el 52% (13) son niños, y el 48%(12) niñas.
- Edad gestacional al nacer: la media de la edad gestacional al nacer es de 33^{+1} (2,02) semanas de EG.
- El tiempo de lavado entre le periodo 1 y el 2 tiene una mediana de 2 [1-8,5] días.

Variables clínicas

- Ápgar al nacer al minuto, la media de puntuación fue de 7,64 (1,35). A los cinco minutos la media de la puntuación del ápgar fue de 8,72 (0,93).
- Tipo de parto: el 76%(19) nacieron por cesárea, el 20%(5) fue parto eutócico y el 4%(1) fue parto instrumental.
- Patología:

Tabla 18. Descripción de patología en HULP

	% (n)
Síndrome de distrés respiratorio	16 (4)
CIR	12 (3)

La descripción de las variables según el tratamiento activo (LME) o control activo (sacarosa) que han recibido se describe en la tabla 19:

Tabla 19. Variable Sociodemográficas y Clínicas HULP (n=25)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
EG en el momento del estudio, media (DS), semanas ⁺ días	34 ⁺⁵ (1,14)	34 ⁺³ (1,29)	0,17
Días de vida, mediana [RIQ]	6 [3-17]	6[4-8]	0,17
Dosis tratamiento, media (DS), mililitros.	0,49 (0,05)	0,49 (0,05)	1
Peso, media (DS), gramos	1778 (344,93)	1707 (346,53)	0,11
Alimentación, %(n)			
- SNG/SOG	12%(3)	16%(4)	
- Boca	52%(13)	52%(13)	
- Ambos	36%(9)	32%(8)	
Tiempo desde última toma, media (DS), minutos	144(49,79)	144 (43,90)	0,86
Analgesia Sí, %(n)	-	-	-
Oxígeno Sí, %(n)	12%(3)	4%(1)	0,5
FC basal, media (SD), lpm	146 (16,34)	144 (14,17)	0,45
SatO2, media (SD), %	97 (2,15)	97 (2,27)	0,49

Tabla 20. Variables relacionadas con la venopunción en el HULP (n=25)

Variable	Tratamiento activo: LME	Control Activo: Sacarosa	p valor
Motivo, % (n)			
- extracción sanguínea	80%(20)	84%(21)	1
- canalización VVP	20%(5)	16%(4)	
- canalización de epicutáneo	-	-	
Lugar de venopunción, % (n)			
- mano	80%(20)	68%(17)	0,526
- antebrazo	-	-	
- flexura	8%(2)	20%(5)	
- pie	4%(1)	4%(1)	
- cabeza	-	-	
- perdidos	8%(2)	8%(2)	
Calibre del catéter, %(n)			
- 20 G	72%(18)	68%(17)	0,649
- 21 G	4%(1)	8%(2)	
- 23 G	-	-	
- 24 G	4%(1)	16%(4)	
- 26 G	20% (5)	8% (2)	
- no consta	-	-	
Intentos, % (n)			
- Primero	84%(21)	80%(20)	-
- Segundo	16%(4)	8%(2)	
- Tercero	-	12%(3)	
Experiencia de la enfermera que venupuncia, mediana[RIQ], años	8[7-11,5]	8 [7-18,5]	0,72
Duración venopunción, mediana [RIQ], minutos	3,5[2-6]	2[1-5,5]	0,76
Medidas no farmacológicas durante la venopunción, %(n)			
- Contención	-	4%(1)	-
- SNN	-	-	
- Contención + SNN	100%(25)	96%(24)	
- ninguna	-	-	

Los resultados de las variables clínicas características estratificados por hospitales se describen en la siguiente tabla:

Tabla 21. Comparación entre hospitales participantes

	H 1	H 2	H 3	H 4	H 5	p
Apgar 1, media (SD)	5,75 (1,68)	6,75 (2,06)	8,2 (2,49)	7,83 (2,21)	7,64 (1,35)	0,003
Apgar 5', media (SD)	7,65 (1,42)	9,25 (0,5)	9,2(1,3 0)	9,17 (1,19)	8,72 (0,94)	0,002
EG al nacer	29 ⁺³ (2,56)	32 ⁺² (1,46)	31 ⁺² (4,63)	29 ⁺⁴ (2,57)	33 ⁺¹ (2,02)	0,000

H1: Hospital HGUGM, H2: hospital HUPHM, H3: hospital HUGetafe, H4:HUSO, H5:hospital HULP

Tabla 22. Comparaciones post doc entre centros: Apgar al minuto

		p valor
HGUGM	HULP	0,007 *
	HUSO	0,019 *

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 23. Comparaciones post doc entre centros: Apgar a los cinco min.

		p valor
HGUGM	HULP	0,033 *
	HUSO	0,007 *

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 24. Comparaciones post doc entre centros: EG al nacer.

		p valor
HGUGM	HULP	<0,001 *
HUSO	HULP	0,001 *

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

4. Resultados principales variable resultado dolor

En relación a la variable resultado puntuación de dolor, medido con la escala cuantitativa continua PIPP, al realizar el análisis de igualdad entre la puntuación dolor observada en el grupo control activo (sacarosa) y el tratamiento nuevo (leche materna extraída), se encuentra una puntuación media de dolor en el grupo LME de 7,08 (3,50), y en el grupo sacarosa de 6,47 (3,21), se obtiene una $t = 1,167$ con una $p = 0,24$.

Tabla 25. Puntuación PIPP según grupo de tratamiento

	PIPP total, mediana [RIQ]
Sacarosa	6 [4-8,25]
LME	7[4-9]

Tabla 26. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos

Media	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	p
		Inferior	Superior		
,606	4,220	-,431	1,644	1,167	0,24

El número necesario a tratar se representa en la siguiente tabla de contingencia:

Tabla 27. NNT

	DOLOR	
	Sí	No
Tratamiento nuevo: LME	40	26
Control Activo: Sacarosa	36	30

$NNT = 1/RA = 1/4/66 = 16$ pretérminos.

Según el hospital de estudio

Tabla 28. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos, según centro de estudio

	PIPP total, mediana [RIQ]		p
	LME	Sacarosa	
HGUGM	6,50 [4,25-9,75]	7 [5,25-9,75]	0,48
HUPHM	4,5 [3,25-8,75]	8 [5,5-9]	0,27
HUG	10 [6-13]	11 [6,50 -11]	0,78
HUSO	9 [7-9]	5 [2,5 -5]	0,009
HULP	4 [4-8]	5 [4-7]	0,59

Tabla 29. Contraste de hipótesis puntuación PIPP. Datos HGUGM, HULP, HUG*

	PIPP total, mediana [RIQ]	p
LME	6 [4-9,25]	0,92
Sacarosa	6 [4-9]	

* Estos tres hospitales suponen el 75,76 % de la muestra

Según edad gestacional

Tabla 30. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos, según EG al nacer

	PIPP total, mediana [RIQ]		p
	LME	Sacarosa	
< 28 semanas EG	9 [9-14]	5[4-7]	0,009*
28-31 ⁺⁶ semanas	7[4-9]	7[5-9]	0,86
> 32 semanas	5,5[4-9]	6 [4-8,25]	0,72

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

A continuación se describe la puntuación de dolor estratificado según edad gestacional al nacer categorizada y según el tratamiento administrado.

Tabla 31. Comparación de puntuación de dolor según EG al nacer en el momento LME

	Puntuación PIPP, mediana [RIQ]	p valor
< 28 semanas de EG	9[9-14]	0,029
28-31+6	7[4-9]	
> 32	5,5[4-9]	

Tras el contraste de hipótesis entre las tres medias se obtiene una $p=0,029$. Se van comparando medias de dos en dos categorías de la variable de agrupación. Así pues los resultados se observan en la siguiente tabla.

Tabla 32. Comparaciones múltiples puntuación PIPP con LME según EG al nacer

		p valor
< 28 semanas	28-31+6	0,022 *
	> 32	0,009 *
28 semanas -31 ⁺⁶	> 32	0,739

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 33. Comparación de puntuación de dolor según EG al nacer en el momento sacarosa

	Puntuación PIPP, mediana [RIQ]	p valor
< 28 semanas de EG	5,55[4-7]	0,474
28-31 ⁺⁶ semanas de EG	7[5-9]	
> 32 semanas de EG	6[4-8,25]	

Según sexo

Tabla 34. Contraste de hipótesis puntuación PIPP en ambos grupos, según sexo.

	PIPP total, mediana [RIQ]		p
	LME	Sacarosa	
niño	6 [4-9]	6[4-9]	0,87
niña	7[5-10]	6[4-8]	0,07
p	0,09	0,67	

Intensidad del dolor codificado

Tabla 35. Comparación de Intensidad de dolor según grupo de tratamiento. frecuencias(%)

	LME	Sacarosa	p- valor
No dolor	26 (39,39%)	30(45,45%)	0,47
Dolor leve	35 (53,03%)	32(48,48%)	
Dolor moderado- intenso	5(7,57%)	4(6,06%)	

Tabla 36. Número de casos según intensidad del dolor categorizada y EG al nacer

	<28 semanas		28-31 ⁺⁶		> 32	
	LME	Sacarosa	LME	Sacarosa	LME	Sacarosa
No dolor	2	7	9	10	15	13
Leve	6	4	16	13	13	15
Moderado- Intenso	3	-	-	2	2	2
p valor	0,046*		0,31		0,86	

*estadísticamente significativo (p<0,05)

4.1. Influencia de la venopunción

Tabla 37. Puntuación PIPP según motivo de venopunción y grupo de tratamiento

	PIPP total, mediana [RIQ]			p valor
	Extracción analítica	Canalización VVP	Canalización de epicutáneo	
LME	7[4-9]	6[4-10,5]	7 [5-.]	0,85
Sacarosa	5[4-7]	8[6-11]	5	0,014*

Tabla 38. Comparaciones múltiples, motivo de venopunción en grupo Sacarosa

		p valor
Extracción analítica	Canalización VVP	0,004*
	Canalización de epicutáneo	0,93
Canalización VVP	Canalización de epicutáneo	0,4

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 39. Puntuación PIPP según lugar de venopunción y grupo de tratamiento

	PIPP total, mediana [RIQ]					p
	Mano	Flexura	Pie	Antebrazo	Cabeza	
LME	7[4-9,5]	7[5,25-8,75]	5[4-.]	13 [--]	8 [4,5-9]	0,55
Sacarosa	4[4-6]	7,50 [5-9,5]	7[7-10]	10 [6-.]	6[5-8]	0,014*

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 40. Puntuación PIPP según catéter de venopunción y grupo de tratamiento.

	PIPP total, mediana [RIQ]					p
	20G	21G	23G	24G	26G	
LME	7[4-8,2]	4,5[2,7-9]	9[9-10]	5,5[3,7-8]	6 [4-10,5]	0,07
Sacarosa	5[4-6,5]	5[5-11]	4 [2-7,5]	6 [4,5-9]	8[6-11]	0,06

Gráfico 1. Correlación PIPP y años de experiencia enfermera que venopunciona. Grupo LME.

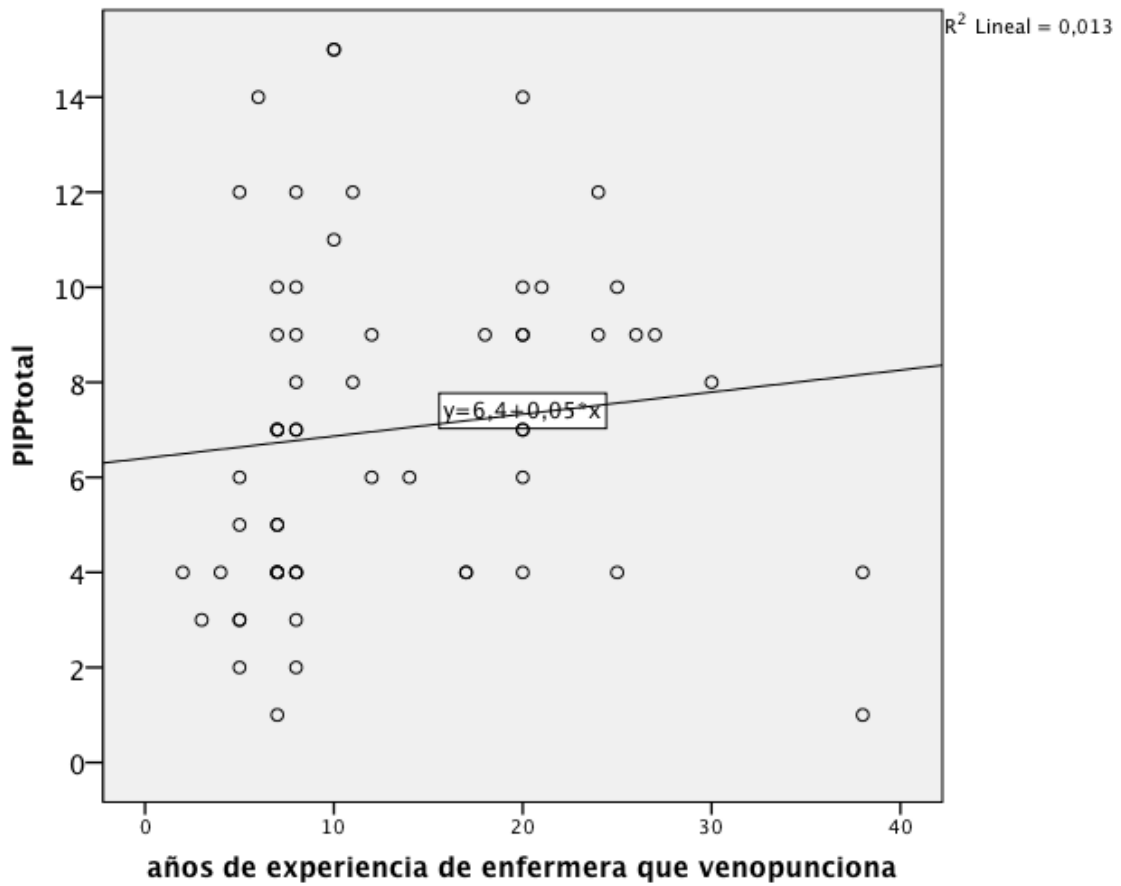


Gráfico 2. Correlación PIPP y años de experiencia enfermera que venopunciona. Grupo sacarosa.

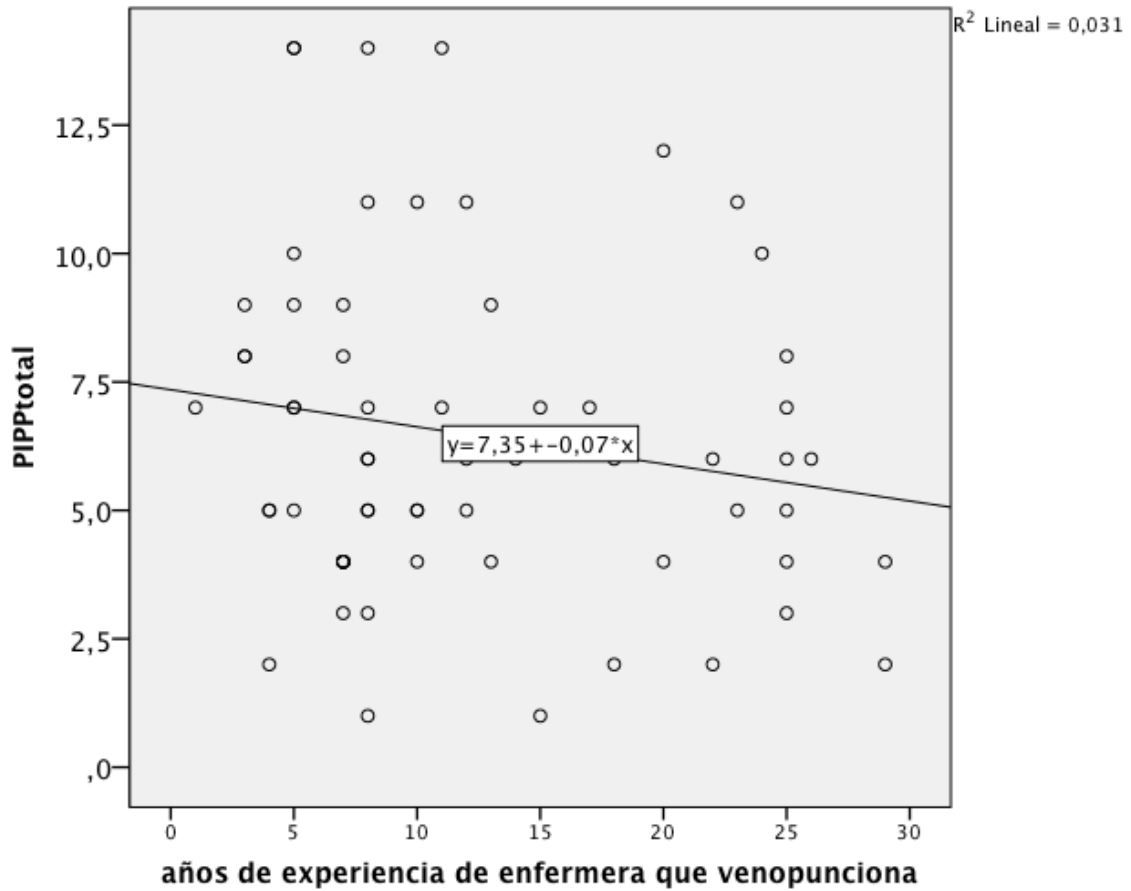


Tabla 41. Correlación duración de la venopunción y PIPP según grupo de tratamiento

		Rho spearman	p
Duración	LME	0,32	0,015*
venopunción	Sacarosa	0,085	0,53

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

4.2. Subescalas de PIPP

En ambos tratamientos, se encuentra 8 casos perdidos en la puntuación de PIPP describiéndose solamente la puntuación total de la escala, sin desglosarse en las subescalas fisiológico, conductual y expresión facial. Por lo tanto en este apartado los resultados se obtienen de una n= 58.

Como se ha desglosado en la metodología la escala PIPP se compone de siete ítem clasificados en tres grupos o subescalas:

- Subescala conductual: incluye edad gestacional corregida y el estado conductual. Se puntúa del 0 al 3, obteniendo una puntuación máxima de 6 puntos.
- Subescala fisiologica: incluye la variación tanto de la frecuencia cardiaca como de la saturación periférica de oxígeno. Se puntúa del 0 al 3, obteniendo una puntuación máxima de 6 puntos.
- Subescala expresión facial: incluye apretar ojos, surco nasolabial y entrecejo fruncido. Se puntúa del 0 al 3, obteniendo una puntuación máxima de 9 puntos en esta subescala.

Tabla 42. Puntuación en las subescalas de PIPP según grupo de tratamiento

		LME	Sacarosa	p
Puntuación mediana [R1Q]	PIPP_conductual	3 [2-4]	2 [2-4]	0,6
	PIPP_fisiologica	1[0-3]	1[0-2,5]	0,31
	PIPP_expresión facial	3 [0-4,25]	2 [0-3]	0,19

Puntuación en las subescalas estratificado por tratamiento y sexo

Tabla 43. Comparación por sexo en la puntuación de las subescalas de PIPP con LME

		Niño	Niña	p valor
Puntuación mediana [RIQ]	PIPP_conductual	3 [2-4]	2 [2-3,5]	0,14
	PIPP_fisiologica	1[0-3]	1[0-2,5]	0,80
	PIPP_expresión facial	2 [0-3]	3 [1,5-6]	0,05*

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 44. Comparación por sexo en la puntuación de las subescalas de PIPP con sacarosa

		Niño	Niña	p valor
Puntuación mediana [RIQ]	PIPP_conductual	2 [2-4]	3 [2-4]	0,66
	PIPP_fisiologica	1[0-3]	1[0-2]	0,34
	PIPP_expresión facial	2 [0-3]	1 [0-5]	0,69

Puntuación en las subescalas estratificado por tratamiento y EG al nacer

Tal como se ha descrito para la puntuación total de PIPP, se describe a continuación la puntuación de las distintas subescalas según la edad gestacional al nacer, para cada grupo de tratamiento.

Tabla 45. Comparación puntuación subescalas PIPP según EG al nacer en el momento de LME. mediana[RIQ]

SUBESCALA	EG al nacer (semanas ^{+días})			p valor
	< 28	28 - 31 ⁺⁶	> 32	
Conductual	4 [3-5]	3[2-4]	2[2-3]	0,003*
Fisiológico	2[0,75-3]	1[1-2,75]	1[0-3]	0,47
Expresión facial	3,5[2-7,5]	3[0-3,75]	1,5[0-3]	0,09

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 46. Comparación puntuación subescalas PIPP según EG al nacer en el momento de sacarosa. mediana[RIQ]

SUBESCALA	EG al nacer (semanas ^{+días})			p valor
	< 28	28 - 31 ⁺⁶	> 32	
Conductual	2[2-5]	2,5[2-4]	2[1-3]	0,15
Fisiológico	1[0-1,5]	1[0-3]	1[0-2]	0,55
Expresión facial	1[0-2]	1,5[0-3]	3[0-5]	0,21

4.3. Escala PIPP- Revisada

Tras calcular esta variable ad hoc, se obtienen las siguientes puntuaciones según el grupo de tratamiento.

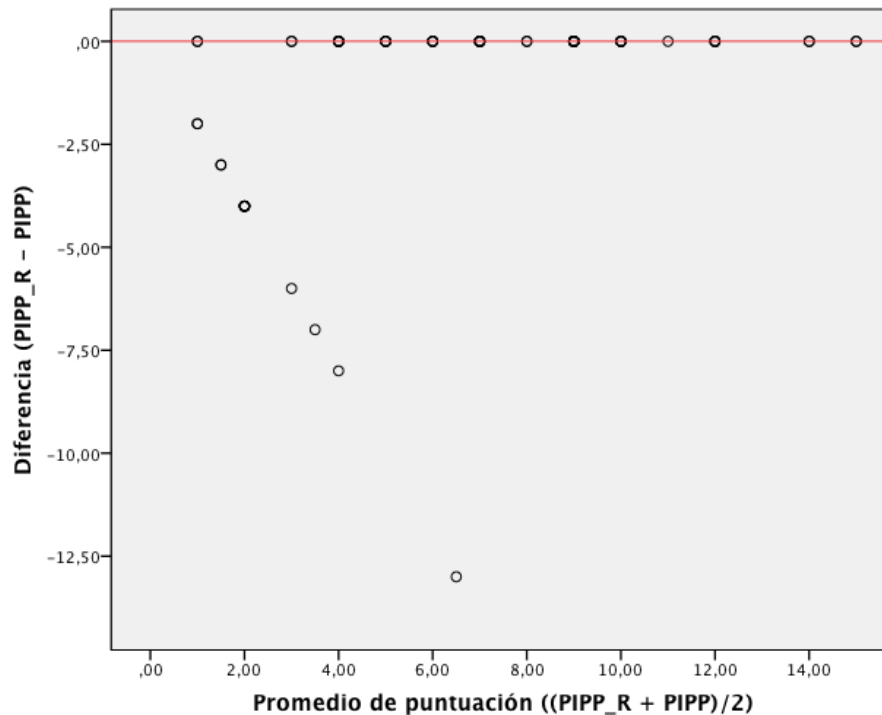
Tabla 47. Puntuación PIPP-R según grupo de tratamiento

	PIPP- revisada total, mediana (RIQ)
LME	6 [0,75-9]
Sacarosa	6 [3-9]

Tabla 48. Contraste de hipótesis puntuación PIPP- R en ambos grupos

Media	Desviación estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	p
		Inferior	Superior		
0,62	5,52	- 0,83	2,07	0,856	0,39

Gráfico 3. Diferencia de puntuación de dolor según PIPP-R y PIPP, para el grupo LME. Método de Bland y Altman



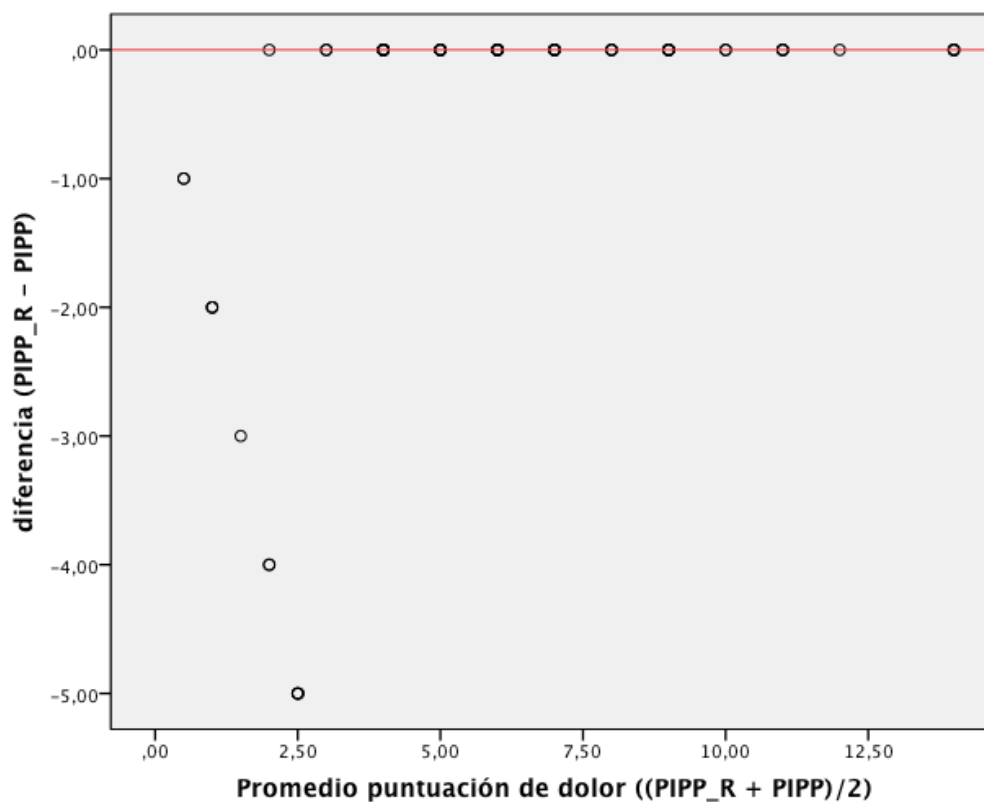
Diferencia de media= - 0,92 (2,05) IC 95% [-1,29;- 0,56]

Tabla 49. Concordancia dolor categorizado, con PIPP y PIPP-R en el grupo LME

		PIPP			Total
		No dolor	Dolor leve	Dolor moderado-intenso	
PIPP-R	No dolor	26	3	1	30
	Dolor leve	0	32	0	32
	Dolor moderado-intenso	0	0	4	4
Total		26	35	5	66

Índice de Kappa 0,89 ($p < 0,001$)

Gráfico 4. Diferencia de puntuación de dolor según PIPP-R y PIPP, para el grupo sacarosa. Método de Bland y Altman



Diferencia de media = -0,67 (1,5) IC 95% [-1,06; -0,27]

Tabla 50. Concordancia dolor categorizado, con PIPP y PIPP-R en el grupo sacarosa

		PIPP			Total
		No dolor	Dolor leve	Dolor moderado-intenso	
PIPP-R	No dolor	27	0	0	27
	Dolor leve	0	27	0	27
	Dolor moderado-intenso	0	0	4	4
Total		27	27	4	58

Índice de Kappa 1 ($p < 0,001$)

En la PIPP-R, cuando las puntuaciones sean 0 en la subescala fisiológica y expresión facial, no se continuaría puntuando y se establece que el neonato no tiene dolor, se describen en la siguiente tabla el número de casos que han puntuado 0, según EG al nacer y tratamiento.

Tabla 51. Número de casos con 0 puntos en subescala fisiológica + expresión facial según EG al nacer

	< 28 semanas	28 - 31 ⁺⁶ semanas	>32 semanas
LME	0	1	7
Sacarosa	2	6	4

La finalidad o mejora en la PIPP- R es pretender anular los falsos positivos de dolor en relación a la edad gestacional, se describen a continuación los valores de la puntuación PIPP-R en función de la EG al nacer y según tratamiento.

Tabla 52. Comparación de puntuación de dolor PIPP-R con según EG

	EG al nacer, semanas	Puntuación PIPP-R, mediana [RIQ]	p valor
LME	< 28	9[9-14]	0,005*
	28-31 ⁺⁶	6[0,5-9]	
	> 32	4,5[0-8,25]	
Sacarosa	< 28	4 [1,5-5,5]	0,28
	28-31 ⁺⁶	7 [0-9]	
	> 32	6 [4-9]	

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 53. Comparaciones múltiples de puntuación PIPP-R con LME según EG al nacer

		p valor
< 28 semanas	28-31+6	0,029
	> 32	0,002
28 semanas -31 ⁺⁶	> 32	0,117

Tabla 54. Comparación de puntuación PIPP y PIPP-R según EG al nacer y grupo de tratamiento.

	EG al nacer, semanas	Puntuación PIPP-R, mediana [RIQ]	Puntuación PIPP, mediana [RIQ]
LME	< 28	9[9-14]	9[9-14]
	28-31 ⁺⁶	6[0,5-9]	7[4-9]
	> 32	4,5[0-8,25]	5,5[4-9]
Sacarosa	< 28	4 [1,5-5,5]	5,55[4-7]
	28-31 ⁺⁶	7 [0-9]	7[5-9]
	> 32	6 [4-9]	6[4-8,25]

4.4. LLanto

Tabla 55. Comparación del llanto en ambos grupos de tratamiento

	LME	Sacarosa	p- valor
Duración del llanto, mediana [RI], segundos	5 [0-30]	2 [0-15]	0,63
Porcentaje de llanto, mediana [RI]	1,5% [0-8,3%]	0 [0-5%]	0,83

Tabla 56. Porcentaje de llanto según sexo y tratamiento

	Niña	Niño	p valor
LME	0,05 [0-0,16]	0 [0-0,03]	0,05
Sacarosa	0 [0-0,02]	0,01 [0-0,06]	0,23

5. Modelo explicativo: análisis multivariante

A continuación se exponen dos modelos explicativos del dolor, uno con el tratamiento nuevo, LME y otro modelo con el momento sacarosa.

5.1. Modelo explicativo del dolor grupo LME

En la siguiente tabla se expone los resultados del modelo de regresión lineal simple entre variables independientes y la variable dependiente, puntuación de dolor.

Tabla 57. Influencia de variables en la respuesta al dolor (PIPP_total) con LME- modelo de regresión lineal simple

Variable	β	t	Intervalo de confianza 95%		p-valor
			Limite inf	Limite sup	
Sexo	1,25	1,46	-0,45	2,96	0,14
Centro	-0,21	-0,85	-0,72	0,29	0,39
Apgar al 1´	-0,02	-0,12	- 0,48	0,42	0,91
Apgar al 5´	-0,25	-0,75	-0,93	0,41	0,45
Parto (ref. eutócico)	0,63	1,24	-0,39	1,66	0,22
BDP	2,71	1,31	-1,4	6,82	0,19
DAP	3,09	2,69	0,79	5,38	0,009*
SDRI	1,14	1,30	-0,61	2,89	0,19
CIR	2,48	1,67	-0,47	5,44	0,09
Sepsis	-0,08	-0,04	-3,72	3,5	0,96
Cardiopatía	1,37	0,63	-2,84	5,47	0,52
ROP	-1,12	-0,54	-5,28	3,03	0,59
Ictericia	0,66	0,74	-1,13	2,46	0,46
LPV	-1,12	-0,54	-5,28	3,03	0,59
Variable	β	t	Intervalo de		p-

...Continuación

			confianza 95%		value
			Limite inf	Limite sup	
HIV	-0,59	-0,23	-5,65	4,47	0,81
EG al nacer	-0,04	-2,12	-0,083	-0,003	0,038*
Días de vida	0,03	0,97	-0,027	0,07	0,33
Peso	-0,003	-3,07	- 0,005	-0,001	0,003*
Modo de alimentación (ref. boca)	0,98	1,75	0,083	-0,13	2,09
Tiempo desde la anterior toma	0,014	-1,73	-0,031	0,002	0,088
Analgesia farmacológica pautada	-0,56	-0,22	-5,66	4,53	0,82
Necesidad de oxigeno	1,80	1,85	-0,13	3,73	0,068
FC basal	-0,10	-0,34	-0,07	0,049	0,73
SatO ₂ basal	-2,74	-2,00	-0,55	-0,001	0,04*
Motivo venopunción	0,29	0,38	-1,24	1,83	0,7
Lugar venopunción	0,22	0,79	-0,34	0,79	0,43
Duración venopunción	0,23	2,27	0,027	0,44	0,027*
Calibre catéter	0,21	1,19	-0,15	0,58	0,24
Intentos	1,18	1,49	-0,40	2,73	0,14
Años enfermera que venopunciona	0,05	0,87	0,38	-0,06	0,15

*estadísticamente significativo (p<0,05)

Tras el anterior análisis bivalente, se incluye en el modelo multivalente las variables con significación estadística (*) y se añaden las variables sexo y edad gestacional al nacer por ser variables relevantes según estudios previos (144-146), y la variable centro por principio jerárquico por ser un estudio multicéntrico.

Tabla 58. Modelo final del análisis multivariante con LME

PIPP_total	β	t	Intervalo de confianza al C 95%		p-valor
			Límite inf	Límite sup	
DAP	3,98	3,11	1,39	6,56	0,003*
Duración venopunción	0,25	2,62	0,057	0,44	0,012*
Tiempo ultima toma	-0,02	-2,56	0,014	-0,04	0,014*
Centro (getafe)	4,12	1,85	-0,37	8,67	0,071
constante	8,33	6,18	5,61	11,06	0,000

Centro dummy:HGUGM; DAP: ductus arterioso persistente. *estadísticamente significativo ($p<0,05$)

Tabla 59. Modelo final del análisis multivariante con LME forzado con variable centro y EG al nacer

PIPP_total	β	Intervalo de confianza 95%		p-value	VIF
		Límite inf	Límite sup		
Centro_1	4,51	-2,34	11,37	0,19	1,25
Centro_2	3,80	-0,37	7,98	0,07	1,34
Centro_3	0,29	-3,23	3,81	0,86	2,72
Centro_4	1,51	-1,21	4,24	0,26	2,53
EG_nacer (días)	-0,05	-0,11	0,01	0,10	2,18
DAP (sí)	2,90	-0,01	5,82	0,051	1,56
Duración venopunción	0,24	-0,008	0,49	0,058	1,8
Tiempo ultima toma	-0,02	-0,045	-0,006	0,011	1,41
constante	19,16	5,35	32,98	0,000	

Centro (dummy): HGUGM; Centro_1: HUPHM; centro_2: HUGetafe; centro_3: HUSO; centro_4:HULP
DAP: ductus arterioso persistente

Tabla 60. Influencia de variables en respuesta dolor (con LME), según subescalas de PIPP- modelo de regresión simple

Variable	PIPP_cond		PIPP_fisio		PIPP_exp facial	
	β	p-valor	β	p-valor	β	p-valor
Sexo (ref niño)	-0,41	0,21	-0,10	0,75	1,20	0,11
Centro	-0,05	0,62	-0,19	0,05	-0,19	0,42
Apgar al 1´	-0,42	0,65	-0,03	0,73	0,09	0,65
Apgar al 5´	-0,11	0,39	0,005	0,96	0,005	0,96
Parto (ref. eutócico)	0,29	0,12	0,37	0,04*	0,12	0,78
BDP	1,80	0,04*	1,03	0,25	2,6	0,21
DAP	1,58	0,001*	0,29	0,55	2,05	0,06
SDRI	0,82	0,01*	0,11	0,74	0,92	0,24
CIR	-1,04	0,07	0,98	0,09	1,55	0,25
Sepsis	1,28	0,16	1,03	0,25	-0,5	0,81
ROP	-1,12	0,59	0,51	0,57	-2,05	0,32
Ictericia	0,37	0,28	0,26	0,45	0,55	0,49
LPV	0,25	0,78	-	-	-0,5	0,81
EG al nacer	-0,03	0,00*	-0,005	0,55	-0,02	0,23
Días de vida	0,009	0,41	0,001	0,90	0,04	0,09
Peso	-0,001	0,00*	-0,001	0,13	<0,01	0,61

Variable	PIPP_cond		PIPP_fisio		PIPP_exp facial	
	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Modo de alimentación (ref. boca)	0,29	0,2	0,23	0,29	0,09	0,86
Tiempo ultima toma	0,005	0,16	-0,009	0,005*	-0,01	0,19
Analgesia farmacológica pautada	0,29	0,75	0,52	0,56	-1,55	0,46
Necesidad de oxígeno	1,4	0,00*	0,54	0,17	0,71	0,43
FC basal	-0,08	0,50	-0,004	0,71	-0,004	0,71
SatO ₂ basal	-0,11	0,07	-0,07	0,19	-0,15	0,26
Motivo venopunción	0,10	0,71	-0,07	0,79	-0,13	0,83
Lugar venopunción	0,17	0,14	0,091	0,42	-0,06	0,79
Duración venopunción	-0,005	0,90	0,032	0,43	0,19	0,02*
Calibre catéter	0,11	0,12	0,068	0,33	-0,56	0,72
Intentos	-0,38	0,20	0,52	0,07	0,90	0,18
Años enfermera que venopunciona	0,01	0,53	-0,005	0,81	0,04	0,41

PIPP_cond: indicadores conductuales; PIPP_Fisio: indicadores fisiológicos; PIPP_exp facial: indicadores de expresión facial.

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 61- Modelo final multivariante para PIPP conductual con LME

PIPP_conduc	β	t	Intervalo de confianza 95%		p-value
			Límite inf	Límite sup	
DAP	0,90	1,80	-0,10	1,90	0,07
EG al nacer	-0,01	-1,26	-0,03	0,007	0,21
Necesidad de O2	0,88	2,16	0,06	1,70	0,03
constante	5,03	2,32	0,68	9,37	0,02

No procede realizar análisis multivariante en el resto de las subescalas por no obtener suficientes relaciones en el análisis bivariante.

5.2. Modelo explicativo del dolor grupo sacarosa

Tabla 62. Influencia de variables en la respuesta al dolor (PIPP_total) con sacarosa- modelo de regresión lineal simple

Variable	β	t	Intervalo de confianza 95%		p-valor
			Límite inf	Límite sup	
Sexo (ref niño)	-0,15	-0,19	-1,75	1,43	0,84
Centro	-0,65	-2,99	-1,09	-0,22	0,004*
Apgar al 1´	-0,24	-1,21	-0,65	0,16	0,23
Apgar al 5´	-0,07	0,81	-0,69	0,54	0,81
Parto (ref. eutócico)	0,59	1,26	-0,34	1,52	0,21
BDP	-1,54	-0,80	-5,34	2,26	0,42
DAP	-1,96	-1,81	-4,13	0,19	0,07
SDRI	1,7	2,61	0,12	3,27	0,03*
Sepsis	-0,23	-0,14	-3,56	3,10	0,88
CIR	0,21	0,15	-2,55	2,98	0,87
ROP	-1,19	-0,62	-5	2,61	0,53

...Continuación

...Continuación

Variable	β	t-value	Intervalo de confianza 95%		p-valor
			Límite inf	Límite sup	
Ictericia	0,31	0,37	-1,34	1,96	0,71
LPV	-0,49	-0,25	-4,31	3,32	0,79
HIV	-0,48	-0,20	-5,12	4,15	0,83
EG al nacer	0,005	0,28	-0,03	0,04	0,77
Días de vida	-0,02	-1,00	-0,07	0,02	0,31
Peso	0,00	-0,33	-0,002	0,002	0,73
Modo de alimentación (ref. boca)	1,001	1,97	-0,01	2,01	0,053*
Tiempo desde la ant toma	-0,02	-2,77	-0,03	-0,005	0,007*
Analgesia farmacológica pautada	-1,03	-0,62	-4,35	2,29	0,54
Necesidad de oxígeno	1,55	1,83	-0,14	3,23	0,07
FC basal	0	0,017	-0,047	0,048	0,98
SatO ₂ basal	0,21	1,49	-0,07	0,49	0,14
Tipo venopunción	1,90	2,49	0,38	3,43	0,015*
Lugar venopunción	0,53	1,79	-0,062	1,13	0,078
Duración venopunción	0,028	0,25	-0,18	0,24	0,79
Calibre catéter	0,29	1,73	-0,04	0,64	0,08
Intentos	0,51	0,82	-0,73	1,75	0,41
Años enfermera que venopunciona	-0,07	-1,39	-0,17	0,03	0,16

*estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabla 63. Modelo final del análisis multivariante, puntuación PIPP en el momento con sacarosa

PIPP_total	β	t	Intervalo de confianza		p-valor
			95%		
			Límite inf	Límite sup	
DAP	-3,01	-2,73	-5,21	-0,78	0,009*
SDRI	2,95	3,52	1,27	4,64	0,001*
Tipo venopunción (canaliz VVP)	2,29	2,72	0,59	3,98	0,009*
Centro (getafe)	3,96	3	1,31	6,61	0,004*
constante	4,78	8,05	3,59	5,98	0,00

Centro dummy:HGUGM; DAP: ductus arterioso persistente; SDRI: síndrome de distres respiratorio inmediato. *estadísticamente significativo ($p<0,05$)

Tabla 64. Modelo final del análisis multivariante con sacarosa forzado con variable centro y EG al nacer

PIPP_total	β	t	Intervalo de confianza		p-valor
			95%		
			Límite inf	Límite sup	
Centro_1	-1,57	-1,03	0,30	-4,63	0,31
Centro_2	2,87	2,01	0,01	5,73	0,04*
Centro_3	-1,63	-1,43	-3,92	0,65	0,15
Centro_4	-1,29	-1,23	-3,40	0,81	0,22
EG_nacer (días)	0,26	1,18	-0,01	0,07	0,24
DAP (sí)	-2,27	-1,90	-4,67	0,12	0,06
SDRI	2,81	3,4	1,15	4,45	0,001*
Motivo venopunción_1	1,88	2,17	0,14	3,63	0,03*
Motivo venopunción_2	1,05	-0,37	-4,65	6,76	0,71
constante	-0,02	-0,01	-10,12	10,07	0,996

Centro (dummy): HGUGM; Centro_1: HGUPH; centro_2: HGUGetafe; centro_3: HUSO; centro_4:HULP; DAP: ductus arterioso persistente, SDRI: síndrome de distres respiratorio inmediato; Motivo venopunción(dummy): extracción analítica, Motivo venopunción_1: canalización vía venosa periférica, Motivo venopunción_2: canalización epicutáneo. *estadísticamente significativo ($p<0,05$)

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Respecto a las características sociodemográficas y clínicas de la muestra del estudio, encontramos que la edad gestacional media al nacer es de 31⁺¹ (2,99), existiendo representación en los tres grupos de prematuros, 16,7% extremadamente prematuros, 37,9% muy prematuros y 45,5% moderadamente prematuros.

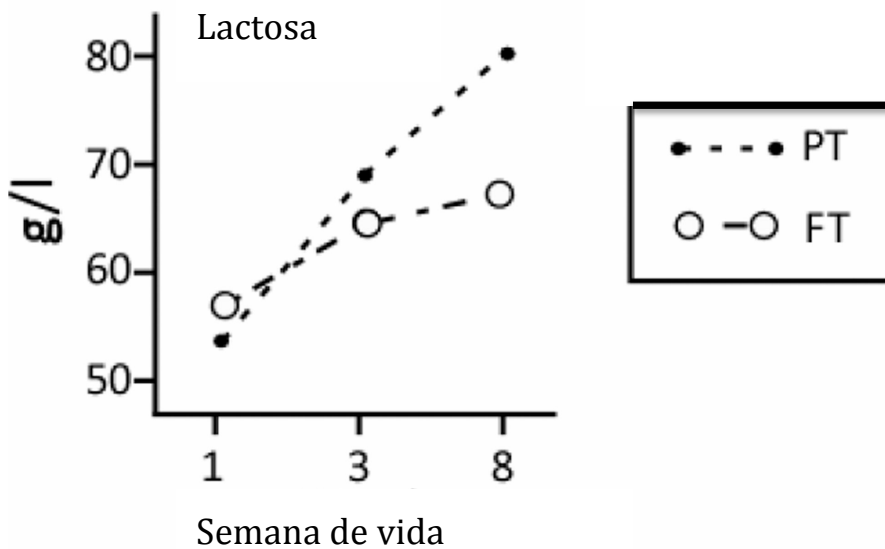
Siendo este un aspecto relevante ya que los pocos estudios que comparan LME con sacarosa utilizan una población de a término o de prematuros tardíos (61,117,121), siendo más apreciable utilizar muestras de prematuros menores ya que tal como muestra la literatura a menor edad gestacional más procedimientos dolorosos estará sometido el neonato (42-44). Además en este estudio se ha incluido población extremadamente prematura (menor de 28 semanas de edad gestacional), por lo que la validez del mismo sería consistente en esta característica.

Esta recomendación de incluir grandes pretérminos en ensayos clínicos es una de las propuestas de la última revisión sistemática de la Cochrane cuyo objetivo es evaluar la efectividad de la lactancia o del suplemento de leche materna para aliviar los procedimientos dolorosos en los neonatos (117).

Basándonos en la hipótesis de la analgesia de la LME por su componente dulce, es relevante destacar que la composición de la misma varía de parto prematuro a parto a término. La leche materna de parto prematuro es inicialmente alta en proteínas, grasas, libre de aminoácidos y sodio. La lactosa es el mayor carbohidrato en la leche materna, es relativamente bajo

en el calostro pero su incremento es exponencial en la leche materna del parto pretérmino (147) .

Figura 17. Comparación de concentración de lactosa en leche materna según prematuridad



Fuente: Underwood M, 2013. PT: pretérmino; FT: a término

Ante esta evidencia se puede considerar que la leche del prematuro tendrá mayor poder analgésico, siempre y cuando mantengamos la hipótesis de la analgesia de las sustancias dulces. Por ello los resultados de estudios que comparan la sacarosa con la leche materna extraída en a términos no son extrapolables a pretérminos ya que la composición de la leche materna extraída es más favorable a la analgesia en los pretérminos (147).

Sin embargo en este estudio, y observando la tabla 30 y 31 el dolor es mayor en RNEPT que n el resto, y explorando las respuestas faciales en la tabla 45 , tampoco son menores en este grupo. Esto podría explicarse por dos motivos, por un lado y tal como muestra la figura 16, el crecimiento

exponencial se sitúa aproximadamente a la 3era semana de vida, y en el estudio en el momento de administrar LME la media de días de vida es de 10 días (1,5 semana), no habiéndose dado el crecimiento exponencial de sacarosa.

Por otro lado se puede asumir que a menor edad gestacional mayor inmadurez del control inhibitorio descendente del dolor, lo que les predispone a una exagerada percepción del dolor respecto a otros neonatos más maduros (37,146,148) .

Sin embargo y observando el tabla 30, se encuentra que los RNEPT que reciben sacarosa tiene una puntuación menor que el resto de grupos de edad. No encontrando una justificación plausible para esta evidencia, aunque algunos estudios encuentran resultados similares como los de Grunau, 2001; Holsti, 2006; Xia, 2002 (104,149,150).

En relación al Apgar al nacer, se describe que la mitad de los pretérmino estudiados requirieron vigilancia por Apgar menor o igual a 7 al minuto, de los cuales se mantiene esta puntuación en el 33% de los prematuros. Siendo una característica plausible ya que los ingresados en UCIN, medios o hospitalización son prematuros de riesgo, por lo que se asume un apgar no muy elevado.

La mayoría de los pretérminos han nacido por cesárea, sin tener datos si ha sido por patología materna, del feto o de ambas.

En relación a la patología, la más frecuente es el síndrome de distrés respiratorio seguido por la ictericia y por el ductus arterioso persistente.

Previo al contraste de hipótesis entre las puntuación de dolor en ambos grupos, se ha explorado la homogeneidad de los grupos, tanto en variables sociodemográficas y clínicas, como en las variables relacionadas con la venopunción. Tal cómo muestran las tablas 4 y 5, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos del estudio, ni en las características sociodemográficas, ni en las clínicas ni en las de venopunción.

En ambos periodos, la EGC es de 33^{+3} , con 9 y 10 días de vida y peso medio alrededor de 1610 gramos.

La mayoría de los pretérminos incluidos toman la nutrición enteral por sonda nasogátrica u orogátrica, justificado por la EGC que se muestra, ya que la capacidad de succionar-deglutir-respirar aún no está madura (151), impidiéndoles realizar las tomas completas por boca.

También es similar el tiempo desde la última toma y el momento de administrar el tratamiento, eliminando así el posible sesgo de no haber metabolizado la toma (de leche materna y/o fórmula artificial) e interferir este en los resultados de alivio del dolor por su efecto propio. Así como otros factores que inducen al llanto, como es el hambre.

En relación a la analgesia farmacológica pautada en el momento de este estudio, es destacable el bajo porcentaje de pacientes que tiene prescrita analgesia en las anteriores 24 horas al momento del estudio, tan solo un 3% en LME y un 6% cuando se administra sacarosa. Estos resultados están en consonancia a los estudios publicados en los que se muestra una escaso

tratamiento analgésico farmacológico (42,43), muchas veces justificado por la variabilidad farmacocinética de los pretérminos (79,80).

Sin embargo este dato puede estar relacionado también con valores, creencia y cultura del manejo del dolor en población neonatal .

Existen diversos estudios internacionales sobre la percepción de neonatólogos y enfermeras de Unidades de Neonatología sobre el manejo del dolor neonatal, revelando que entre el 65% y el 11% de los encuestados usaban una escala en la valoración del dolor neonatal (152-154).

Sin embargo en España existen escasos estudios que describan la percepción de los profesionales sanitarios en el control de dolor (155,156)

En 2013 se publicó un estudio en 22 hospitales de la red pública de servicios de salud, con el objetivo de describir el grado de implantación de los cuidados centrados en el desarrollo (CDD) en Unidades Neonatales, revelándose que el 73% de las Unidades disponía de un protocolo escrito para el manejo del dolor (156), aunque se desconoce cual es la cumplimentación de los mismos, tomando como limitación que este estudio es recogido a través de encuestas no de la observación directa.

En un estudio preliminar, en el que se realiza una encuesta a personal de enfermería (enfermeras y auxiliares de enfermería) se muestra que sólo el 42,61% tuvieron formación específica en dolor, que apenas un 13% de los encuestados evaluaban siempre el dolor y calificaban en una escala de 1 a 10, el manejo del dolor en su unidad con una puntuación media de 6,3 (157).

Se denota la gran implementación de las medidas no farmacológicas succión no nutritiva y contención durante la venopunción en el alivio del dolor del pretérmino, realizándose de forma conjunta en aproximadamente el 80% de los casos. No siendo similar en otros estudios, como el de Losacco V et al (158), en el que muestra que tan solo en el 11% de las Unidades encuestadas en España utilizan estas medidas no farmacológicas. Si bien es cierto, que este estudio se realiza a través de una encuesta y no de la observación, y que fue realizado en el año 2010, cambiando muchas prácticas desde entonces e impulsándose en los últimos años estrategias, como los CCD- para aumentar el uso de estas medidas no farmacológicas. Con resultados más satisfactorios se encuentra el estudio francés *EIPPAIN* 2, que muestra que en un 53% de los procedimientos se usa succión no nutritiva más sacarosa (159).

Los datos recogidos en relación a las variables de la venopunción muestran que la mayoría de los casos se trata de una extracción sanguínea, y el lugar de venopunción de mayor elección es la mano, es decir las venas metatarsianas, ya que como indica la evidencia se debe de iniciar desde lo más proximal a distal (160).

Respecto al calibre de la aguja con la que se venopuncia, varía según el material disponible en cada centro y el motivo de la venopunción, siendo los más usados el 20G y 21G.

La mayoría de las venopunciones se consiguen con el primer intento, y esto puede explicarse por la elevada experiencia de la enfermera que

venopunciona en el estudio, siendo aproximadamente de 10 años en los dos momentos, por lo que se le supone una mayor destreza técnica.

Puntuación de Dolor

Se confirma la hipótesis alternativa, es decir la diferencia de la media de puntuación con la LME y la media de puntuación con la sacarosa es menor de 2 puntos (MNI).

Por lo tanto, ante igualdad de alivio del dolor, se recomienda elegir la LME por diversos motivos que a continuación se enumeran:

1. La LME es fácil de usar, segura y no tiene ningún coste asociado (beneficios para la institución y el profesional sanitario).
2. Beneficios para los padres: uno de los mayores estresores para los padres de niños hospitalizados en UCIN es percibir que su hijo está sufriendo dolor, y sentirse incompetentes para poder ayudarlo (161,162) . Por ello si la madre es la productora de un analgésico para su bebé, producirá en ella sentimientos positivos, de protección y poder cuidar a su bebé, ya que la participación y/o autonomía de los padres en el cuidado de su hijo y más específicamente en el manejo del dolor infantil supone un logro no solo en el alivio momentáneo del dolor, sino también una aumento de la confianza en los padres y mejor desarrollo del vínculo (163-165).
3. La LME como medida no farmacológica para el alivio del dolor, respeta la iniciativa y acreditación de la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia (IHAN) lanzada por la OMS y UNICEF (166) .

4. Además existen ciertas lagunas en la literatura respecto a la sacarosa:

- a. No se ha demostrado la seguridad de dosis repetidas, y cómo influye la sacarosa en el neurodesarrollo o en el desarrollo ponderal del pretérmino. Se requieren estudios amplios y a largo plazo para evaluar este desenlace.
- b. No hay evidencia de cómo interfieren estos "suplementos" de sacarosa en la duración y exclusividad de la lactancia materna.

Ante los resultados de la puntuación de dolor según EG al nacer, se interpreta que existen diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de dolor en el momento LME y sacarosa cuando el pretérmino fue un RNEPT al nacer, no así en el resto de grupos de edad gestacional (muy prematuros y moderadamente prematuro). Esta diferencia destacada puede abrir futuras líneas de investigación del mecanismo de acción de la sacarosa en los grandes pretérminos, ya que al ser más pretérminos se disponen a más procedimientos dolorosos y pueden a ver estado más expuestos a la sacarosa en procedimientos previos, por lo que tal como muestra la literatura son necesarios estudios que evalúen la eficacia y seguridad de dosis de sacarosa repetida en pretérminos (96,115).

Según el hospital donde se haya realizado el estudio se encuentra una gran heterogeneidad en la puntuación de PIPP.

Para empezar las puntuaciones total tanto en el momento sacarosa como en el de LME son muy variables, teniendo como mínimo el hospital de La Paz

con una mediana de puntuación en el momento de LME de 4 puntos y el hospital de Getafe con una puntuación de 10, comportando similar en el momento de la sacarosa ya que la mediana de HULP es un punto más que en el momento LME (es decir 5 puntos) y en H. Getafe también es un punto más (11)

Es muy peculiar que en todos los hospitales, excepto en el Hospital Severo Ochoa, la puntuación de PIPP en el momento LME es menor que con la sacarosa. Sin embargo la diferencia que se muestra en HUSO es bastante grande, de 4 puntos, y este hospital supone el 18,18% de la muestra total. Sin embargo en el HUPHM la diferencia entre los dos tratamientos también es elevada (-3,5) a favor de la LME, pero este hospital tan solo supone el 6,06% de la muestra final. En el resto de los hospitales la diferencia entre sacarosa y LME es más estable.

Esto puede explicarse tal como se comenta en el apartado de limitaciones, la variabilidad que supone la valoración del dolor en este tipo de población. Además tal como describen las tablas 7 a la 21, las características sociodemográficas, clínicas y las relacionadas con la venopunción son distintas en cada centro.

La característica de estudio multicéntrico puede tener dos interpretaciones antagonistas, ya que obtener muestra de distintos contextos sociodemográficos y clínicos aporta una mayor capacidad para extrapolar los resultados de ese estudio, pero por el contrario se pueden encontrar resultados dispares que hagan compleja la interpretación de los mismos.

En la revisión de la literatura se han encontrado pocos estudios que evalúen la influencia del sexo en las respuestas ante el dolor en pretérminos (145). En relación a los resultados según el sexo no se encuentran a penas relaciones estadísticamente significativas en el estudio. Por un lado las puntuaciones de dolor en el grupo sacarosa son similares en ambos sexos, siendo un punto mayor en las niñas en el momento LME.

En cuanto a las respuestas fisiológicas en ambos grupos de tratamiento, no hay diferencias entre sexo, a diferencia de lo publicado en los estudios de Sellam, 2013 (144) y en Valeri, 2014 (167) donde se encuentra una mayor respuesta fisiológica, incremento mayor de frecuencia cardiaca en niños que en niñas.

En el momento LME se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las respuestas faciales ante el dolor por sexo, siendo más alta la puntuación en las niñas que en los niños, dato similar al estudio de Guinsburg, 2000 (168). Es también en el grupo LME donde se encuentran diferencias en el porcentaje de llanto respecto al sexo, llorando menos los niños, tal como se evidencia en el estudio de Grunau, 1987 (169).

Ante la categorización de los valores de PIPP, siendo una puntuación menor de 6 un dolor mínimo o ausente, entre 6-12 dolor leve y dolor moderado o severo una puntuación mayor de 12, se observa la hay menos preterminos que son evaluados como no dolor o dolor mínimo en el momento sacarosa que en LME, aunque la diferencia sigue sin ser estadísticamente significativa. Sin embargo cuando se analiza la puntuación de PIPP categorizada según EG al nacer, se obtiene diferencias

estadísticamente significativas en la puntuaciones categorizadas en los RNEPT, siendo inferior la LME en el alivio del dolor tal como se evidencia en el análisis con la puntuación de dolor sin categorizar.

En relación a las variables relacionadas con la venopunción, en el grupo sacarosa se obtiene puntuaciones más elevadas en la canalización de VVP respecto a la extracción de analítica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El lugar de venopunción más doloroso en ambos grupos es el antebrazo.

La interpretación de la puntuación de dolor según el grosor del catéter ha de realizarse con precaución, ya que los catéter de 20,21 y 23G son en la mayoría de los casos usados para la extracción analítica.

Destacar que existe una correlación negativa aunque estadísticamente no significativa entre los años de experiencia de la enfermera que venopunciona y la PIPP en el grupo sacarosa, pero no se encuentra este hallazgo en el grupo LME. No encontrando justificación para explicar esta evidencia.

Por último, como es plausible, cuanto más dura el procedimiento mayor será la puntuación de dolor, cumpliéndose esta evidencia en ambos grupos de tratamiento.

Subescalas de PIPP

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las subescalas conductual, fisiológica y expresión facial entre los grupos de tratamiento LME y sacarosa. La sacarosa muestra puntuaciones menores tanto en la escala conductual como en la escala expresión facial.

Uno de los signos más sensibles indicadores de dolor son las muecas faciales, incluidos en la escala PIPP como la duración de tener los ojos apretados, marca surco nasolabial y mantiene el entrecejo fruncido. Se ha demostrado que la sacarosa disminuye la puntuación en esta subescala en comparación con controles como el agua estéril, pero sin embargo no se han encontrado diferencias con respecto al control en la actividad cortical nociceptiva medida con electroencefalograma (60). Se desconoce cual sería la actividad cortical nociceptiva cuando se administra LME, siendo tal una nueva línea de investigación para permitir formular la hipótesis del mecanismo de acción de la leche materna extraída en el alivio del dolor.

Como ya se ha mencionado en esta discusión la EG al nacer se comporta de distinta forma en el grupo sacarosa y en el grupo LME. Así según otros estudios publicados, las respuestas ante el dolor medido por las puntuaciones de las distintas subescalas de PIPP son más exageradas a medida que el pretérmino es de menor edad gestacional. Esta diferencia se evidencia como estadísticamente significativa tan solo en el grupo de LME en las respuestas conductuales estratificado según edad gestacional al nacer. En el resto de las respuestas, a pesar de no encontrar relaciones significativas, presentan un relación plausible, es decir, a mayor edad gestacional al nacer menor será la respuesta ante el dolor. Sin embargo

esta hipótesis no se cumple en el grupo sacarosa tal como se ha presentado anteriormente, obteniendo unas puntuaciones menores en el RNEPT en relación al resto en las tres subescalas.

Escala PIPP- Revisada.

La escala Premature Infant Pain Profile Revised (PIPP-R) fue validada y publicada por Stevens, 2014 (68), donde se demuestra la validez del constructo y la factibilidad de la PIPP-R tal como se expone en el capítulo de la metodología de esta tesis doctoral.

Muy similar a la puntuación PIPP en los distintos momentos de tratamiento, la diferencia de puntuación en el grupo de LME y en el de sacarosa es de 0,62 punto según la PIPP- R, no siendo estadísticamente significativo.

Tras analizar la concordancia entre ambas escalas, los casos fuera de la línea seleccionada (gráfico 1 y 2) son aquellos casos que en la PIPP-R puntuán con 0 pero no así en la PIPP. Esto es debido a que tal como se evalúa la PIPP-R en los casos señalados la puntuación en las subescalas fisiológica y expresión facial puntuaron como 0. Existe mayor concordancia en el grupo de LME que en el de sacarosa, debido a que hay menos casos en el grupo de LME que puntuén 0 en la subescala fisiológica y expresión facial como a continuación se explica.

El número de sujetos que puntuán 0 en la escala PIPP-R es mayor en el grupo sacarosa que en el de LME, manteniéndose esta diferencia según edad gestacional al nacer. Este hecho confirma lo planteado en esta discusión anteriormente, en tanto a que la sacarosa disminuye las respuestas faciales al dolor(60).

La variable EG al nacer se comporta de la misma forma que en la puntuación PIPP, siendo decreciente según edad gestacional en el grupo LME, no ocurriendo esto en el grupo sacarosa, donde nuevamente los RNEPT puntuán por debajo que el resto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Llanto

Tal como se evidencia en la literatura el llanto no es un signo sensible de dolor en pretérminos, alrededor del 20% de los neonatos prematuros o los gravemente enfermos, no lloran durante un procedimiento doloroso debido al agotamiento de energía (170). En este estudio se observa (tabla 55) que el tiempo de llanto respecto a la duración de la venopunción es muy corto, siendo mayor en el grupo de LME que en el de sacarosa.

En el momento de sacarosa hasta el 25% de la muestra no llora durante el procedimiento.

Dosis de sacarosa

Una de las limitaciones en el uso de la sacarosa y tal como se describe en la última revisión de la Cochrane, es que no se conoce cual es la dosis mínima efectiva de sacarosa.

En este estudio se ha utilizado el volumen mínimo tanto de sacarosa como de LME recomendada por la IASP, que es menor de lo que se ha utilizado en es la mayoría de los estudios.

En este estudio los sujetos puntuaron en el momento de sacarosa con una media de 6,47 puntos, o mediana de 6 según la escala PIPP. En el siguiente

cuadro se observa las dosis empleadas de sacarosa y la puntuación obtenida en la escala PIPP, en los artículos consultados, cuya población de estudio fueron pretérminos y utilizaron la escala PIPP para evaluar el dolor.

Cuadro 10. Puntuación PIPP con sacarosa en distintos estudios

Autor, año	Participantes	Procedimiento doloroso	Intervención	Resultado: puntuación PIPP sacarosa+SNN
Simonse, 2012	Edad gestacional entre 32 y 37 n=71	Punción de talón	<ul style="list-style-type: none"> - 1 o 2 mL de sacarosa al 24% + chupete - Leche materna en brazos de su madre - Leche materna con jeringa 	5,25 (IC 95% 3,56 - 6,94)
Gibbins, 2002	Media de 33EG n=190	Punción de talón	<ul style="list-style-type: none"> - 0.5 mL de sacarosa 24% con chupete. - 0.5 mL de sacarosa 24% sin chupete - 0.5 mL de agua esteril con chupete 	8,16 (3,24)
Stevens, 1999	27-31 semanas de EG n=122	Punción de talón	<ul style="list-style-type: none"> - Posición prono - Chupete sumergido en agua esteril - Chupete sumergido en sacarosa al 24% 	9,06 (3,48)
Stevens, 2005	26 to 30 semanas de EG, < 72 h' edad postnatal n=66	Días 7, 14, 21 y 28 de punción de talon rutinaria	<ul style="list-style-type: none"> - Control - no intervention - 0,1mL de agua esteril y chupete - 0,1 mL de sacarosa 24% y chupete 	Dia 14: 8 (iC95% 7,5-8,5)
Mitchell, 2004	Sacarosa: media 26,5 semanas EG, edad postm 8,5 semanas Grupo (agua): media 27,3 semanas EG, edad postm 8,2 s N=30	Exploración ROP	<ul style="list-style-type: none"> - 3 dosis de 0,1mL de sacarosa 24% y chupete - 3 dosis de 0,1mL de agua esteril y chupete 	8,8 (2,71)

Autor, año	Participantes	Procedimiento doloroso	Intervención	Resultado: puntuación PIPP sacarosa+SNN
Gal, 2005	Media 26,4 EG, rango de 24-29 semanas EG, edad posnatal de 28 a 93 días. N= 23	Exploración ROP	<ul style="list-style-type: none"> - 2 mL de sacarosa 24% - 2 mL de agua esteril 	8,3 (4,5)
Grabska, 2005	< 28 semanas de EG. EG postnatal 50,8 (20,3) días N=32	Exploración ROP	<ul style="list-style-type: none"> - sacarosa 24% - agua esteril Dosis ajustadas al peso < 1kg: 0,5mL 1-1,5kg: 1mL >1,5 – 2kg: 1,5 mL > 2 kg: 2 mL 	14 (3)
Alsaedi, 2009	32 semanas de EG, de 27.-46, media 32,4 (2). N=36	Venopunción	<ul style="list-style-type: none"> - 0.5 mL de agua esteril y chupete - 0.5 mL de agua esteril sin chupete - 0.5 mL de sacarosa 24% y chupete - 0.5 mL de sacarosa 24% sin chupete - Chupete solo - Grupo control :nada 	2*
Kristoffer sen 2011	De 28 a 32 semanas EG N=24	Inserción de sonda nasogástrica	<ul style="list-style-type: none"> - 0.2 mL de agua esteril y chupete - 0.2 mL de agua esteril sin chupete - 0.2 mL de sacarosa 24% y chupete - 0.2 mL de sacarosa 24% sin chupete - Chupete solo - Grupo control:nada 	7 [5-9]

Fuente: Elaboración propia, (96,121)

Se observa que hay solo un estudio Alsaedi,2009 (171) que compara la sacarosa versus control en pretérminos durante la venopunción y que monitoriza el dolor con la escala PIPP, y que utiliza dosis superiores a este estudio obteniendo puntuaciones menores en la escala PIPP. Sin embargo los resultados de este estudio son poco convincentes ya que muestran para todos los grupos de tratamiento puntuaciones de dolor muy bajas. Tras la lectura del mismo, se evidencia que la escala PIPP no es utilizada correctamente, estandarizando la puntuación total de PIPP con un mínimo de 0 y máximo de 3, por lo tanto los resultados de este estudio no son comparables.

Con la premisa que la venopunción es un procedimiento menos doloroso que la punción de talón (78), en el estudio de Simonse, 2012 muestra una puntuación 5,25 dando 2ml de sacarosa al 24%, y en el Gibbins, 2012 con un volumen de 0,5ml se obtienen puntuaciones más elevadas que en este estudio.

Por lo tanto se podría utilizar las dosis mínimas utilizadas en este estudio, ya que comparándolo con otros, se obtienen similares puntuaciones de PIPP atendiendo al tipo de procedimiento.

Al realizar el modelo multivariante explicativo de dolor en el grupo LME, se obtiene como variables con asociación el padecer ductus arterioso persistente, la duración de la venopunción, el tiempo desde la última toma y el hospital de Getafe. Sin embargo debido a estudios previos, se incluyeron en el modelo las variables sexo y edad gestacional al nacer (148-150).

En este estudio no se encuentra una relación estadísticamente significativa entre la edad gestacional al nacer y la puntuación de dolor en el grupo de LM. Aunque sí que se encuentra relación en la subescala conductual de PIPP, dándose menores respuestas conductuales ante el dolor en cuanto aumenta la EG al nacer, tal como muestran otros estudios (172,173). Sin embargo los estudios de Grunau, 2001; Holsti, 2006; Xia, 2002 muestran que hay mayores respuestas conductuales ante el dolor en cuanto va incrementándose la edad gestacional siendo estas relaciones estadísticamente significativas (104,149,150).

Así se obtiene que padecer DAP aumenta 2,90 puntos en la escala PIPP, por cada minuto que se prolongue la venopunción aumentará la venopunción en 0,24 puntos. Destacar que el hospital de Getafe puntúa 3,80 puntos en la PIPP por encima respecto al HGUGM, no encontrándose una explicación plausible al mismo.

En el análisis bivalente según las subescalas de PIPP, ofrece mucha información pero esta es heterogénea, y se encuentran pocas diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo Sacarosa, el análisis multivariante nos arroja que existen relaciones estadísticamente significativas entre el motivo de la venopunción, nuevamente la presencia de DAP, aunque en este caso la relación es inversa, el padecer SDRI y nuevamente el hospital de Getafe. En este modelo la EG al nacer muestra que la puntuación del dolor aumenta al aumentar la EG, aunque esta relación no es estadísticamente significativa.

El dolor es aún un problema de salud pública relevante y necesario abordar desde un punto de vista multidisciplinar, son necesarios más estudios que aclaren el mecanismo de acción de la sacarosa, la seguridad de esta. Sobre el mecanismo de acción de la leche materna extraída, ya que en un reciente estudio con el objetivo de valorar el alivio del dolor por el olor de la leche materna, se muestran puntuaciones de PIPP menores en aquellos niños que se les colocó una gasa mojada en leche materna cerca de la nariz, que los que se les impregnó en fórmula artificial (174) .

Por otro lado también se ha de evaluar la eficacia de la leche materna donada en el alivio del dolor, ya que este producto está en exponencial desarrollo y disponibilidad.

En un reciente estudio publicado con metodología delphi y cuyo objetivo fue describir cuales eran los principales temas que se investigaba por enfermería de neonatología en Europa (Finlandia, Grecia, Portugal y Reino Unido), se destaca el estudio del estrés y el dolor en primera posición (175), sin embargo en España el tema más investigado por las enfermeras de Unidades de Neonatología es la participación de los padres en el cuidado del neonato (176).

Limitaciones de estudio

Las limitaciones previas de este estudio son las relacionadas con la medición del dolor en los pretérminos. Tal como se ha expuesto en el capítulo de la introducción, las escalas que miden el dolor en el neonato puede estar asociadas a sesgos de interpretación en las muecas faciales y en otros componentes de valoración del dolor.

Debido a limitaciones de personal asociado a esta investigación no fue posible contar con dos investigadoras que valoraran el dolor simultáneamente para así a ver realizado la concordancia interobservador y apostar por una mayor validez de los datos de puntuación de PIPP. Además esta investigadora, no era siempre la misma dentro de cada centro.

Otra de las limitaciones es el comportamiento de la variable resultado dolor, medida a través de la puntuación de PIPP. Las puntuaciones no han seguido una distribución normal, haciendo complejos los análisis multivariantes realizados.

Han ocurrido aproximadamente un 50% por pérdidas, desde el periodo 1 al periodo 2. La pérdidas han ocurrido por dos motivos (Fig.15) alta a domicilio y no cumplir los criterios de inclusión en el periodo 2 (> 37 semanas de EG).

En nuestro medio a pesar de ser la venopunción uno de los diez procedimientos más frecuentes en neonatología, la mayoría de las muestras se recogen por punción de talón (42) (screening metabólico, gasometría, niveles de proteína c reactiva, etc.), a pesar de ser este procedimiento más

doloroso que la venopunción (78), aunque en un reciente estudio al preguntar al personal de enfermería que percepción tenían a cerca de qué dolía más, puntuaban más la venopunción que la punción de talón (157).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES



No existen diferencias en el alivio del dolor en pretérminos sometidos a venopunción en los grupos de tratamiento leche materna extraída y sacarosa. Por lo tanto ante igualdad, se recomienda usar leche materna extraída ante las controversias y lagunas de la sacarosa expuestas en la presente tesis doctoral.

Tampoco hay diferencias respecto a la duración y proporción de llanto en ambos grupos.



La LME alivia el dolor en neonatos pretérminos durante el procedimiento doloroso venopunción, obteniendo una puntuación de 7 en la escala PIPP. Obteniendo respuestas al dolor más exageradas en función de menor edad gestacional al nacer, y puntuando más las niñas.

En el grupo LME se muestran puntuaciones más elevadas en las respuestas al dolor conductuales y de expresión facial, respecto al grupo sacarosa.

Presentar ductus arterioso persistente y la duración de la venopunción aumentan la puntuación de dolor, y la edad gestacional al nacer y el tiempo desde la última toma adquieren una relación inversa.



La sacarosa también alivia el dolor en pretérminos, obteniendo una puntuación de 6 en la escala PIPP. No existen diferencias según sexo, obteniendo puntuaciones más bajas según edad gestacional menor al nacer.

En el grupo sacarosa, tras los ajustes, presentar síndrome distrés respiratorio, la canalización de VVP, la edad gestacional al nacer aumentan la puntuación de dolor, y presentar ductus arterioso persistente adquiere una relación inversa con la puntuación del dolor.



Las dosis mínimas utilizadas en el estudio son efectivas en la reducción del dolor, por lo que se aconseja utilizar estas dosis mínimas, ante la escasez de estudios sobre la seguridad de la sacarosa en grandes pretérminos.



La edad gestacional al nacer se comporta distinto en el grupo sacarosa que en el de leche materna extraída. En el grupo leche materna extraída se obtiene mayor puntuación de dolor en cuanto a menos semanas de edad gestacional, cumpliéndose también en las subescalas de la PIPP. En el grupo sacarosa los recién nacidos extremadamente preterminos obtiene las puntuaciones más bajas.



En cuanto al sexo, los niños lloran menos y tienen menos respuestas faciales ante el dolor que las niñas en el grupo de leche materna extraída.



El centro se comporta como un confusor, ya que en un centro se muestra favorable a la sacarosa con diferencia y el resto a la LME.



Venopunción, la extracción analítica duele menor que la canalización de VVP, siendo la mano unas de las zonas de venopunción menos dolorosa. Hay una correlación positiva entre el tiempo de venopunción y el dolor manifestado por el pretérmino.



Alta aplicación de medidas no farmacológicas como la succión no nutritiva y la contención durante el procedimiento doloroso. En este estudio, pocos neonatos tienen pauta de analgesia farmacológica durante la realización del estudio.



La sacarosa obtiene puntuaciones menores en la subescala de respuestas faciales y conductual que en el grupo de leche materna extraída.



Al comparar ambos tratamientos utilizando la escala PIPP-R, tampoco se observan diferencias. Evita aumentar la puntuación del dolor ajustándola según edad gestacional.



Se necesitan estudios de investigación que determinen cual es el mecanismo de acción de la leche materna extraída.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

(1) World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-253.

(2) Hurtado-Suazo JA, García-Reymundo M, Calvo-Aguilar MJ, Ginovart-Galiana G, Jiménez-Moya A, Trincado-Aguinagalde MJ, et al. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5):327.e1-327.e7.

(3) Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. *Protocolos de Urgencias Pediátricas.* Madrid: Ergón, S.A.; 2010.

(4) García-Muñoz F. Aspectos éticos en la asistencia al recién nacido extremadamente prematuro: límites de viabilidad. *An Pediatr Contin.* 2013;11(4):232-236.

(5) Rodrigo FG, Pérez AG, Hernández JAG, Aloy JF. Morbidity and mortality in newborns at the limit of viability in Spain: A population-based study. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(6):348-356.

(6) Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Between-Hospital Variation in Treatment and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2015; 372(19):1801-1811.

(7) Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-2172.

(8) Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. Chapter 2: 15 million preterm births: Priorities for action based on national,

regional and global estimates. In: Howson CP KM, Lawn JE, editor. *Born Too Soon: the Global Action Report on Preterm Birth* New York: Save the Children, World Health Organization; 2012. p. 17-31.

(9) McCabe ER, Carrino GE, Russell RB, Howse JL. Fighting for the Next Generation: US Prematurity in 2030. *Pediatrics*. 2014;134(6):1193-1199.

(10) Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-234.

(11) Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A, et al. *Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births*. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.

(12) Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399-403.

(13) Dean SV, Mason EM, Howson CP, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. *Born Too Soon: Care before and between pregnancy to prevent preterm births: from evidence to action*. *Reprod Health* 2013;10(Suppl 1):S3.

(14) Castell EC, Rizo-Baeza M, Cordero MA, Rizo-Baeza J, Guillén VG. Edad Materna como factor de riesgo de prematuridad en España; área Mediterránea. *Nutr Hosp*. 2013; 28(5): 1536-1540.

(15) Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Maternal Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):957-970.

(16) Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AE, Persson M, Wikström A, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013;309(22):2362-2370.

- (17) Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. General obstetrics: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*. 2006;113(5):528-535.
- (18) Schaaf JM, Liem S, Mol B, Abu-Hanna A, Ravelli A. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2013;30(6):433-450.
- (19) Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo A, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG*. 2013;120(11):1356-1365.
- (20) Howson CP, Kimmey M, McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon: preterm birth matters. *Reprod Health* 2013;10(Suppl 1):S1.
- (21) Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, Pennell CE, Arrese CA, Keelan JA. Strategies to prevent preterm birth. *Front Immunol*. 2014; 5: 584.
- (22) Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2014;379(9832):2151-2161.
- (23) García-Muñoz-Rodrigo F, Díez-Recinos A, García-Alix-Pérez A, Figueras-Aloy J, Vento-Torres M. Changes in Perinatal Care and Outcomes in Newborns at the Limit of Viability in Spain: The EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107(2):120-129.
- (24) Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization: framework for the assessment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the neonatal intensive care environment. *Phys Occup Ther Pediatr*. 1986;6(3-4):3-53.
- (25) Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113(4):846-857.

- (26) Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357-368.
- (27) Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T. Bronchopulmonary dysplasia—prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr.* 2011;100(1):53-58.
- (28) Kim JH. Necrotizing enterocolitis: the road to zero. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):39-44.
- (29) Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382(9902):1445-1457.
- (30) Ferrer-Novella C, González-Viejo I, Pueyo-Royo V, Martínez-Fernández R, Galdós-Iztueta M, Peralta-Calvo J, et al. Screening program for retinopathy of prematurity in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(5):184-188.
- (31) Robaina GR, Riesgo S, Robaina MS. Definición y clasificación de la parálisis cerebral:¿un problema ya resuelto?. *Rev Neurol.* 2007;45(2):110-117.
- (32) Spittle AJ, Orton J. Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19(2):84-9.
- (33) Treyvaud K. Parent and family outcomes following very preterm or very low birth weight birth: A review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014. 19(2):131-5.
- (34) Soilly A, Lejeune C, Quantin C, Bejean S, Gouyon J. Economic analysis of the costs associated with prematurity from a literature review. *Public Health.* 2014;128(1):43-62.

- (35) Anand KJ, Bergqvist L, Whit R, Carbajal R. Acute Pain Management in Newborn Infants. *Pain: Clinical Updates*. 2011;19(6).
- (36) Lawson JR. Letter to the editor. The Jeffrey Lawson story. *Birth*. 1986;13:124-5.
- (37) Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014;75(5):584-7.
- (38) Grunau RE. Neonatal Pain in Very Preterm Infants: Long-Term Effects on Brain, Neurodevelopment and Pain Reactivity. *Rambam Maimonides Med*. 2013;4(4):e0025.
- (39) Organización Mundial de la Salud (OMS). Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente: WHO; 2009.
- (40) Servicio Madrileño de Salud. Estrategia de Seguridad del paciente 2015-2020. Madrid: Servicio Madrileño de Salud; 2015.
- (41) Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(1):F47-8.
- (42) Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units. *JAMA* 2008;300(1):60-70.
- (43) Johnston C, Barrington KJ, Taddio A, Carbajal R, Fillion F. Pain in Canadian NICUs: have we improved over the past 12 years? *Clin J Pain*. 2011; 27(3):225-232.
- (44) 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. *Clin J Pain*. 2012;28(8):700-704.

- (45) Jeong IS, Park SM, Lee JM, Choi YJ, Lee J. The frequency of painful procedures in neonatal intensive care units in South Korea. *Int J Nurs Pract* 2014;20(4):398-407.
- (46) Nosarti C, Nam KW, Walshe M, Murray RM, Cuddy M, Rifkin L, et al. Preterm birth and structural brain alterations in early adulthood. *Neuroimage Clin*. 2014;6(0):180-191.
- (47) Valeri BO, Holsti L, Linhares MB. Neonatal Pain and Developmental Outcomes in Children Born Preterm: A Systematic Review. *Clin J Pain*. 2015; 31(4):355-62.
- (48) Vinall J, Miller SP, Chau V, Brummelte S, Synnes AR, Grunau RE. Neonatal pain in relation to postnatal growth in infants born very preterm. *Pain*. 2012;153(7):1374-1381.
- (49) Ranger M, Grunau RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. *Pain Manag* 2014;4(1):57-67.
- (50) Ranger M, Synnes A, Vinall J, Grunau RE. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. *Eur J Pain* 2014;18(6):844-852.
- (51) Lee GY, Yamada J, Kyololo O, Shorkey A, Stevens B. Pediatric Clinical Practice Guidelines for Acute Procedural Pain: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014. 133(3):500-15.
- (52) Spence K, Henderson-Smart D, New K, Evans C, Whitelaw J, Woolnough R, et al. Evidenced-based clinical practice guideline for management of newborn pain. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(4):184-192.
- (53) Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):932-939.

- (54) American Academy of Pediatrics. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics*. 2006;118(5):2231-2241.
- (55) Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants?. *PLoS Med*. 2008;5(6):e129.
- (56) Hatfield LA, Ely EA. Measurement of Acute Pain in Infants: A Review of Behavioral and Physiological Variables. *Biol Res Nurs*. 2015;17(1):100-111.
- (57) Axelin A, Kirjavainen J, Salanterä S, Lehtonen L. Effects of pain management on sleep in preterm infants. *Eur J Pain*. 2010;14(7):752-758.
- (58) Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: an updated review. *Adv Neonatal Care*. 2013;13(6):379-395.
- (59) Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(1):35-50.
- (60) Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A, et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1225-1232.
- (61) Bueno M, Stevens B, de Camargo PP, Toma E, Krebs VLJ, Kimura AF. Breast Milk and Glucose for Pain Relief in Preterm Infants: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2012;129(4):664-670.
- (62) Stevens B, Johnston C, Taddio A, Gibbins S, Yamada J. The premature infant pain profile: evaluation 13 years after development. *Clin J Pain*. 2010;26(9):30.
- (63) Arias MC, Guinsburg R. Differences between uni- and multidimensional scales for assessing pain in term newborn infants at the bedside. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1165-1170.

(64) Holsti L, Grunau RE, Shany E. Assessing pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit: moving to a 'brain-oriented' approach. *Pain Manag.* 2011;1(2):171-179.

(65) Harrison D, Bueno M, Reszel J, Harrison D, Bueno M, Reszel J. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Res Rep Neonatol.* 2015;5: 9-16.

(66) Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw.* 1993;12(6):59-66.

(67) Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain.* 1996 ;12(1):13-22.

(68) Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain* 2014;30(3):238-243.

(69) van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, Tibboel D, Passchier J, Duivenvoorden HJ. The reliability and validity of the COMFORT scale as a postoperative pain instrument in 0 to 3-year-old infants. *Pain.* 2000;84(2-3):367-377.

(70) Hummel P, Lawlor-Klean P, Weiss MG. Validity and reliability of the N-PASS assessment tool with acute pain. *J Perinatol.* 2010;30(7):474-478.

(71) Holsti L, Grunau RE. Initial validation of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP). *Pain.* 2007;132(3):264-272.

(72) Grunau RE, Oberlander T, Holsti L, Whitfield MF. Bedside application of the neonatal facial coding system in pain assessment of premature infants. *Pain.* 1998;76(3):277-286.

(73) Hall RW, Anand KJS. Pain Management in Newborns. *Clin Perinatol.* 2014;41(4):895-924.

- (74) Stevens BJ, Pillai RR, Oberlander TE, Gibbins S. Assessment of pain in neonates and infants. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editor. Pain in Neonates and Infants. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 67-90.
- (75) Duhn LJ, Medves JM. A systematic integrative review of infant pain assessment tools. *Adv Neonatal Care*. 2004;4(3):126-140.
- (76) Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment and Management of Pain. 3rd ed. Toronto, ON: Registered Nurses' Association of Ontario; 2013.
- (77) The Hospital for Sick Children. Guidelines for Pain Assessment and Management for Neonates. 2011; Disponible en: <http://www.sickkids.ca/clinical-practice-guidelines/clinical-practice-guidelines/Guidelines-for-Pain-Assessment-and-Management-for-Neonates.html>. Acceso Febrero, 2015.
- (78) Shah VS, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD001452.
- (79) Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management. 2nd Edition ed.: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
- (80) Walker SM. Neonatal pain. *Pediatric Anesth*. 2014;24(1):39-48.
- (81) Pillai-Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD006275.
- (82) Fernandes A, Campbell-Yeo M, Johnston CC. Procedural pain management for neonates using nonpharmacological strategies: Part 1: sensorial interventions. *Adv Neonatal Care* 2011;11(4):235-241.

- (83) Ludington-Hoe S, Morgan K, Abouelfettoh A. A clinical Guideliene for Implementation of Kangaroo Care with Premature Infants of 30 or more week postmenstrual age. *Adv Neonatal Care* 2008;8(3):3-23.
- (84) Head LM. The effect of kangaroo care on neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2014;28(4):290-9; quiz E3-4.
- (85) Jefferies AL, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Kangaroo care for the preterm infant and family. *Paediatr Child Health.* 2012;17(3):141-146.
- (86) 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: CD008435.
- (87) de Sousa Freire, Nájala Borges, Garcia JBS, Lamy ZC. Evaluation of analgesic effect of skin-to-skin contact compared to oral glucose in preterm neonates. *Pain.* 2008;139(1):28-33.
- (88) Marín-Gabriel MÁ, del Rey-Hurtado de Mendoza B, Jiménez-Figueroa L, Medina V, Iglesias.Fernández B, Vázquez-Rodríguez M, et al. Analgesia with breastfeeding in addition to skin-to-skin contact during heel prick. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F499-F503.
- (89) Naughton KA. The combined use of sucrose and nonnutritive sucking for procedural pain in both term and preterm neonates: an integrative review of the literature. *Adv Neonatal Care.* 2013;13(1):9-19; quiz 20-1.
- (90) Liaw J, Yang L, Wang KK, Chen C, Chang Y, Yin T. Non-nutritive sucking and facilitated tucking relieve preterm infant pain during heel-stick procedures: a prospective, randomised controlled crossover trial. *Int J Nurs Stud.* 2012;49(3):300-309.

- (91) Lopez O, Subramanian P, Rahmat N, Theam LC, Chinna K, Rosli R. The effect of facilitated tucking on procedural pain control among premature babies. *J Clin Nurs*. 2015;24(1-2):183-191.
- (92) Cardoso MV, Farias LM, Melo GM. Music and 25% glucose pain relief for the premature infant: a randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(5):810-818.
- (93) Bergomi P, Chieppi M, Maini A, Mugnos T, Spotti D, Tzialla C, et al. Nonpharmacological techniques to reduce pain in preterm infants who receive heel-lance procedure: a randomized controlled trial. *Res Theory Nurs Pract*. 2014;28(4):335-348.
- (94) Zhu J, Hong-Gu H, Zhou X, Wei H, Gao Y, Ye B, et al. Pain relief effect of breast feeding and music therapy during heel lance for healthy-term neonates in China: A randomized controlled trial. *Midwifery*. 2015;31(3):365-372.
- (95) Blass EM, Smith BA. Differential effects of sucrose, fructose, glucose, and lactose on crying in 1-to 3-day-old human infants: Qualitative and quantitative considerations. *Dev Psychol*. 1992;28(5):804-810.
- (96) Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD001069.
- (97) Bueno M, Yamada J, Harrison D, Khan S, Ohlsson A, Adams-Webber T, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):153-161.
- (98) Johnston CC, Filion F, Snider L, Majnemer A, Limperopoulos C, Walker C-, et al. Routine Sucrose Analgesia During the First Week of Life in Neonates Younger Than 31 Weeks' Postconceptional Age. *Pediatrics*. 2002;110(3):523-528.

- (99) Stevens B, Yamada J, Beyene J, Gibbins S, Petryshen P, Stinson J, et als. Consistent Management of Repeated Procedural Pain With Sucrose in Preterm Neonates: Is It Effective and Safe for Repeated Use Over Time?. *Clin J Pain*. 2005;21(6):543-548.
- (100) Gaspardo C, Miyase C, Chimello J, Martinez F, Linhares M. Is pain relief equally efficacious and free of side effects with repeated doses of oral sucrose in preterm neonates?. *Pain*. 2008;137(1):16-25.
- (101) Linhares MB, Gaspardo CM, Souza LO, Valeri BO, Martinez FE. Examining the side effects of sucrose for pain relief in preterm infants: a case-control study. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(6):527-532.
- (102) Campbell N, Cleaver K, Davies N. Oral sucrose as analgesia for neonates: How effective and safe is the sweet solution? A review of the literature. *Journal of Neonatal Nursing* 2014 12;20(6):274-282.
- (103) Harrison D. Oral sucrose for pain management in infants: Myths and misconceptions. *J Neonatal Nurs*. 2008;14(2):39-46.
- (104) Holsti L, Grunau RE, Whifield MF, Oberlander TF, Lindh V. Behavioral responses to pain are heightened after clustered care in preterm infants born between 30 and 32 weeks gestational age. *Clin J Pain*. 2006;22(9):757-764.
- (105) Taddio A, Yiu A, Smith RW, Katz J, McNair C, Shah V. Variability in clinical practice guidelines for sweetening agents in newborn infants undergoing painful procedures. *Clin J Pain*. 2009;25(2):153-155.
- (106) De Lima J, Carmo KB. Practical pain management in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(3):291-307.
- (107) Mokhnach L, Anderson M, Glorioso R, Loeffler K, Shinabarger K, Thorngate L et als. NICU procedures are getting sweeter: development of a sucrose protocol for neonatal procedural pain. *Neonatal Netw*. 2010;2012(1/7/2012):9.

- (108) Ramenghi LA, Evans DJ, Levene MI. "Sucrose analgesia": absorptive mechanism or taste perception?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(2):F146-F147.
- (109) Blass E, Fitzgerald E, Kehoe P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987;26(3):483-489.
- (110) Blass EM, Ciaramitaro V. A new look at some old mechanisms in human newborns: taste and tactile determinants of state, affect, and action. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1994;59(1):I-V, 1-81.
- (111) Anseloni VC, Weng H, Terayama R, Letizia D, Davis BJ, Ren K, et al. Age-dependency of analgesia elicited by intraoral sucrose in acute and persistent pain models. *Pain.* 2002;97(1):93-103.
- (112) Taddio A, Shah V, Shah P, Katz J. Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(11):1071-1074.
- (113) Pasek TA, Huber JM. Hospitalized Infants Who Hurt: A Sweet Solution With Oral Sucrose. *Crit Care Nurse.* 2012;32(1):61-69.
- (114) Gradin M, Schollin J. The role of endogenous opioids in mediating pain reduction by orally administered glucose among newborns. *Pediatrics.* 2005;115(4):1004-1007.
- (115) Holsti L GR. Considerations for Using Sucrose to Reduce Procedural Pain in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2010;125(5):1042-47.
- (116) Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #8: human milk storage information for home use for full-term infants (original protocol March 2004; revision #1 March 2010). *Breastfeed Med.* 2010;5(3):127-130.

(117) Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004950.

(118) Upadhyay A, Aggarwal R, Narayan S, Joshi M, Paul VK, Deorari AK. Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Acta Paediatr* 2004;93(4):518-522.

(119) Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Türküner M, Başaran M. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr.* 1999;158(1):63-6.

(120) Ozdogan T, Akman I, Cebeci D, Bilgen H, Ozek E. Comparison of two doses of breast milk and sucrose during neonatal heel prick. *Pediatric Int.* 2010;52(2):175-179.

(121) Simonse E, Mulder PGH, van Beek RHT. Analgesic Effect of Breast Milk Versus Sucrose for Analgesia During Heel Lance in Late Preterm Infants. *Pediatrics.* 2012;129(4):657-663.

(122) Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):217-20.

(123) Ou-Yang MC, Chen IL, Chen CC, Chung MY, Chen FS, Huang HC. Expressed breast milk for procedural pain in preterm neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Paediatr.* 2013;102(1):15-21.

(124) Rite-Gracia S, Fernández-Lorenzo JR, Echániz-Urcelay I, Botet-Mussons F, Herranz-Carrillo G, Moreno-Hernando J et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2013. 79(1): 51.e1- 51.e11.

(125) ORDEN 577/2000, de 26 de octubre, de la Consejería de Sanidad, por la que se modifican los requisitos técnico-sanitarios de determinadas

unidades establecidas en el Anexo II de la Orden de 11 de febrero de 1986 y se incorporan y definen nuevas tipologías. 10 Noviembre 2000;ORDEN 577/2000.

(126) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidades de Neonatología. Estándares y recomendaciones de calidad. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

(127) Wallin L, Eriksson M. Newborn Individual Development Care and Assessment Program (NIDCAP): a systematic review of the literature. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2009;6(2):54-69.

(128) NIDCAP Federation International,. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). 2015; Disponible en: <http://nidcap.org/es/>. Acceso 12 de Marzo, 2015.

(129) Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Pediatrics.* 2013;131(3):e881-e893.

(130) Als H, McAnulty GB. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive care for preterm infants. *Curr Womens Health Rev.* 2011;7(3):288-301.

(131) Boletín oficial del estado. Orden SAS/1730/2010, de 17 de junio, por la que se aprueba y publica el Programa Formativo de la Especialidad de Enfermería Pediátrica. 29 de Junio 2010;157(Sec. III.):Pág. 57251.

(132) Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012 Dec 26;308(24):2594-2604.

(133) Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Methods and processes of the CONSORT Group: example of an extension for trials

assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med* 2008;148(4):W-60-W-66.

(134) U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Septiembre 2014; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Acceso Junio, 2015.

(135) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials. 2010. Rockville. 2010.

(136) Hung H, Wang S, O'Neill R. A Regulatory Perspective on Choice of Margin and Statistical Inference Issue in Non-inferiority Trials. *Biom J*. 2005;47(1):28-36.

(137) Wangge G. Non-inferiority trials: methodological and regulatory challenges [Tesis doctoral]. Jakarta, Indonesië: Utrecht University; 2012.

(138) Mads Haahr. Random.org: random sequences generator. 2015; Disponible en: <https://www.random.org/sequences/>. Acceso abril, 2013.

(139) Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the Premature Infant Pain Profile in the Clinical Setting. *Clin J Pain*.1999;15(4):297-303.

(140) Jonsdottir RB, Kristjansdottir G. The sensitivity of the premature infant pain profile–PIPP to measure pain in hospitalized neonates. *J Eval Clin Pract*. 2005;11(6):598-605.

(141) Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, et al. Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early Hum Dev*. 2014;90(4):189-193.

(142) Órgano JEFATURA DEL ESTADO. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. 14 de Diciembre de 1999;298:43088-43099.

(143) Órgano JEFATURA DEL ESTADO. BOE. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.. 04 de Julio de 2007:28826-28848.

(144) Sellam G, Engberg S, Denhaerynck K, Craig KD, Cignacco EL. Contextual factors associated with pain response of preterm infants to heelstick procedures. *Eur J Pain*. 2013;17(2):255-263.

(145) Valeri BO, Linhares MBM. Pain in preterm infants: Effects of sex, gestational age, and neonatal illness severity. *Psychol Neurosci*. 2012;5(1):11- 19.

(146) Sellam G, Cignacco EL, Craig KD, Engberg S. Review: Contextual factors influencing pain response to heelstick procedures in preterm infants: What do we know? A systematic review. *Eur J Pain* 2011;15(7):661.e1-e15.

(147) Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):189-207.

(148) Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long term effects. *Clin Perinatol*. 2002;29(3):373-394.

(149) Chuanxiong X, Lei Y, Ping Z, Xiaoming Z. Response to pain by different gestational age neonates. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2002;22(1):84-86.

(150) Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics*. 2001;107(1):105-112.

(151) Barlow SM. Oral and respiratory control for preterm feeding. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17(3):179-186.

- (152) Cong X, McGrath JM, Delaney C, Chen H, Liang S, Vazquez V, et al. Neonatal Nurses' Perceptions of Pain Management: Survey of the United States and China. *Pain Manag Nurs*. 2014. 15(4):834-44.
- (153) Ozawa M, Yokoo K. Pain management of neonatal intensive care units in Japan. *Acta Paediatr*. 2013;102(4):366-372.
- (154) Foster J, Spence K, Henderson-Smart D, Harrison D, Gray PH, Bidewell J. Procedural pain in neonates in Australian hospitals: A survey update of practices. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(1):E35-E39.
- (155) Ponsell-Vicens ME. Percepciones de los diferentes profesionales de la salud ante el manejo del dolor infantil y atención a la familia en el ámbito de la atención hospitalizada en Mallorca [Tesis Doctoral]. Universitat de les Illes Balears. Departament de Filosofia i Treball Social; 2012.
- (156) López-Maestro M, Melgar-Bonis A, de la Cruz-Bertolo J, Perapoch-López J, Mosqueda-Peña R, Pallás-Alonso C. Cuidados centrados en el desarrollo. Situación en las unidades de neonatología de España. *An Pediatr (Bar)*. 2014; 81(4):232-40.
- (157) Rodríguez-De Dios P, Camacho-Vicente V, Collados-Gómez L, González-Villalba M, Pascual-Agudo L, Ferrero-Calvo V. Percepción del personal de enfermería en el manejo del dolor del neonato. En: V Congreso Sociedad Española de Enfermería Neonatal. Sevilla; Mayo de 2015; 2015.
- (158) Losacco V, Cuttini M, Greisen G, Haumont D, Pallás-Alonso CR, Pierrat V, et al. Heel blood sampling in European neonatal intensive care units: compliance with pain management guidelines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F65-F68.
- (159) Courtois E, Droutman S, Magny J, Merchaoui Z, Durrmeyer X, Roussel C, et al. O-147 Frequency Of Heelsticks And Analgesic Management In Neonates Admitted To Neonatal Intensive Care Units (nicus): Epippain 2

Study (epidemiology Of Procedural Pain In Neonates). Archives of Disease in Childhood 2014 October 01;99(Suppl 2):A80-A80.

(160) Infusion Nurse Society. Infusion Nursing: Standard for the practice. Journal of Infusion Nursing 2011;34(1S):S1-S110.

(161) Gale G, Franck L, Kools S, Lynch M. Parents' perceptions of their infant's pain experience in the NICU. Int J Nurs Stud. 2004;41(1):51-58.

(162) Miles MS, Funk SG, Carlson J. Parental Stressor Scale: neonatal intensive care unit. Nurs Res. 1993;42(3):148-152.

(163) Franck LS, Oulton K, Nderitu S, Lim M, Fang S, Kaiser A. Parent Involvement in Pain Management for NICU Infants: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2011;128:510-518.

(164) Franck LS, Oulton K, Bruce E. Parental involvement in neonatal pain management: an empirical and conceptual update. J Nurs Scholarsh. 2012;44(1):45-54.

(165) Cleveland LM. Parenting in the neonatal intensive care unit. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2008;37(6):666-691.

(166) Unicef. Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia . 2015; Disponible en: <http://www.ihan.es/>. Acceso 3 junio, 2015.

(167) Valeri B, Gaspardo C, Martinez F, Linhares M. Pain reactivity in preterm neonates: examining the sex differences. Eur J Pain. 2014;18(10):1431-1439.

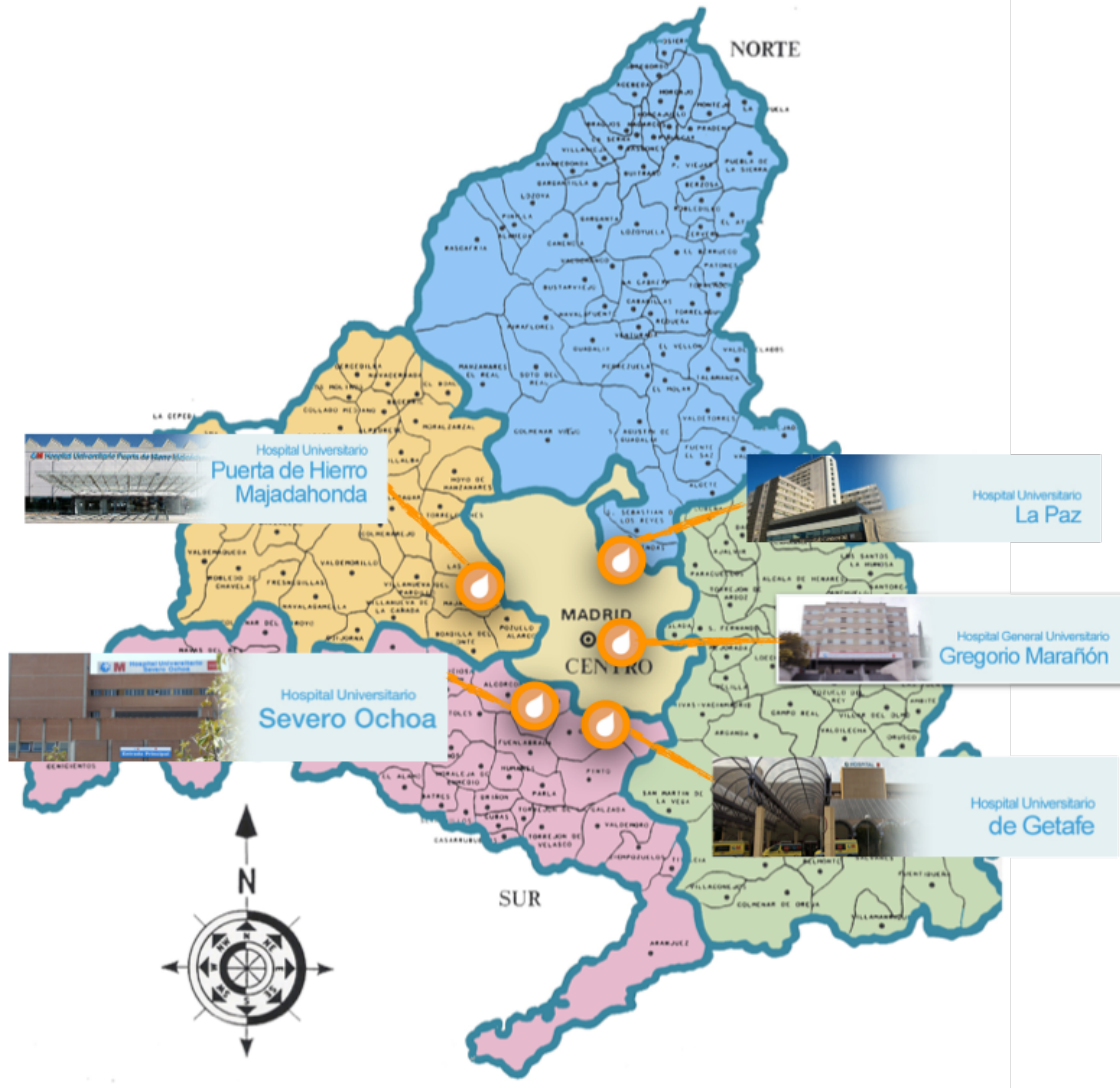
(168) Guinsburg R, de Araújo-Peres C, Branco-de-Almeida MF, de Cássia-Xavier-Balda R, Cássia- Berenguel R, Tonelotto J, et al. Differences in pain expression between male and female newborn infants. Pain. 2000;85(1):127-133.

- (169) Grunau RV, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain*. 1987;28(3):395-410.
- (170) Johnston CC, Stevens BJ, Franck LS, Jack A, Stremler R, Platt R. Factors explaining lack of response to heel stick in preterm newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1999;28(6):587-594.
- (171) Elserafy FA, Alsaedi SA, Louwrens J, Sadiq BB, Mersale AY. Oral sucrose and a pacifier for pain relief during simple procedures in preterm infants: A randomized controlled trial. *Ann Saudi Med*. 2009;29(3):184-188.
- (172) Slater R, Cantarella A, Yoxen J, Patten D, Potts H, Meek J, et al. Latency to facial expression change following noxious stimulation in infants is dependent on postmenstrual age. *Pain*. 2009;146(1):177-182.
- (173) Gibbins S, Stevens B, Beyene J, Chan PC, Bagg M, Asztalos E. Painbehaviours in Extremely Low Gestational Age infants. *Early Hum Dev*. 2008;84(7):451-8.
- (174) Badiee Z, Asghari M, Mohammadizadeh M. The Calming Effect of Maternal Breast Milk Odor on Premature Infants. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(5):322-325.
- (175) Wielenga JM, Tume LN, Latour JM, van den Hoogen A. European neonatal intensive care nursing research priorities: an e-Delphi study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(1):F66-71.
- (176) Escobedo Mesas E. Revisión bibliográfica: el papel de los enfermeros en la investigación neonatal. V Congreso de Enfermería Neonatal 2015

ANEXOS

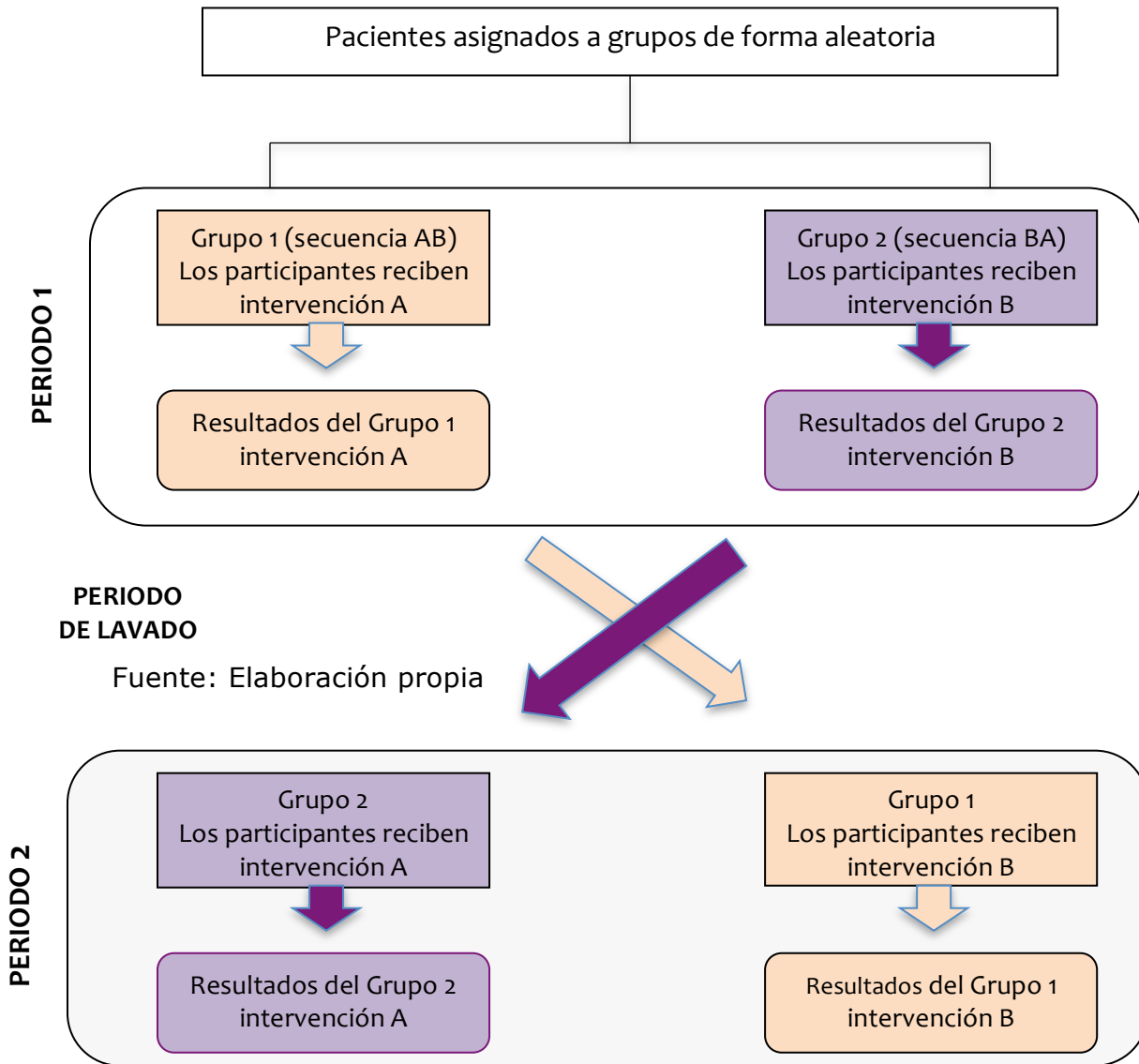
ANEXOS

ANEXO I: Hospitales participantes



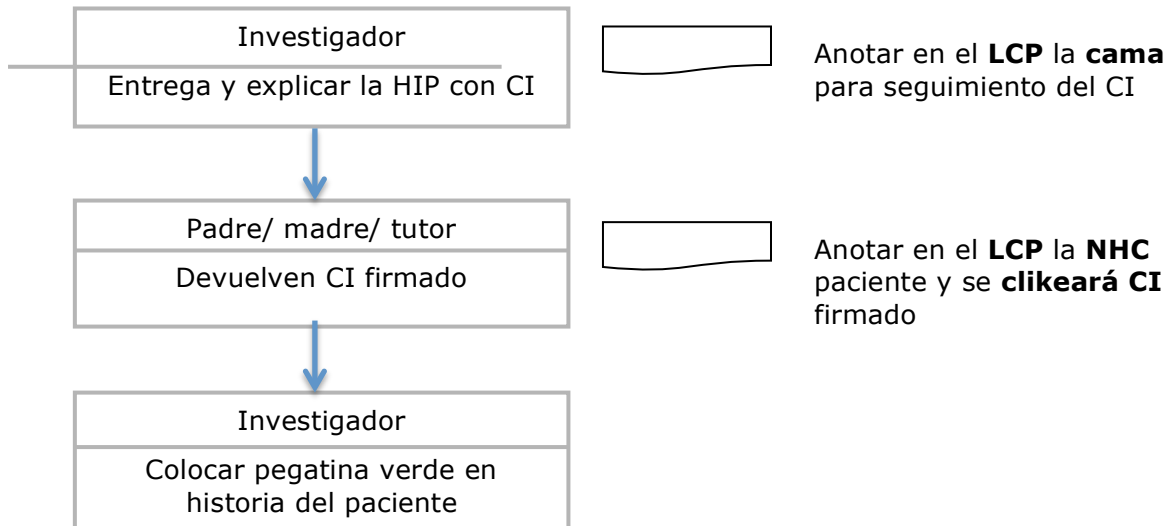
Fuente: Adaptación de www.madrid.org

ANEXO II: Diseño ensayo clínico cruzado

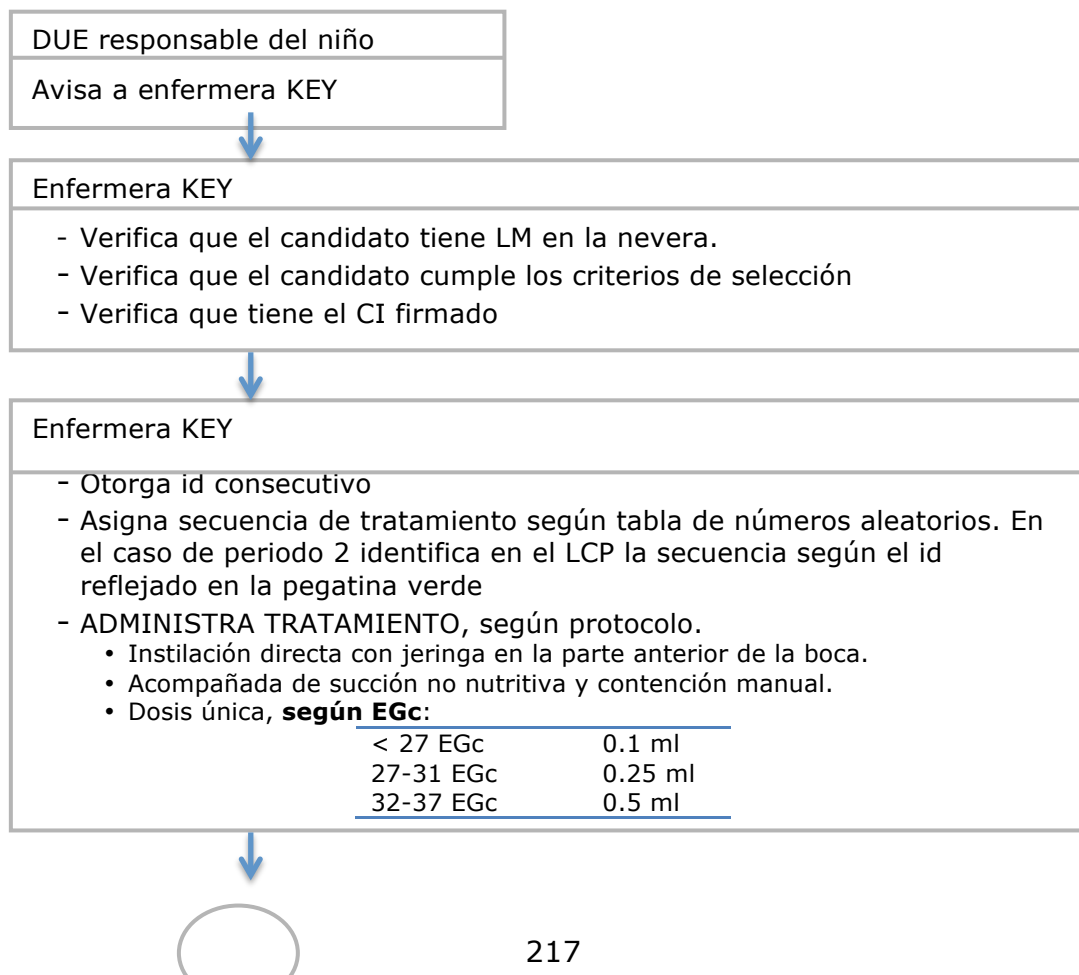


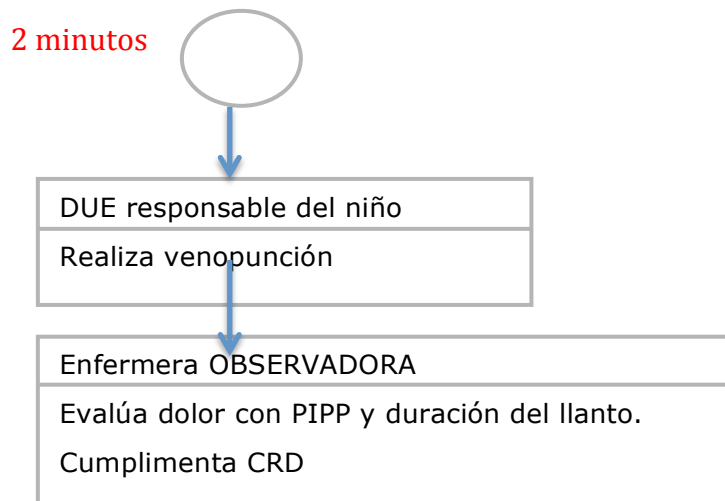
ANEXO III: Flujograma de intervención

HIP: Hoja de Información a padres;
 CI: Consentimiento Informado;
 LCP: listado de control de pacientes
 CRD: cuaderno de recogida de datos



CUANDO EL NEONATO CANDIDATO PRECISE VENOPUNCIÓN:





ANEXO IV: Listado de control de pacientes (LCP)
LISTADO DE CONTROL DE PACIENTES (LCP)
 LACTEET

Nº pag

ID	NHC	Cama	Secuencia Tratamiento	Periodo	Fecha	Consentimiento firmado	comentarios
				1		<input type="checkbox"/>	
				2			
				1		<input type="checkbox"/>	
				2			
				1		<input type="checkbox"/>	
				2			
				1		<input type="checkbox"/>	
				2			
				1		<input type="checkbox"/>	
				2			

* se iniciará su cumplimentación cuando se le entregue y explique a los padres el consentimiento informado. Pero se asignará el ID en la primera venopunción del estudio.

ANEXO V: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Código: Lacteet v.1

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD) de Estudio EFICACIA DE LECHE MATERNA EXTRAÍDA ORAL O SACAROSA ORAL PARA LA ANALGESIA EN NEONATOS PRETÉRMINOS SOMETIDOS A VENOPUNCIÓN.

Nombre del Centro:

Nombre del Investigador:

RECOMENDACIONES PARA LOS INVESTIGADORES

Lea atentamente el protocolo del estudio, si tiene alguna duda contacte con Laura Collados.

1. Identifique al paciente candidato del cual se va a realizar la recogida de datos a ser incluido en el estudio.
2. Asegúrese que el paciente seleccionado cumple todos los criterios de selección. Recuerde que **NO PUEDE INCLUIR AL PACIENTE** en el estudio **SI NO CUMPLE CON TODOS LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y NINGUNO DE EXCLUSIÓN.**

NORMAS DE CUMPLIMENTACIÓN DEL CRD

1. En el presente documento usted deberá cumplimentar los datos relativos a las variables de sociodemográficas y clínicas de todos los pacientes seleccionados, así como toda la información relativa al dolor. **El contenido del presente documento es confidencial y sólo debe ser consultada por el investigador del estudio.**
2. Todos los datos deben ser legibles y escribirse con bolígrafo de tinta azul o negra. No usar lápiz.
3. Las fechas deben ir en el siguiente orden: hora, día, mes y año (hh:mm/dd/mm/aa).
4. Es muy importante que cumplimente Código del Paciente, en todas las hojas de del CRD en el encabezado de cada página y en el listado de control de Pacientes (LCP) para que le sea posible una adecuada identificación del paciente.
 - ∞ El Código del Paciente coincidirá con su orden de inclusión en el estudio. La correspondencia entre este número y la identidad del paciente es confidencial y sólo debe ser conocida por el investigador y sus colaboradores.
 - ∞ Listado de Control de Pacientes: debe completar este listado con el código asignado al paciente y número de historia. No olvide que el listado de Control de Pacientes es confidencial y de uso exclusivo del investigador que debe conservarla por lo menos todo el tiempo que el comité científico del estudio lo considere oportuno.
5. En caso de error, trace una simple línea horizontal sobre el dato erróneo de forma que se pueda leer. No lo tache, ni lo borre, ni tampoco utilice líquido corrector.
6. **IMPORTANTE:** La última página del CRD deberá ser **firmada** por el investigador **sólo después de que se hayan incluido todos los datos.**

Lacteet v.1	Eficacia de leche materna extraída oral versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción			id
Período: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Fecha:	/	/	/
			Secuencia <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> BA	

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SI	NO
Menor de 37 semanas de gestacional corregida (EGc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peso inferior o igual a 2500 gramos (gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Con alimentación lactancia materna (exclusiva o no)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentimiento firmado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO
Con ventilación mecánica <u>invasiva</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En tratamiento con drogas vasoactivas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenten patología neurológica o convulsiones (*hemorragia grado II-IV)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presenten enterocolitis necrotizante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postquirúrgicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Con anomalías congénitas mayores y/o bucofaciales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hijo de madre drogodependiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hijo de madre insulino dependiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En dieta absoluta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Con síndrome de abstinencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratado con opioides o sedantes en el momento del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neonatos en los que se necesite más de tres intentos para la venopunción.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para incluir el paciente en el estudio es preciso haber marcado EXCLUSIVAMENTE TODAS las casillas sombreadas.

Nombre del observador 1:

Página 1 de 2


Lacteet v.1	Eficacia de leche materna extraída oral versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción	id
Periodo: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Fecha: / /	Secuencia <input type="checkbox"/> AB <input type="checkbox"/> BA

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DEL PACIENTE

Cama	Fecha de nacimiento	<input type="checkbox"/> normal
Sexo: <input type="checkbox"/> mujer <input type="checkbox"/> hombre	Apgar al nacer 1' ____ 5' ____	Tipo de parto: <input type="checkbox"/> instrumental <input type="checkbox"/> cesárea

DATOS CLÍNICOS

EG c: (semanas ^{+días})	Días/horas de vida:	Peso actual: g
Patología/motivo ingreso:		
Alimentación: <input type="checkbox"/> boca <input type="checkbox"/> mixta <input type="checkbox"/> SNG <input type="checkbox"/> OTROS _____	t desde la última toma: min	
Analgésica pauta: <input type="checkbox"/> NO (últ. 12 horas) <input type="checkbox"/> SI → Fármaco _____ vía _____ t desde la última dosis _____ (min)		
Necesidad de O ₂ : <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI → <input type="checkbox"/> GN <input type="checkbox"/> CPAP		
FC basal lpm	SatO ₂ basal %	FiO ₂ %
		Dosis: mL
		< 27 EGC 0,1 ml
		27-31 EGC 0,25 ml
		32-37 EGC 0,5 ml

Tipo venopunción: <input type="checkbox"/> canalización VVP <input type="checkbox"/> canalización epicutáneo <input type="checkbox"/> Extracción sanguínea	Zona venopunción (detallar): 
Medidas no farmacológicas durante la venopunción: <input type="checkbox"/> succión no nutritiva <input type="checkbox"/> contención	
Duración: N° catéter: <input type="checkbox"/> 26 <input type="checkbox"/> 24 <input type="checkbox"/> otros _____	¿cuántos intentos ha precisado?: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Años de experiencia de enfermera que venopuncia	

Efectos adversos/incidencias:

Total puntuación PIPP:		Duración del llanto (desde inicio pinchazo): seg			
Indicador	0	1	2	3	
Edad Gestacional	≥ 36 sem	32-35 ⁺⁶ sem	28-31 ⁺⁶ sem	< 28 sem	
Observar 15 seg- Estado conductual	Activo/desperto, ojos abiertos, movimientos faciales.	Tranquilo, desperto, ojos abiertos, sin movimientos faciales	Activo/dormido, ojos cerrados, movimientos faciales	Tranquilo/dormido, ojos cerrados, sin movimientos faciales	
*REC basal FC y SatO ₂					
Observar durante 30 seg- FC máx.	↑ 0 - 4 lpm	↑ 5 - 14 lpm	↑ 15 - 24 lpm	↑ > 25 lpm	
SatO ₂ min.	↓ 0 - 2,4 %	↓ 2,5% - 4,9%	↓ 5 - 7,4 %	↓ > 7,5 %	
Arruga la Frente	No 0 - 2,9 seg	Mínimamente 3 - 11,9 seg	Moderado 12 - 21 seg	Máximo > 21 seg	
Aprieta los ojos	No 0 - 2,9 seg	Mínimamente 3 - 11,9 seg	Moderado 12 - 21 seg	Máximo > 21 seg	
Contracción nasolabial	No 0 - 2,9 seg	Mínimamente 3 - 11,9 seg	Moderado 12 - 21 seg	Máximo > 21 seg	

Nombre del observador 1:

Página 2 de 2

ANEXO VI: DICTÁMENES DE CEIC



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Código: LMSH5.0

TÍTULO: "Eficacia de leche materna o sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción"

Protocolo versión Fecha de 09 de febrero de 2012

Promotor Investigador

y considera que :

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

D^a. Laura Collados Gómez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 24 de febrero de 2012

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

37/12

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hguqm@salud.madrid.org Tel. 91-426 93 78 – Fax. 91-400 81 56



D. Ricardo Díaz Abad, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés (Madrid).

NOTIFICA:

Que el Proyecto de Investigación con código PI12/02849, y título:

“Eficacia de la leche materna extraída versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción”

Ha sido aprobado por el CEIC del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con fecha 24/02/2012 y valorada por éste Comité, la respuesta a las aclaraciones solicitadas en el Acta 08/13 (25/09/2013), considerándole FAVORABLE en su reunión de fecha 23 de octubre de 2013.

Este Comité acepta que en ésta área sea llevado a cabo por Dña. Paloma Ferrera Camacho del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Severo Ochoa.

Además, se hace constar que:

1º. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNTs cumple las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el RD 223/2004.

2º. La composición actual del CEIC es la siguiente:

Dª Mª Amparo Lucena Campillo	Presidente, adjunta del Servicio de Farmacia
Dª Beatriz Medina Bustillo	Vicepresidente, Responsable del Sº de Farmacia de A. Primaria
D. Ricardo Díaz Abad	Secretario, adjunto del servicio del servicio de UCI.
Dª Ana I. Martín Cuesta	Vocal, miembro lego, administrativa del CEIC
D. Carlos González Juárez	Vocal, adjunto de Psiquiatría
Dª Ana López Martín	Vocal adjunta del servicio de Oncología.
D. Adolfo Ramos Luengo	Vocal adjunto del Servicio de Anestesiología
Dª Magdalena Gutiérrez Camacho	Vocal, enfermera, supervisora del servicio de Diálisis
Dª Mª Teresa Rodríguez Monje	Vocal, médico de atención primaria.
D. Miguel Cervero Jiménez	Vocal, Presidente de la Comisión de Investigación
Dª Lucía Llanos Jiménez	Vocal, Farmacóloga clínica
D. Sergio Quevedo Teruel	Vocal, adjunto de Pediatría y áreas específicas.
D. José Ignacio Rodríguez González	Vocal lego, doctor en derecho, ajeno a la institución

Lo que firmo en Leganés a 25 de octubre de 2013

Firmado.: Ricardo Díaz Abad

NOTA: Este documento no supe en ningún caso el certificado emitido por el CEIC del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



HOJA DE EVALUACION

Estudio

EFICACIA DE LECHE MATERNA EXTRAIDA VERSUS SACAROSA ORAL PARA LA ANALGESIA EN NEONATOS PRETÉRMINOS SOMETIDOS A VENOPUNCIÓN.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: la investigadora Elena Fernández Serrano del Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Hospital Universitario "La Paz"

CEIC DE REFERENCIA: HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN DE MADRID

TIPO DE ESTUDIO: EECC

CÓDIGO HULP: PI-1507

ACTA: 10/2013

CÓDIGO PROMOTOR: Lactect.13 PROMOTOR:

			Asistencia
Presidente	ANTONIO GIL AGUADO	Jefe de Sección. Medicina Interna	<input checked="" type="checkbox"/>
Vicepresidente	JESUS FRIAS INIESTA	Jefe de Sección. Farmacología Clínica	<input type="checkbox"/>
Secretaria	ROSARIO MADERO JARABO	Adjunto Bioestadística. Dpto. de Investigación	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	MARIO ARANCÓN MONGE	Médico Adjunto. Atención Primaria. Area 5	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ELENA VILLAMAÑÁN BUENO	Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	FILIBERTO CHULIÁ FERNÁNDEZ	Abogado. Jefe de Servicio. Asesoría Jurídica.	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ALEJANDRO Balsa Criado	Médico Adjunto. Servicio de Reumatología. H.R.T.	<input type="checkbox"/>
Vocal	JAVIER ARPA GUTIERREZ	Jefe de Sección. Servicio de Neurología. H. G.	<input type="checkbox"/>
Vocal	JULIA LÓPEZ DÍAZ	Médico Adjunto. Servicio de Medicina Intensiva. H. G.	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	CARLOS A. HERNÁNDEZ GIL	Médico Adjunto. Servicio de Traumatología. H.R.T.	<input type="checkbox"/>
Vocal	JAIME FERNÁNDEZ-BUJARRABAL	Médico Adjunto. Servicio de Neumología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	RAFAEL DEL RIO VILLEGAS	Médico Adjunto. Servicio de Neurofisiología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ELENA GARCIA HIGUERA	Médico Adjunto. Servicio de Anestesia y Reanimación	<input type="checkbox"/>
Vocal	ANTONIO BUÑO SOTO	Médico Adjunto. Servicio de Análisis Clínicos	<input type="checkbox"/>
Vocal	JAIME FELIU BATLLE	Médico Adjunto. Servicio de Oncología Médica	<input type="checkbox"/>
Vocal	FERNANDO CABAÑAS GONZÁLEZ	Médico Adjunto. Servicio de Neonatología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	FILOMENA TROCOLI GONZÁLEZ	Enfermera. Servicio de Nefrología	<input type="checkbox"/>
Vocal	ÁNGEL ROBLES MARHUENDA	Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	LUIS ASENSIO PRIANES	Médico Adjunto. Servicio de Cirugía General	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	ALMUDENA CASTRO CONDE	Médico Adjunto. Servicio de Cardiología	<input checked="" type="checkbox"/>
Vocal	JOSÉ RAMÓN PAÑO PARDO	Médico Adjunto. Servicio de Medicina Interna	<input type="checkbox"/>
Vocal	R. USANDIZAGA ELÍO	Jefe de Sección. Servicio de Ginecología	<input type="checkbox"/>
Vocal	MARTA MARÍA SÁNCHEZ GARCÍA	Abogada. Miembro no sanitario, ajeno a la Institución	<input checked="" type="checkbox"/>

 RESOLUCIÓN: Se delega Aprobación
 Condicionada Denegación
 No afecta a nuestro centro Se ratifica la aprobación

ACLARACIONES Y MODIFICACIONES SOLICITADAS

Madrid, a 23 de mayo de 2013

 Firmado: Rosario Madero Jarabo
 Secretaria del CEIC



Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda

Comunidad de Madrid

**D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE
HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

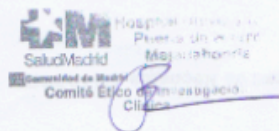
CERTIFICA

Que revisada la propuesta de proyecto de investigación titulado: "*Eficacia de leche materna extraída versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción*", Código H.U.P.H.: P.I.: 59/13, del que será investigador principal D^{ña}. Laura Collados Gómez del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, responsable en nuestro centro D^{ña}. Verónica Camacho Vicente del Servicio de Pediatría - Neonatología, comprueba que el estudio ha sido ya revisado y aprobado por un CEIC acreditado en España y considera que no requiere revisiones adicionales por parte de este CEIC.

Asimismo se revisan los aspectos locales referentes al equipo investigador en el Hospital Puerta de Hierro y se consideran correctos desde el punto vista ético y legal, correspondiendo a la dirección del centro valorar los aspectos económicos del contrato y la capacidad del investigador y el centro para realizar este estudio.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos.

En Majadahonda, a 27 de Mayo de 2013



Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Secretaria del CEIC

ZONA NOROESTE
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid





Hospital Universitario
de Getafe



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA

D. RICARDO SANZ FERNÁNDEZ, Presidente del Comité Ético de
Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del 30 de julio de 2013 (A05-13) ha evaluado la documentación presentada para la realización del proyecto de investigación titulado: **"Eficacia de leche materna extraída versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción"**.

Código de protocolo: PI12/02849.

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del proyecto y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

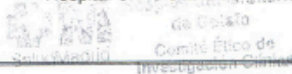
La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado por D^a María Martínez Montero del Servicio de Enfermería del Hospital Universitario de Getafe, como investigadora principal.

Lo que firmo en Getafe, a 30 de julio de 2013.

Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández
Presidente del CEIC
Hospital Universitario de Getafe.



ANEXO VII: Hoja informativa y Consentimiento informado dirigido a los padres

Título del Proyecto: Eficacia de leche materna extraída oral versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción

Investigador: Laura Collados Gómez

Centro:

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre este proyecto de investigación llevado a cabo por un equipo de enfermeras, en el que se le invita a participar como tutor de su hijo.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en este proyecto.

- Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos. Puede consultar sus dudas con las investigadoras del estudio.
- Su consentimiento para la participación de su hijo en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente este documento y, usted con la firma de este documento nos autoriza al mismo.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA y CONFIDENCIALIDAD

Debe saber que la participación de su hijo en este estudio es voluntaria y si decide no participar no tendrá NINGUNA REPERCUSIÓN NEGATIVA con respecto a los cuidados que requiera su hijo.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio.

Asimismo, de acuerdo a la legislación vigente Ley 14/2007, los datos de su hijo serán tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle a su hijo con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a los datos personales de su hijo. El nombre e iniciales de su hijo no aparecerán en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento será guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos. Los datos de su hijo no serán accesibles para otras personas que participen en la investigación.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Los neonatos que requieren ingresar en una Unidad de Neonatología pueden estar expuestos a múltiples procedimientos dolorosos necesarios para su tratamiento y recuperación, siendo importante aliviar este dolor. La utilización de medidas no farmacológicas, como el cuidado canguro, la leche materna extraída oral o sacarosa oral (azúcar de mesa diluido) pueden reducir el dolor del bebé durante estos procedimientos, utilizándose de forma rutinaria en algunas Unidades neonatales.

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de la leche materna extraída con la sacarosa oral en el alivio del dolor durante la canalización de vías.

Pretendiéndose disminuir el dolor de estos bebés y mejorar en su tratamiento, para que así el bebé se sienta más confortable.

En el estudio se incluirán bebés menores de 37 semanas de gestación y de peso inferior a 2500 gramos, tras el consentimiento de sus padres.

Previamente a la técnica de punción (**en ningún caso influenciada por la realización de dicho estudio**), se le dará por la boca y acompañado de tetina o chupete, leche materna extraída vía oral o sacarosa y tras la técnica de punción se medirá el dolor. El neonato recibirá ambas medidas pero en dos ocasiones distintas, es decir, en la siguiente técnica que precise el bebé, se le administrará lo contrario que se le administró en el primer periodo, es decir leche materna si en la primera ocasión se dio sacarosa, o sacarosa si en la primera ocasión se le dio leche materna.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El beneficio directo de este estudio, es intentar aliviar lo máximo posible, el dolor de su hijo durante procedimientos necesarios que necesite por fines terapéuticos el bebé. El interés de este estudio es mejorar el tratamiento no farmacológico del dolor en los prematuros.

Este proyecto ha sido financiado por la convocatoria 2012 de Fondos de Investigación en Salud del Instituto de Salud Carlos III (PI 12/02849) y **ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario**

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Nombre del Investigador: Laura Collados Gómez

Correo electrónico: laura.collados@salud.madrid.org

Título del Proyecto: Eficacia de leche materna extraída oral o sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción

Nombre del Investigador Principal: Laura Collados Gómez

Centro de referencia:

Yo (Nombre y Apellidos).....

padre o madre de (Nombre y Apellidos)

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Hoja de Información)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con.....
- Comprendo que mi participación de mi hijo es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio
- Comprendo que mi hijo puede retirarse del estudio:
 - Cuando quiera cualquiera de los padres
 - Sin tener que dar explicaciones los padres
 - Sin que esto repercuta en la asistencia del niño
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 y la Ley de Investigación biomédica 14/2007.

Por consiguiente, presto libremente mi conformidad para que mi hijo participe en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos de mi hijo en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del participante

Firma del profesional

Nombre y apellidos

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

En caso de revocación del Consentimiento:

Fecha..... Firma

ANEXO VIII: Hoja informativa para personal de enfermería**Título del Proyecto: Eficacia de leche materna extraída oral versus sacarosa oral para la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción**

Estimado personal de enfermería:

Somos un equipo de investigación formado por enfermeras de distintos hospitales de la comunidad de Madrid, que vamos a llevar a cabo un proyecto de investigación en la Unidad de Neonatología.

Nuestro estudio consiste en analizar la eficacia de leche materna extraída versus sacarosa oral en la analgesia en neonatos pretérminos sometidos a venopunción.

La enfermera responsable en su Unidad de este estudio le indicará que neonato participará en el estudio, tan sólo es necesario que usted la avise cuando vayan a realizar una venopunción a un neonato que haya sido incluido en el estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

El Equipo de investigación
IP. Laura Collados Gómez (HGUGM)

