

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA

**¿Es segura la administración de sacarosa como método
analgésico en neonatos?**

Is the use of oral sucrose safe as analgesia in newborns?

AUTOR

D.^a Carmen Ramón Guirado

DIRECTOR

Prof.^a Alda Elena Cortés Rodríguez



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico
2018/2019
Convocatoria
Junio

RESUMEN

Objetivo: realizar una revisión de la literatura existente acerca de la seguridad del uso de sacarosa oral en neonatos.

Método: El diseño de este trabajo se trata de una revisión sistemática. Para su realización se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y CINAHL. Se aplicaron como criterios de inclusión que el texto estuviese escrito en inglés y español, que las muestras de estudio fuesen neonatos y que se emplease la sacarosa como método analgésico ante un procedimiento doloroso. Se excluyeron artículos que no tuviesen un texto completo y que no mencionasen la seguridad del paciente. Finalmente se usaron 11 artículos cuya calidad metodológica fue evaluada por la escala Jadad y la escala CASPe.

Resultados: Se seleccionaron 11 artículos de Brasil, India, Estados Unidos y Canadá. La muestra de los estudios incluía neonatos pretérmino y a término. Principalmente se analizó el papel de las variables dolor y seguridad ante la administración de sacarosa. Así, en cuatro de los estudios la efectividad no se midió y en el resto la respuesta al dolor era menor en el grupo que recibía sacarosa. La seguridad fue medida con la incidencia de efectos adversos. A corto plazo se dieron casos aislados por lo que no fue significativo y la sacarosa fue considerada segura. A largo plazo no se encontró información.

Conclusión: La efectividad de la sacarosa como método analgésico queda cuestionada y la seguridad a largo plazo no es investigada por los estudios. Nuevas líneas de investigación deberían abrirse para establecer si el uso de la sacarosa oral es seguro o no.

Palabras clave: neonatos, sacarosa, seguridad, analgesia.

Índice

1. Introducción	4
2. Metodología	8
3. Resultados	11
4. Discusión	21
5. Conclusiones	25
6. Referencias bibliográficas	26

1. Introducción

En las distintas épocas y culturas el dolor ha sido una inquietud constante (Cabral, 1993). Sus distintas concepciones hacen difícil encontrar una definición única que se ajuste a la percepción de cada persona. En 1979 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo definió como “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial. Tal concepto incluye la siguiente nota complementaria: El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende a aplicar la palabra a través de las experiencias tempranas de su vida” (p. 210). Los distintos contextos en los que se pueden abordar el dolor, como el neurológico, psicológico y filosófico llevan a que se le dé un enfoque multidisciplinar y se baraje un mismo número de alternativas terapéuticas.

Esta dificultad para definir y abordar el dolor está presente a lo largo de toda la vida, tomando un cariz aún más complejo al hablar de neonatos. El modo en que estos perciben el dolor ha intentado ser explicado desde diferentes perspectivas a lo largo del tiempo, dada la dificultad para poder aproximarse a la experiencia del recién nacido.

Un antiguo enunciado afirmaba que los neonatos no percibían el dolor, lo cual ha quedado obsoleto (Martínez, Delgado, Cano, Núñez y Gálvez, 2002). Actualmente, se conoce que los neonatos poseen sistemas neuroanatómicos y neuroendocrinos suficientemente maduros como para percibir y transmitir estímulos dolorosos (Martínez et al., 2002). Ya en las 25 semanas postconcepcionales el sistema neuronal nociceptivo ascendente está desarrollado (Martínez et al., 2002). Sin embargo, los sistemas de inhibición descendentes están pobremente desarrollados en el nacimiento. Esto parece apuntar a que los neonatos son un grupo con mayor sensibilidad al dolor (Martínez et al., 2002). Según Torres del Estal (2017): los neonatos “Poseen un umbral del dolor del 30-50% más bajo que los adultos y una menor tolerancia al dolor que los niños mayores” (p. 116).

A pesar de que el dolor ha sido investigado a lo largo de los años continúa siendo difícil de interpretar, ya que se trata de una experiencia única, individual y subjetiva. Su ausencia es un importante indicador de calidad de vida. Por tanto, su alivio o eliminación será una de las prioridades de los profesionales sanitarios (Torres del Estal, 2017).

Asimismo, es crucial manejar el dolor en los neonatos debido a las consecuencias que puede tener el dolor en ellos. Algunos neonatos tienen que permanecer hospitalizados durante largos periodos de tiempo y en ese tiempo son expuestos a múltiples procesos

dolorosos. Esta larga exposición al dolor puede tener consecuencias muy perjudiciales para ellos si no se maneja como es debido.

Los largos periodos de exposición al dolor pueden hacer que los neonatos desarrollen hiperalgesia y alodinia, lo cual los hace más susceptibles al dolor. La alodinia consiste en la percepción de dolor ante estímulos que no deberían provocarlos (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2006). Además, una mayor exposición al dolor y al estrés se relaciona con una disminución del desarrollo de los lóbulos frontal y parietales y con alteraciones de las conexiones de las neuronas de los lóbulos temporales (McPherson y Grunau, 2014). Estos hallazgos han demostrado que las funciones cognitivas y motoras son deficientes en los neonatos que han padecido dolor durante un mayor tiempo (McPherson y Grunau, 2014). Por consiguiente, el manejo del dolor por parte de los profesionales sanitarios es una tarea fundamental para asegurar el bienestar y adecuado desarrollo del neonato.

De este modo, es necesario contar con técnicas eficaces para poder trabajar el dolor en niños. Para ello se tiene que realizar una distinción, ya que no se presenta la misma intensidad de dolor siempre. Esto da lugar al desarrollo de diferentes estrategias que permiten tratar el dolor en función de su intensidad.

Así, los tratamientos existentes hasta el momento para tratar el dolor se distribuyen en dos grandes grupos: tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico. Tratamientos de ambos grupos incluyen el dolor leve como objetivo, mientras que los dolores más intensos suelen estar reservados para los tratamientos farmacológicos o se pueden usar ambos complementariamente (Martínez et al., 2002).

En tratamientos farmacológicos se encuentran fármacos como los anestésicos, AINEs, opioides, benzodiazepinas, etc. Pueden tener efectos adversos que pongan en riesgo a los neonatos, por ello en intensidades menores no deben ser un tratamiento de primera elección y su uso debe ser estudiado (Martínez et al., 2002; McPherson y Grunau, 2014).

En cuanto a los tratamientos no farmacológicos existen distintos tipos de intervenciones. Las intervenciones ambientales se centran en disminuir el número de procedimientos dolorosos (eliminar técnicas innecesarias, evitar insistencia tras intentos fallidos, etc.), e intentar no interrumpir el sueño o la alimentación de los neonatos. Del mismo modo el control de factores como el ruido y la luz son actividades de las intervenciones ambientales (Torres del Estal, 2017).

Por otro lado, se encuentran las intervenciones interactivas que vinculan una disminución en la respuesta al dolor con el uso de música o el reconocimiento de la voz materna (Torres del Estal, 2017).

Otras de las intervenciones usadas son las intervenciones de estabilidad y recogen las acciones relacionadas con los cambios posturales. La posición prona es una de las posiciones que calma a los neonatos y mejora su ventilación y sueño. La contención durante y tras el procedimiento doloroso hasta que se estabilice también es reconocida como una postura que alivia el dolor. Además, una de las posturas más utilizadas como tratamiento no farmacológico es el método madre-canguro, el cual mantiene al neonato en contacto piel con piel con su madre y es útil durante y tras el procedimiento doloroso. Aplicado en consonancia con otra intervención aumenta su eficacia (Torres del Estal, 2017).

Por último, se encuentran el grupo de las intervenciones conductuales. En él se agrupan la succión no nutritiva, que consiste en el uso del chupete, y la administración de soluciones dulces como la sacarosa y la leche materna. Aunque la leche materna administrada por biberón tiene menor eficacia que la lactancia materna directa, ya que en ella influyen más factores como el contacto piel con piel (Torres del Estal, 2017). En este grupo se encuentra así el uso de sacarosa oral como método analgésico.

La administración de sacarosa oral es uno de los tratamientos no farmacológicos más extendidos en las unidades neonatales. La sacarosa regula los estímulos dolorosos por medio de receptores opioides y vías dopaminérgicas y colinérgicas (McPherson y Grunau, 2014). Así, se ha observado que la sacarosa reduce el llanto, la actividad motora y las muecas faciales (McPherson y Grunau, 2014). Sin embargo, no quedan recogidos los posibles efectos adversos a largo plazo que podría tener el uso repetido de esta. En atención a lo cual su uso como medida generalizada en los hospitales queda comprometido.

Debido a la gran extensión de su uso en hospitales y a que los criterios utilizados presentaban una gran variabilidad se presentó la incertidumbre de si el uso de sacarosa como analgésico en neonatos presentaba evidencia científica sólida y si su uso repetido era seguro o no.

De este modo, el objetivo general de este trabajo es realizar una revisión de la literatura existente acerca de la seguridad del uso de sacarosa oral en neonatos.

Los objetivos específicos son describir la efectividad del uso de la sacarosa como analgésico y los efectos a corto y largo plazo.

2. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de las publicaciones científicas relacionadas con el uso de sacarosa como analgésico y su seguridad en neonatos. Para la realización de esta revisión se tuvo que formular previamente la siguiente pregunta de investigación en formato PIO: ¿Es segura la administración de sacarosa como método analgésico en neonatos?

En la búsqueda bibliográfica se han usado distintas bases de datos de Ciencias de la Salud como Pubmed y CINAHL. Se realizaron dos búsquedas paralelas en la base de datos Pubmed usando los siguientes descriptores: newborns, neonates, neonatos, sacarosa, sucrose, seguridad, safety, analgesia y “pain relief”. Las dos estrategias de búsqueda fueron:

- (((((((newborns[Title/Abstract]) OR neonates[Title/Abstract]) OR neonatos [Title/Abstract]) OR infant, newborn[MeSH Terms])) AND (((sucrose[Title/Abstract]) OR sacarosa[Title/Abstract]) OR sucrose[MeSH Terms])) AND (((seguridad[Title/Abstract]) OR safety[Title/Abstract]) OR safety[MeSH Terms])) AND (((analgesia[Title/Abstract]) OR “pain relief”[Title/Abstract]) OR analgesia[MeSH Terms])
- (((((((newborns[Title/Abstract]) OR neonates[Title/Abstract]) OR neonatos [Title/Abstract]) OR infant, newborn[MeSH Terms])) AND (((sucrose[Title/Abstract]) OR sacarosa[Title/Abstract]) OR sucrose[MeSH Terms])) AND (((seguridad[Title/Abstract]) OR safety[Title/Abstract]) OR safety[MeSH Terms])).

En la base de datos CINAHL los descriptores usados en la búsqueda fueron: neonatos, sacarosa, neonates or infant or newborn, sucrose analgesia. Las estrategias de búsqueda utilizadas fueron:

- TI neonatos AND TI sacarosa
- TI (newborns OR neonates OR infants) AND TI sucrose analgesia.

Para la selección de los artículos se establecieron los siguientes criterios de inclusión: 1) artículos escritos en inglés o español, 2) artículos cuya población de estudio fuesen los neonatos y 3) artículos en los que se utilizase la sacarosa como analgésico antes de realizar una intervención dolorosa.

Por otro lado, los criterios de exclusión planteados fueron: 1) artículos que no presentasen el texto completo y 2) artículos que no hiciesen referencia a la seguridad del paciente. No se pasó ningún filtro temporal debido a la escasa investigación encontrada sobre este tema. Adicionalmente se incluyeron artículos encontrados en las referencias bibliográficas de los artículos resultantes de la búsqueda.

La revisión sistemática se realizó entre los meses de enero y mayo.

Con la búsqueda efectuada inicialmente en las diferentes bases de datos se localizaron un total de 110 artículos. En primer lugar, se hizo una lectura de los títulos descartando aquellos que no cumplían los criterios de inclusión dejando un total de 30 artículos. Tras ello, se tuvieron en cuenta los criterios de exclusión leyendo nuevamente el título y algunos de los resúmenes de los artículos descartando 16 artículos y quedando un total de 14. Por último, se eliminaron los artículos duplicados y fueron elegibles 8 artículos en total. No obstante, ese no es el número final de artículos que se obtuvieron, ya que se llevó a cabo una revisión de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el propósito de recuperar otros artículos que tuviesen relevancia para la revisión. Por lo que el número total de artículos recuperados en la búsqueda bibliográfica fue de 11 artículos. En la Ilustración 1 se muestra un flujograma con la estrategia que se ha efectuado para seleccionar los artículos que han formado parte de esta revisión sistemática.

Una vez seleccionados los artículos, fueron evaluados mediante la escala Jadad para determinar su calidad metodológica (Jadad y Enkin ,2007), a excepción de uno de los trabajos que, debido a su diseño, fue valorado mediante la escala CASPe (Cabello, 2005) para estudios de casos y controles.

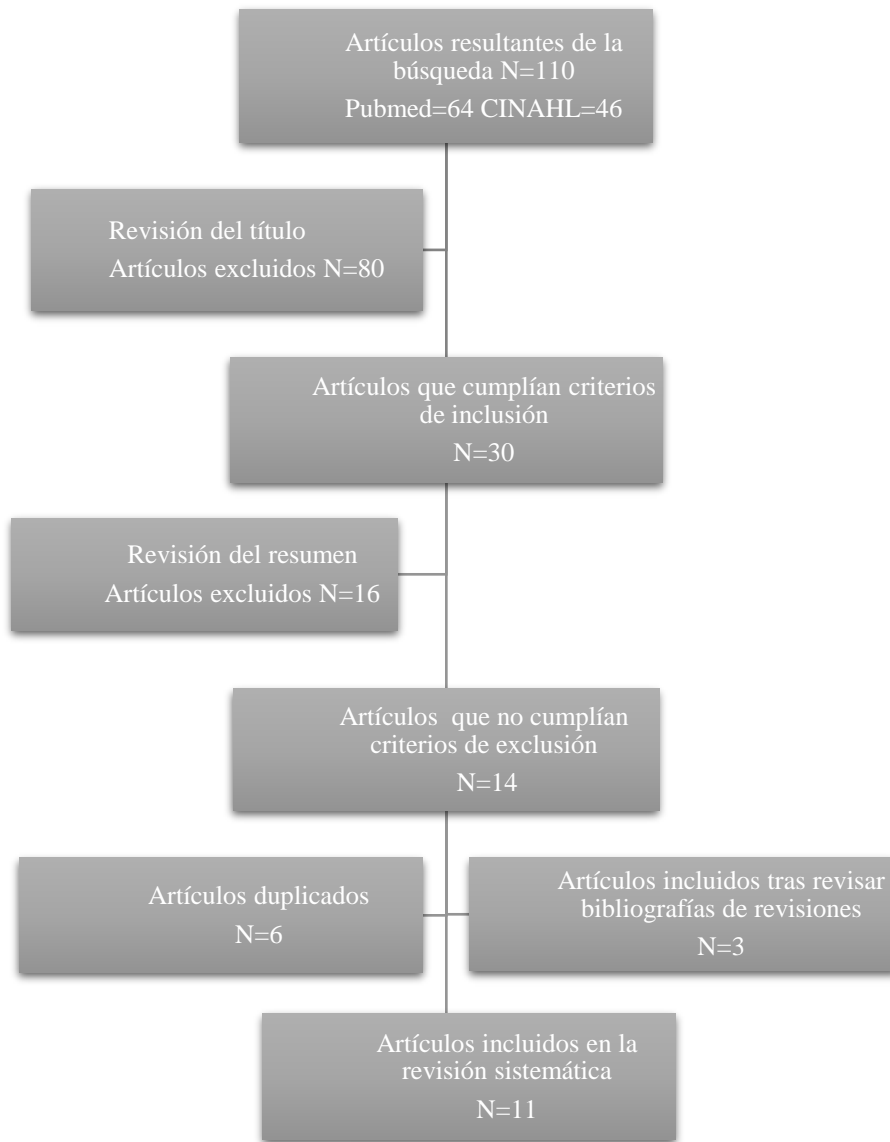


Ilustración 1. Selección de artículos

3. Resultados

Los artículos seleccionados han sido valorados por la escala Jadad para evaluar su calidad metodológica, tal y como se puede ver en la Tabla 1.

Tabla 1. Evaluación metodológica de los artículos

	Johnston et al. 2002	Stevens et al. 2005	Gaspardo et al. 2008	Taddio et al. 2008	Taddio et al. 2011	Angeles et al. 2012	Gibbins et al. 2012	Asmerom et al. 2013	Banga et al. 2016	Kumari et al. 2016
¿El estudio se describe como aleatorizado (o randomizado)?	Sí	Sí	Si	Si	Si	Sí	Si	Si	Si	Si
¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Se describe el método de enmascaramiento (o cegamiento) y este método es adecuado?	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
¿Es adecuado el método de enmascaramiento (o cegamiento)?	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí
¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Puntuación total	3	2	5	5	4	0	2	3	5	5

Tras aplicar la escala Jadad a los ensayos clínicos escogidos, se observó que 3 artículos contaban con una calidad pobre según los criterios establecidos en la escala. Así, mientras que el artículo de Angeles et al. (2012) obtuvo una puntuación de 0 puntos, los artículos de Stevens et al. (2005) y Gibbins et al. (2012) obtuvieron 2 puntos de calidad metodológica. Pese a esto, estos tres artículos se incluyeron en la revisión sistemática para tener un mejor reflejo de toda la literatura existente. Los ensayos restantes (Johnston

et al., 2002; Gaspardo, Miyase, Chimello, Martínez y Martins, 2008; Taddio et al., 2008; Taddio et al., 2011; Asmerom et al., 2013; Banga, Datta, Rehan y Bhakhri, 2016; Kumari, Datta y Rehan, 2016) son considerados de buena calidad metodológica, pues contaron con una puntuación igual o superior a 3 puntos.

El artículo de Linhares (2014) consiste en un estudio de casos y controles por tanto la calidad metodológica ha tenido que ser evaluada mediante otra escala. Se ha usado la escala CASPe para estudios de casos y controles (Cabello, 2005). Las preguntas de eliminación fueron afirmativas, por lo que se prosiguió con la evaluación. Se determinó una calidad metodológica baja ya que, aunque los resultados son expuestos con claridad las variables medidas no son las más adecuadas para lo que se busca. Además, el tamaño de la muestra no es suficiente para ser representativo (Cabello, 2005). A pesar de ello se decidió incluir este estudio en el análisis ya que se centraba en el análisis de diversos factores influyentes en la seguridad del uso de la sacarosa.

En la Tabla 2 se recoge la información de interés de los artículos definitivos que han sido incluidos en esta revisión sistemática.

Finalmente se seleccionaron un total de 11 artículos. Todos usaron una metodología cuantitativa y en cuanto al diseño se encontraron dos tipos: 10 ensayos clínicos aleatorizados (Johnston et al., 2002; Stevens et al., 2005; Gaspardo et al., 2008; Taddio et al., 2008; Taddio et al., 2011; Angeles et al., 2012; Gibbins et al., 2012; Asmerom et al., 2013; Banga et al., 2016 y Kumari et al., 2016) y 1 estudio de caso y controles (Linhares, Gaspardo, Souza, Valeri y Martínez, 2014).

Los artículos usados se publicaron en una fecha entre 2002 y 2016, y los países de origen fueron Brasil (Gaspardo et al., 2008 y Linhares et al., 2014), India (Banga et al., 2016 y Kumari et al., 2016), Estados Unidos (Angeles et al., 2012 y Asmerom et al., 2013) y Canadá (Johnston et al., 2002; Stevens et al., 2005; Taddio et al., 2008; Taddio et al., 2011; Gibbins et al., 2012).

En los estudios de Johnston et al. (2002), Stevens et al. (2005), Gaspardo et al. (2008), Gibbins et al. (2012), Angeles et al. (2012), Asmerom et al. (2013) y Linhares et al. (2014), las investigaciones tuvieron lugar en unidades de cuidados intensivos de los hospitales seleccionados. Destacan los artículos de Taddio et al (2008), Banga et al (2016) y Kumari et al (2016) en los que el trabajo se realizó en las unidades neonatales y el de Taddio et al (2011) que se situó en la unidad maternal. En las unidades de cuidados

Tabla 2. Detalles de los estudios

Autores	Muestra	País de estudio	Variables e instrumentos	Resultados
Johnston CC, Filion F et al. 2002	Neonatos <31 semanas postconcepcionales N=103 GS; n=51 GC; n=52	Canadá	-Desarrollo neuroconductual: medido por escala AO y la escala MDV. -Severidad de la enfermedad: medida por SNAP, por NBRS y la edad postconcepcional, el peso al nacer, la puntuación APGAR, el riesgo clínico y los niveles de glucosa.	Este estudio investiga la seguridad a corto plazo, que queda cuestionada para neonatos menores de 32 semanas. Se miden mejores resultados del desarrollo motor y vigor y del estado de alerta y orientación para neonatos que reciben menores dosis de sacarosa.
Stevens B, Yamada J et al. 2005	Neonatos entre las 26-30 semanas gestacionales N=66 GSS; n=22 GPS; n=23 GC; n=21	Canadá	-Eficacia: medida con la escala PIPP. -Seguridad: medida con un registro de la incidencia de efectos adversos. -Severidad de la enfermedad: evaluado por SNAP: PE y NTISS. -Impacto de procedimientos dolorosos: medido por NBRS y resultados clínicos.	La respuesta al dolor fue mayor en el grupo control. En el grupo que recibió sacarosa y succión se obtuvieron las puntuaciones más bajas de dolor. Los efectos adversos a corto plazo no fueron significativos y todos se resolvieron inmediatamente. Respecto a los efectos adversos a largo plazo no hubo diferencias significativas.
Gaspardo CM, Isumi Miyase C et al. 2008	Neonatos <37 semanas gestacionales N=33 GS; n=17 GC; n=16	Brasil	-Respuesta al dolor: medido por NFCS y recogido mediante una cámara de video. -Estado de comportamiento activo: se monitorizó FC y se observó el estado de vigilia-sueño y el llanto.	Las respuestas al dolor fueron menores en el grupo que recibió sacarosa. No se produjeron efectos adversos a corto plazo. Los efectos adversos a largo plazo no fueron analizados.
Taddio A, Shah V et al. 2008	Neonatos ≥36 semanas gestacionales N=240 Niños de madres diabéticas n=120 (GS; n=60 GC; n=60) Niños de madres no diabéticas n=120 (GS; n=60 GC; n=60)	Canadá	-Respuesta al dolor: medida por la escala PIPP y recogida con una cámara de video. -Seguridad: medida con la incidencia de efectos adversos. Un comité de seguridad supervisó los eventos adversos.	No hubo diferencias significativas en el alivio del dolor en la punción en el talón y vacunas IM. Sí se encontró mayor alivio del dolor en el grupo de la sacarosa en venopunción. No ocurrieron eventos adversos graves durante el estudio. No hubo diferencia en los recién nacidos de madres diabéticas. En los recién nacidos de madres no diabéticas hubo una diferencia significativa en la incidencia de bocanadas, que fue mayor en el grupo del placebo.

Taddio A, Shah V et al. 2011	Neonatos ≥ 37 semanas gestacionales N=330 GS; n=110 GL; n=110 GSL; n=110	Canadá	-Respuesta al dolor: medida mediante muecas faciales recogidas con una cámara de video. También se midió con llanto, VAS, FC, Sat O2, éxito del procedimiento y duración del mismo. -Seguridad: medida con la incidencia de efectos adversos. Además, se midieron las concentraciones en plasma de lidocaína.	No se encontraron diferencias significativas en la reducción del dolor en el grupo que recibió sacarosa y el grupo que recibió sacarosa y lidocaína. Sí obtuvieron mayor alivio en ambos grupos frente al grupo que recibió solo lidocaína. No hubo efectos adversos clínicamente significativos. Tampoco se observaron reacciones en la piel de los neonatos. Las concentraciones de lidocaína en plasma obtuvieron una media de 44.6 ng/ml.
Gibbins S, Stevens B et al. 2012	Neonatos entre las 27-43 semanas gestacionales N=190 GSS; n=64 GS; n=62 GC; n=64	Canadá	-Eficacia: medida con la escala PIPP. -Seguridad: medida con la ocurrencia o no de efectos adversos. Se tuvieron en cuenta FC, FR y Sat O2 por un comité de seguridad. -Severidad de la enfermedad: medida por SNAP: PE.	Hubo una reducción significativa de las puntuaciones del dolor en el grupo que recibió sacarosa y succión en comparación con los dos restantes. No hubo diferencias significativas entre los que recibieron sacarosa sola y el grupo control. No se obtuvieron diferencias significativas, pero se dieron 6 eventos adversos. En el grupo que se administró sacarosa y succión no hubo efectos adversos. Ocurrieron más eventos adversos en los neonatos más inmaduros.
Angeles DM, Asmerom Y et al. 2012	Neonatos ≤ 36 semanas gestacionales N=49 GS; n=10 GP; n=15 GC; n=24	Estados Unidos	-Respuesta al dolor: medida por escala PIPP. -Metabolismo ATP: medido por concentraciones en plasma de purinas. -Estrés oxidativo: medido por concentraciones en plasma de alantoína.	Se produjo una reducción en la respuesta al dolor en el grupo de la sacarosa respecto al resto, pero no fue significativa. Se dieron diferencias significativas en el metabolismo de ATP entre los diferentes grupos. No se obtuvieron diferencias significativas en el aumento de alantoína entre los grupos.
Asmerom Y, Slater L et al. 2013	Neonatos ≤ 36.5 semanas gestacionales N=131 GPS; n=45 GSS; n=44 GC; n=42	Estados Unidos	-Respuesta al dolor: medida con la escala PIPP y recogida mediante una cámara de video. -Metabolismo de ATP: medido por concentración de purinas en plasma. -Estrés oxidativo: medido por concentración de alantoína en plasma.	Se obtuvo una disminución significativa en la puntuación del dolor en el grupo que recibió sacarosa y succión. Se produjo un aumento significativo del metabolismo de ATP en los neonatos que consumieron sacarosa. También se dio un aumento de estrés oxidativo, pero no fue significativo.

Linhares MBM, Gaspardo CM et al. 2014	Neonatos <37 semanas gestacionales N=43 GS; n=18 GC; n=25	Brasil	-Características de los sujetos y evolución clínica: obtenidos por investigadores cualificados del historial médico. -Seguridad: medidos por la incidencia de efectos secundarios.	No hubo diferencias significativas en la alimentación ni en la ganancia de peso. Se plantea una investigación futura en una posible influencia que lleve al rechazo de la leche materna.
Banga S, Datta V et al. 2016	Neonatos entre las 32-37 semanas gestacionales N=93 GS; n=47 GC; n=46	India	-Desarrollo neuroconductual: medido por la escala MDV y la escala AO.	No se dieron diferencias significativas en los efectos adversos a corto plazo entre ambos grupos. Los efectos adversos a largo plazo no se tuvieron en cuenta.
Kumari S, Datta V et al. 2016	Neonatos <37 semanas gestacionales N=94 GS; n=47 GG; n=47	India	-Respuesta al dolor: medida por la escala de PIPP y recogida con una cámara de video. Además, se recogió la duración del llanto. -Seguridad: medida con la incidencia de efectos adversos. Se tuvieron en cuenta FC, FR y Sat O2.	No se obtuvieron diferencias significativas en el alivio del dolor. No se obtuvieron diferencias significativas en la seguridad. En el grupo en el que se administró glucosa se dieron dos eventos adversos y en el grupo en el que se administró sacarosa también se dieron dos eventos adversos. Todos fueron solucionados sin intervención.

*AO: escala de estado de alerta y orientación; MDV: escala de desarrollo motor y vigor; SNAP: puntuación de la fisiología aguda neonatal; SNAP:PE: puntuación de la fisiología aguda neonatal: extensión perinatal.; NBRs: puntuación del riesgo biológico neonatal; NtISS: sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal.; PIPP: perfil del dolor en niños prematuros.; NFCS: sistema de códigos faciales neonatal.; VAS: escala análoga visual; FC: frecuencia cardiaca.; FR: frecuencia respiratoria.; GS: grupo que recibe sacarosa.; GC: grupo control.; GSS: grupo que recibe sacarosa y succión.; GPS: grupo que recibe placebo y succión.; GP: grupo que recibe placebo.; GL: grupo al que se le aplica crema de lidocaína liposomal.; GSL: grupo al que se le aplica crema de lidocaína liposomal y recibe sacarosa.

intensivos se realizaban múltiples procesos dolorosos a los neonatos al día y por tanto la administración de sacarosa era repetida en varias ocasiones.

Respecto a la solución de sacarosa usada hubo ciertas diferencias. En los estudios de Johnston et al. (2002), Stevens et al. (2005), Gaspardo et al. (2008), Taddio et al. (2011), Gibbins et al. (2012), Angeles et al. (2012), Asmerom et al. (2013), Banga et al. (2016) y Kumari et al. (2016) se administraba una solución de sacarosa al 24%. No obstante, entre ellos se observaban diferencias en cuanto a la dosis usada, oscilando la misma desde 0,1 ml hasta 2 ml. En los artículos de Taddio et al. (2008) y Linhares et al. (2014) la solución de sacarosa presentada era del 25% y la dosis administrada fue de 0,5 ml/kg en ambos.

Las muestras de las investigaciones incluyeron neonatos con diferentes edades gestacionales. En conjunto Johnston et al. (2002), Gaspardo et al. (2008), Linhares et al. (2014), Banga et al. (2016) y Kumari et al. (2016) trabajaron con neonatos pretérmino menores de 37 semanas gestacionales, los cuales fueron divididos en dos grupos: el grupo que recibía sacarosa y el grupo control. En los trabajos de Stevens et al. (2005), Angeles et al. (2012) y Asmerom et al. (2013) la muestra también estaba constituida por neonatos menores de 37 semanas gestacionales, pero en este caso quedaba dividida en tres grupos. En el caso de los estudios de Stevens et al. (2005) y Asmerom et al. (2013), los grupos fueron: grupo que recibía sacarosa y succión, grupo que recibía placebo y succión y grupo control. Mientras que en el trabajo de Angeles et al. (2012) los grupos fueron: grupo que recibía sacarosa, grupo que recibía placebo y grupo control.

Por otro lado, Taddio et al. (2008) y Taddio et al. (2011) incluyeron neonatos a término. En cuanto a la división de la muestra el primero dividió su muestra en dos grandes grupos que fueron neonatos nacidos de madres diabéticas y neonatos nacidos de madres no diabéticas y a su vez dividió esos grupos en neonatos que recibían sacarosa y el grupo control. El segundo artículo mencionado separó su muestra en tres grupos: grupo que recibía sacarosa, grupo al que se le aplicaba una crema de lidocaína liposomal y un tercer grupo que recibía ambos tratamientos. Únicamente en un artículo (Gibbins et al., 2012) se estableció la comparación de neonatos pretérmino y a término, y la muestra se dividió en neonatos que recibían sacarosa, neonatos que recibían sacarosa y succión y el grupo control.

Otro aspecto a tener en cuenta son las variables medidas en las investigaciones y las herramientas utilizadas para medirlas. Una de las variables importante en los artículos fue

el dolor. Se usaron herramientas variadas para valorar dicha variable. Entre ellas se observó el perfil del dolor en niños prematuros, también denominado escala PIPP, que fue usada por Stevens et al. (2005), Taddio et al. (2008), Gibbins et al. (2012), Angeles et al. (2012), Asmerom et al. (2013) y Kumari et al. (2016). Mediante una cámara de vídeo grabaron a los neonatos antes, durante y después de las intervenciones dolorosas y seguidamente las grabaciones fueron revisadas para poder establecer las puntuaciones de la escala PIPP.

La respuesta al dolor en las investigaciones de Gaspardo et al. (2008) y Taddio et al. (2011) fue medida con la monitorización del ritmo cardiaco, observación del llanto y el registro de muecas faciales, aunque usaron herramientas distintas para este último. El artículo de Gaspardo et al. (2008) usó un sistema de códigos faciales neonatal (NFCS) y el de Taddio et al. (2011) solo tuvo en cuenta 3 muecas faciales (protuberancia de la frente, cierre de ojos y surco nasolabial). Para la variable del dolor Gaspardo et al. (2008) también registró el estado de vigilia y sueño y Taddio et al. (2011) monitorizó la saturación de oxígeno y usó una escala análoga visual.

Diferentes estudios valoraron la severidad de la enfermedad, haciendo uso de distintas herramientas. En los estudios de Johnston et al. (2002), Stevens et al. (2005) y Gibbins et al. (2012) se pasaron las escalas de puntuación de la fisiología aguda neonatal (SNAP) y su extensión perinatal (SNAP: PE). En los artículos de Johnston et al. (2002) y Stevens et al. (2005) se utilizó además la escala NBRS. Y solo en el estudio de Stevens et al. (2005) se empleó el NTISS.

El impacto que tiene la exposición a procedimientos dolorosos en los neonatos solo fue medido en el artículo de Stevens et al. (2005) y se midió con la escala mencionada anteriormente NBRS y con los resultados clínicos: observando la mejoría clínica en aspectos como la necesidad de soporte ventilatorio (uso de un dispositivo CPAP); presencias de periodos de apnea, bradicardia o desaturaciones; recuperación de peso; el paso a una alimentación enteral completa; paso a alimentación de leche materna y biberón; y, finalmente, que sea concedido el alta.

Por lo que corresponde a la seguridad es la variable medida más relevante para esta revisión sistemática. Una de las formas de evaluarla fue la incidencia de efectos adversos a corto plazo, a largo plazo o ambos, dependiendo del estudio. Entre los estudios que

centraron su investigación en la seguridad a corto plazo se encontraban 8 (Johnston et al., 2002; Stevens et al., 2005; Taddio et al., 2008; Taddio et al., 2011; Gibbins et al., 2012; Linhares et al., 2014; Banga et al., 2016; y Kumari et al., 2016). Johnston et al. (2002) y Banga et al. (2016) midieron la seguridad a corto plazo con la escala de desarrollo motor y vigor y la escala de estado de alerta y orientación. Ambas derivadas de la evaluación neuroconductual del recién nacido prematuro (NAPI).

Siguiendo con la seguridad a corto plazo los ensayos de Gibbins et al. (2012) y Kumari et al. (2016) establecieron como medida de esta variable la incidencia de los siguientes efectos adversos: asfixia, tos o vómitos, taquicardia o bradicardia sostenida ($FC > 200$ lpm o < 80 lpm) durante más de 15s, taquipnea o disnea sostenida ($FR > 80$ rpm o < 20 rpm) durante más de 15s, desaturación sostenida del oxígeno $< 80\%$ durante más de 15s. Las investigaciones de Stevens et al. (2005), Taddio et al. (2008), Taddio et al. (2011) y Linhares et al. (2014) del mismo modo midieron la variable de seguridad a corto plazo con la incidencia de efectos adversos, aunque estos fueron diferentes en cada estudio. Stevens et al. (2005) definía como efectos inmediatos: frecuencia cardiaca > 240 o < 100 lpm, saturación de oxígeno $< 85\%$, apnea > 15 s y asfixia. Los efectos adversos que evaluaba Taddio et al. (2008) fueron: aspiración, bocanada en los 30 minutos siguientes a la administración, desaturación prolongada y los niveles de glucosa en sangre, exclusivamente en los neonatos de madres diabéticas. En el estudio de Taddio et al. (2011) se tenía en cuenta la ocurrencia de: asfixia, tos y/o vómitos y reacciones en la piel (eritema, blanqueo y edema). Asimismo, se incluían las concentraciones de lidocaína en plasma.

Y para finalizar la seguridad a corto plazo, Linhares et al. (2014) enumeró el siguiente listado de efectos secundarios: durante la hospitalización: alimentación parenteral, duración del uso de sonda orogástrica, peso a las 38 semanas postconcepcionales, peso al alta y aumento de peso desde el nacimiento hasta las 38 semanas y hasta el alta. Además, después del alta se valoró el patrón de alimentación con leche humana.

Referente a los efectos adversos a largo plazo solo fueron tenidos en cuenta en el estudio de Stevens et al. (2005), y fueron los siguientes: hiperglucemia, infección oral, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y muerte. No obstante, en los artículos de Angeles et al. (2012) y Amserom et al. (2013) sus variables fueron estudiadas en un corto plazo, pero valorando que pudieran tener efectos a largo plazo. La seguridad

fue medida mediante las concentraciones en plasma de purinas, que son marcadores de la degradación de ATP, y las concentraciones en plasma de alantoína, marcador de estrés oxidativo.

Sobre los resultados de las diferentes investigaciones relativos a la efectividad y a la seguridad de sacarosa, se observó lo siguiente. En cuanto a la efectividad, tres de los estudios seleccionados no mencionaron la variable de la respuesta al dolor (Johnston et al., 2002; Linhares et al., 2014; Banga et al., 2016). Angeles et al. (2012) y Kumari et al. (2016) evaluaron esta variable, pero no encontraron una diferencia significativa entre los diferentes grupos. En el ensayo de Taddio et al. (2008) tampoco encontraron diferencias significativas para los procedimientos de punción en el talón e inyectables intramusculares, aunque recogieron un alivio de dolor significativo en la punción venosa en el grupo que recibía sacarosa. Gaspardo et al. (2008) obtuvo una disminución de la respuesta al dolor significativa en el grupo que recibía sacarosa. Mientras que Stevens et al. (2005), Gibbins et al. (2012) y Asmerom et al. (2013) obtuvieron una disminución de la respuesta al dolor significativa en el grupo que recibía sacarosa y succión conjuntamente frente al grupo que recibía sacarosa sola y el grupo control. Los resultados de Taddio et al. (2011) mostraron una disminución del dolor significativa entre el grupo de neonatos que recibía sacarosa y lidocaína y sacarosa sola frente al grupo control, pero no entre ambos grupos (sacarosa sola y sacarosa y lidocaína).

En segundo lugar, en cuanto a la seguridad, que es la variable principal de estudio de esta revisión, en los artículos de Gaspardo et al. (2008), Taddio et al. (2011), Linhares et al. (2014) y Banga et al. (2016) no se obtuvieron diferencias significativas entre los distintos grupos en los que se dividía la muestra ni se dieron casos aislados.

Johnston et al. (2002), Stevens et al. (2005), Gibbins et al. (2012) y Kumari et al. (2016) tampoco mostraron diferencias significativas, pero encontraron casos aislados de eventos adversos. Así, Johnston et al. (2002), recogieron que a menor dosis de sacarosa se obtenían mejores resultados en las escalas del desarrollo neuroconductual. En el estudio de Stevens et al. (2005) los efectos adversos que ocurrieron fueron a corto plazo y fueron: asfixia, desaturación de oxígeno y disminución o aumento del ritmo cardiaco. Todos se solucionaron inmediatamente. En el caso del estudio de Gibbins et al. (2012) se registraron 6 eventos adversos. En el grupo que se administró sacarosa 3 neonatos desaturaron, en el grupo que se administró agua estéril y succión 2 neonatos desaturaron

y 1 neonato se atragantó con el chupete. En el grupo al que se administró sacarosa y succión no hubo efectos adversos. Ocurrieron más eventos adversos en los neonatos más inmaduros (n=4) en comparación con los neonatos medianos (n=1) y los más maduros (n=1). Por último, en la investigación de Kumari et al. (2016) se recogió que tanto en el grupo que recibió sacarosa como en el que recibió glucosa se presentaron dos eventos adversos (tos y vómito y tos y desaturación respectivamente). En ambos grupos dichos eventos adversos fueron resueltos de inmediato sin necesidad de intervenir.

Por otra parte, Taddio et al. (2008), Angeles et al. (2012) y Asmerom et al. (2013) mostraron en sus trabajos diferencias significativas respecto a los efectos adversos de la administración de sacarosa. Pese a que en los distintos estudios se persiguió la incidencia de efectos adversos en el grupo que recibía la sacarosa en el artículo de Taddio et al. (2008) ocurrieron un mayor número de eventos adversos en el grupo que recibió placebo, donde se produjeron un mayor número de bocanadas. Angeles et al. (2012) y Asmerom et al. (2013) encontraron diferencias significativas en el metabolismo de ATP entre el grupo que recibió sacarosa y el que no, si bien, no encontraron diferencias significativas en el estrés oxidativo. Así, se expone en estos estudios que la sacarosa estimula el sistema nervioso simpático, lo cual podría observarse con un mayor aumento de la frecuencia cardíaca en los neonatos que recibieron sacarosa. Esa taquicardia junto con los cambios en la oxigenación que se producen alteran el metabolismo de ATP, ya que se produce un mayor consumo de éste, de tal forma que se produce un mayor número de productos de desecho (hipoxantina, xantina y ácido úrico). Se observó el aumento de estrés oxidativo en el grupo de neonatos que recibieron sacarosa mediante las concentraciones de alantoína que estaban aumentadas. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente el aumento de estrés oxidativo no fue significativo. Por tanto, ante estas alteraciones se planteó que la seguridad a largo plazo no está claramente asegurada.

Por último, Stevens et al. (2005) mostró en sus resultados que no obtuvieron diferencias significativas en los efectos adversos a largo plazo que establecían.

4. Discusión

La realización de esta revisión sistemática ha revelado que, a pesar de encontrar una amplia bibliografía sobre el uso de sacarosa como analgesia en procesos dolorosos menores en neonatos, el campo de la seguridad de su uso repetido tiene escasas investigaciones. Solo 11 artículos han sido seleccionados para concluir si el uso de la sacarosa en neonatos es seguro o no. Contrastando los datos ofrecidos por los diferentes estudios se ha podido observar que las variables medidas son diversas y que no se llega a unos resultados unánimes.

Se ha encontrado variabilidad también entre las características de las revisiones seleccionadas y esta revisión. La muestra que se presenta en este estudio incluye neonatos pretérmino y a término. Las distintas revisiones existentes en relación con esta temática incluyen de la misma manera neonatos pretérmino y a término (Gao et al., 2016; Stevens, Yamada, Lee y Ohlsson, 2013; Stevens, Yamada, Ohlsson, Haliburton y Shorkey, 2016). Si bien, los trabajos de Campbell, Cleaver y Davies (2014), Escobedo, Chaibi y Grande (2015) y Hatfield, Chang, Bittle, Deluca y Polomano (2011) añaden a su muestra bebés de 0 a 6 meses de edad.

Respecto a la concentración y dosis de sacarosa administrada a los neonatos se ha observado heterogeneidad en los estudios seleccionados para esta revisión. Dentro de la variabilidad de dosis que se ha observado que las concentraciones de sacarosa recogidas en este estudio son similares a las recogidas en las revisiones de Campbell et al. (2014), Gao et al. (2016), Stevens et al. (2013) y Stevens et al. (2016). Sin embargo, Escobedo et al. (2015) y Hatfield et al. (2011) recogen un rango mayor de concentraciones, sacarosa al 20%-75% y sacarosa al 7.5%-50%, respectivamente.

Las variables que se han valorado en los otros trabajos son semejantes a las valoradas en esta revisión e incluyen la variable del dolor, aunque ésta es medida con numerosas escalas en las distintas revisiones; el desarrollo motor; la seguridad y la respuesta nociceptiva del cerebro (Campbell et al., 2014; Escobedo et al., 2015; Gao et al., 2016; Hatfield et al., 2011; Stevens et al., 2013; Stevens et al., 2016).

La variable del dolor tiene un papel importante en este análisis. Solo es obviada en tres de las investigaciones (Johnston et al., 2002; Linhares et al., 2014; Banga et al., 2016). Esta variable es usada para medir la efectividad de la sacarosa en los distintos estudios.

En esta revisión se expone que la sacarosa es efectiva debido a una disminución significativa de la respuesta al dolor (Stevens et al., 2005; Gaspardo et al., 2008; Taddio et al., 2008; Taddio et al., 2011; Gibbins et al., 2012; Asmerom et al., 2013), al igual que lo recogen las revisiones de Hatfield et al. (2011), Stevens et al. (2013), Gao et al. (2016) y Stevens et al. (2016). No obstante, en el análisis encontramos que Taddio et al. (2008) incluía que no se producía ese efecto analgésico para todos los procedimientos dolorosos, abarcando la punción del talón y las inyecciones intramusculares en los procedimientos donde no era efectiva. Del mismo modo otras revisiones que evaluaron esta variable exponían que el efecto analgésico no es generalizable a todos los procesos dolorosos (Hatfield et al., 2011; Stevens et al., 2013; Gao et al., 2016; Stevens et al., 2016). Entre estos procedimientos incluyen: inyecciones intramusculares, punción venosa, punción en el talón, inserción de sonda vesical, retinopatías, inserción de sonda nasogástrica y circuncisión. Por ello habría que tener en cuenta en qué procedimientos se podría usar la sacarosa como analgésico debido a la importancia de no exponer repetidamente a los neonatos al dolor.

En esta revisión, el trabajo de Angeles et al. (2012) plantea la posibilidad de que a pesar de recibir la sacarosa los neonatos podrían padecer dolor y que las puntuaciones más bajas en las escalas de dolor tras recibir sacarosa se podrían deber a la disminución de muecas faciales y no a una disminución de los marcadores fisiológicos del dolor, como la frecuencia cardiaca o la saturación de oxígeno. Las revisiones de Campbell et al. (2014) y Escobedo et al. (2015) también abren esa línea de investigación. Se expone que la efectividad de la sacarosa podría reducirse solo a los marcadores psicológicos, en otros términos, que podría ser una compensación, ya que con el uso de la sacarosa los marcadores fisiológicos del dolor y los circuitos nociceptivos del cerebro o la médula espinal no se ven afectados. Por consiguiente, si esto fuese así los neonatos quedarían expuestos al dolor incluso habiendo recibido la sacarosa y podrían producirse secuelas neurológicas debidas a la exposición en edades tempranas al dolor. Stevens et al. (2013) y Stevens et al. (2016) también mencionan que se abran nuevas líneas de investigación sobre el efecto de la sacarosa en los indicadores fisiológicos y cognitivos de la actividad cerebral nociceptiva, pero no mencionan que pudiera suponer una compensación para los neonatos.

En el análisis que se ha realizado se ha observado que no existen diferencias significativas respecto a los efectos a corto plazo que se han producido en las muestras que recibieron

sacarosa (Stevens et al., 2005; Gasparido et al., 2008; Taddio et al., 2008; Taddio et al., 2011; Gibbins et al., 2012; Linhares et al., 2014; Banga et al., 2016; Kumari et al., 2016), lo cual coincide con lo expuesto en revisiones anteriores (Hatfield et al., 2011; Stevens et al., 2013; Campbell et al., 2014; Escobedo et al., 2015; Gao et al., 2016; Stevens et al., 2016). Por tanto, se podría decir que la sacarosa sería segura a corto plazo.

En cuanto a la exposición que realizan Johnston et al. (2002) de la disminución del desarrollo neuroconductual en aquellos neonatos que reciben una mayor dosis de sacarosa solo las revisiones de Stevens et al. (2013) y Stevens et al. (2016) tienen en cuenta esa variable, y concluyen que se necesitan más trabajos en esta línea para tener mayores conocimientos sobre dicha relación.

Angeles et al. (2012), Asmerom et al. (2013) y Escobedo et al. (2015) coinciden en que se produce un aumento del estrés oxidativo al consumir sacarosa. Este hecho no se consideró significativo en comparación con los neonatos que no recibieron sacarosa. Sin embargo, es una variable que debe tenerse en cuenta por los posibles efectos a largo plazo que puede desencadenar. Esta variable no se tiene en cuenta en las otras revisiones.

En contraste con otras revisiones sistemáticas (Hatfield et al., 2011; Stevens et al., 2013; Campbell et al., 2014; Escobedo et al., 2015; Gao et al., 2016; Stevens et al., 2016), en las que los efectos adversos a largo plazo no se tienen en cuenta, se ha encontrado que el artículo de Stevens et al. (2005), recogido en esta revisión, sí menciona efectos adversos a largo plazo, sin que se produzcan en los neonatos. Además, Angeles et al. (2012) y Asmerom et al. (2013), pese a que miden el metabolismo de ATP a corto plazo, mencionan que el aumento que se observa en los neonatos que reciben sacarosa podrían tener efectos negativos a largo plazo.

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones. La principal limitación la encontramos en la generalización. No se puede realizar una generalización de los resultados debido a varios factores como por ejemplo el escaso número de estudios utilizados. Su calidad metodológica podría ser un factor limitante, ya que 3 de ellos obtuvieron una calidad metodológica pobre y aun así han sido utilizados en esta revisión. Además, la muestra utilizada en los estudios en ocasiones era escasa.

Por otro lado hay heterogeneidad en los procesos dolorosos a los que son sometidos los sujetos y en la dosis y modo de administración de la solución de sacarosa.

Otra de las limitaciones encontrada hace referencia a las variables medidas. No se emplea ningún criterio a la hora de decidir qué variables medir para obtener unos resultados adecuados, por ello se observa igualmente heterogeneidad en las variables utilizadas y resulta más complejo llegar a una conclusión en esta investigación.

Otro factor limitante es la escasa investigación que tiene en cuenta efectos adversos a largo plazo. Asimismo, uno de los estudios que menciona efectos a largo plazo no especifica una definición clara de los efectos adversos que tienen en cuenta.

5. Conclusiones

Los estudios encontrados presentan una gran variabilidad en cuanto a técnicas dolorosas realizadas, dosis de sacarosa administradas y variables medidas. Esto refleja la falta de estandarización de su uso y la necesidad de definir el modo en que debe aplicarse debido a la amplia utilización que se hace de este método en hospitalización.

La mayoría de los estudios muestran una disminución de respuesta ante el dolor en los neonatos que reciben sacarosa o al menos en algunas de las variables que usan para medir el dolor, como en el llanto. Sin embargo, en esta revisión se ha encontrado que la efectividad de la sacarosa como método analgésico podría ser cuestionada y pasar a ser una compensación ante el dolor. Si esto fuese confirmado los neonatos estarían siendo expuestos al dolor y las consecuencias en su desarrollo cerebral podrían ser muy perjudiciales.

En cuanto a la seguridad de su uso no se han producido efectos adversos significativos a corto plazo.

La seguridad a largo plazo no se tiene en cuenta en las investigaciones encontradas. Por lo que se debería plantear el uso de otras medidas no farmacológicas como método analgésico hasta que se supiese que la sacarosa oral es segura.

En definitiva, sería conveniente abrir nuevas líneas de investigación sobre la efectividad y seguridad a largo plazo del uso de sacarosa oral como método analgésico en neonatos, y establecer criterios más unificados en cuanto a las dosis y métodos de administración.

6. Referencias bibliográficas

- Angeles, D.M., Asmerom, Y., Boskovic, D.S., Slater, L., Bacot Carter, S., Bahjri, K., Mukasa, J., Holden, M. y Fayard, E. (2012). Oral sucrose for heel lance enhances adenosine triphosphate use in preterm neonates with respiratory distress. SAGE Open Medicine. DOI: 10.1177/2050312115611431
- Asmerom, Y., Slater, L., Boskovic, D.S., Bahjri, K., Plank, M.S., Phillips, R., Deming, D., Ashwal, S., Fayard, E. y Angeles, D.M. (2013). Oral Sucrose for Heel Lance Increases ATP Utilization and Oxidative Stress in Preterm Neonates. The Journal of Pediatrics. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.088.
- Banga, S., Datta, V., Rehan, H.S. y Bhakhri, B.K. (2016). Effect of Sucrose Analgesia, for Repeated Painful Procedures, on Short-term Neurobehavioral Outcome of Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. Journal of Tropical Pediatrics. DOI: 10.1093/tropej/fmv079.
- Cabello, J.B. (2005). Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Cuaderno II:13-19. Recuperado de: http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/casos_y_controles.pdf?file=1&type=node&id=156&force=
- Cabral, A.R., (1993). Conceptos históricos y teorías del dolor. Revista Ciencias. 31: 21-27. Recuperado de: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/cns/article/view/11361/10686>
- Campbell, N., Cleaver, K. y Davies, N. (2014). Oral sucrose as analgesia for neonates: How effective and safe is the sweet solution? A review of the literatura. Journal of Neonatal Nursing. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2014.05.008>
- Escobedo Mesas, E., Chaibi Kourdi, I. y Grande Trillo, A. (2015). La sacarosa oral, ¿Es una práctica segura como analgésico para nuestros lactantes? Agora de Enfermería. Recuperado de: <http://web--a--ebsohost--com.ual.debiblio.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=ed745f39-ff4c-4f44-a9a6-f7a7abdbea46%40sessionmgr4009>
- Gao, H., Gao, H., Xu, G., Li, M., Du, S., Li, F., Zhang, H. y Wang, D. (2016). Efficacy and safety of repeated oral sucrose for repeated procedural pain in neonates: A

systematic review. *International Journal of Nursing Studies*. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.07.015>

Gasparido, C.M., Miyase, C.I., Chimello, J.T., Martinez, F.E. y Martins Linhares, M.B. (2008). Is pain relief equally efficacious and free of side effects with repeated doses of oral sucrose in preterm neonates? *Pain*. DOI: 10.1016/j.pain.2007.07.032.

Gibbins, S., Stevens, B., Hodnett, E., Pinelli, J., Ohlsson, A. y Darlington, G. (2002). Efficacy and safety of sucrose for procedural pain relief in preterm and term neonates. *Nursing Research*. Recuperado de: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=12464757>

Hatfield, L.A., Chang, K., Bittle, M., Deluca, J. y Polomano R.C. (2011). The analgesic properties of intraoral sucrose: an integrative review. *Advances in Neonatal Care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. DOI: 10.1097/ANC.0b013e318210d043.

International Association for the Study of Pain, (1994). Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (2^a ed.). 1-222. Recuperado de: <https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>

Jadad, A.R. y Enkin, M.W. (2007). *Randomized controlled trials: questions, answers and musings* (2^a ed).

Johnston, C.C., Filion, F., Snider, L., Majnemer, A., Limperopoulos, C., Walker, C.D., Veilleux, A., Pelausa, E., Cake, H., Stone, S., Sherrard, A. y Boyer, K. (2002). Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*. Recuperado de: https://pediatrics.aappublications.org/content/110/3/523.long?sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token

Kumari, S., Datta, V. y Rehan, H. (2016). Comparison of the Efficacy of Oral 25% Glucose with Oral 24% Sucrose for Pain Relief during Heel Lance in Preterm Neonates: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*. DOI: 10.1093/tropej/fmw045.

- Linhares, M.B., Gasparido, C.M., Souza, L.O., Valeri, B.O. y Martinez, F.E. (2014). Examining the side effects of sucrose for pain relief in preterm infants: a case-control study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. DOI: 10.1590/1414-431X20143659.
- Martínez Tellería, A., Delgado, J.A., Cano, M.E., Núñez, J. y Gálvez, R. (2002). Analgesia postoperatoria en el neonato. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 9: 317-327. Recuperado de: http://revista.sedolor.es/pdf/2002_05_02.pdf
- McPherson, C. y Grunau, R.E. (2014). Neonatal Pain Control and Neurologic Effects of Anesthetics and Sedatives in Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*. 41: 209-227. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.002>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2006). Dolor: Esperanza en la investigación. Recuperado de: <https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/dolor.htm>
- Stevens, B., Yamada, J., Beyene, J., Gibbins, S., Petryshen, P., Stinson, J. y Narciso, J. (2005). Consistent management of repeated procedural pain with sucrose in preterm neonates: Is it effective and safe for repeated use over time? *The CLinical Journal of Pain*, DOI: 10.1097/01.ajp.0000149802.46864.e2
- Stevens, B., Yamada, J., Lee, G.Y. y Ohlsson, A. (2013). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *The Cochrane Database of sistematic reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD001069.pub4.
- Stevens, B., Yamada, J., Ohlsson, A., Haliburton, S. y Shorkey, A. (2016). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *The Cochrane Database of sistematic reviews*. DOI: 10.1002/14651858.CD001069.pub5.
- Taddio, A., Shah, V., Hancock, R., Smith, R.W., Stephens, D., Atenafu, E., Beyene, J., Koren, G., Stevens, B. y Katz, J. (2008). Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *Canadian Medical Association Journal*. DOI: 10.1503/cmaj.071734.
- Taddio, A., Shah, V., Stephens, D., Parvez, E., Hogan, M.E., Kikuta, A., Koren, G. y Katz, J. (2011). Effect of liposomal lidocaine and sucrose alone and in combination for venipuncture pain in newborns. *Pediatrics*. DOI: 10.1542/peds.2010-2914.

Torres del Estal, A. (2017). Intervenciones enfermeras para al manejo del dolor neonatal mediante métodos no farmacológicos en una unidad de curas intensivas. *Agora de Enfermería*. 21 (3): 116-121. Recuperado de: <http://web-b--ebsohost--com.ual.debiblio.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=123e31b2-5e0b-489e-83c6-9c3b67b2faa5%40pdc-v-sessmgr01>