



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA
**EFICACIA DE LAS SOLUCIONES GLUCOSADAS ORALES COMBINADO CON
UN DISPOSITIVO DE SUCCIÓN COMO PARTE DEL MANEJO DEL DOLOR EN
PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES A
QUIENES SE REALIZA TAMIZ DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO. ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO.**

VICTOR DANIEL MOTA MOCTEZUMA

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Martha Giselda Rangel Charqueño

ASESOR METODOLÓGICO

M. en C. Ana María Bravo Ramírez

CO – ASESORES

Dra. María Victoria Lima Rogel

Médico Pediatra. Alta Especialidad en Neonatología. M. en C. Biología Molecular.

Dr. Francisco Escalante Padrón

Médico Pediatra. Alta Especialidad en Neonatología.

Dra. Ada Gabriela Hernández Gámez

Cirujano Oftalmólogo.

© copyright febrero 2018

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

TÍTULO DE TESIS
EFICACIA DE LAS SOLUCIONES GLUCOSADAS ORALES COMBINADO CON
UN DISPOSITIVO DE SUCCIÓN COMO PARTE DEL MANEJO DEL DOLOR EN
PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES A
QUIENES SE REALIZA TAMIZ DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO. ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO.

PRESENTA
VICTOR DANIEL MOTA MOCTEZUMA

Firmas

Asesor M. en C. Martha Giselda Rangel Charqueño Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Oftalmología Pediátrica.	
Co – asesor Dra. María Victoria Lima Rogel Médico Pediatra. Alta Especialidad en Neonatología. M. en C. en Biología Molecular.	
Co – asesor Dr. Francisco Escalante Padrón Médico Pediatra. Alta Especialidad en Neonatología.	
Co – asesor Dra. Ada Gabriela Hernández Gámez Cirujano Oftalmólogo.	

Sinodales	
Dra. Araceli Martínez Castrellón Cirujano Oftalmólogo. Especialista en Segmento Anterior.	
Dra. Leticia Mancera Cornejo Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Oftalmología Pediátrica.	
Dra. Claudia Guadalupe Cansino Bravo Cirujano Oftalmólogo. Alta Especialidad en Glaucoma.	
M. en C. Martha Giselda Rangel Charqueño Coordinadora del Posgrado de la Especialidad en Oftalmología.	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefa de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina.	



RESUMEN

ANTECEDENTES: La retinopatía del prematuro (ROP) es una patología exclusiva del niño prematuro; ha ido en aumento debido al desarrollo tecnológico, para detectarla se realiza el tamizaje a partir de las 4 semanas de vida en neonatos prematuros; éste, es un procedimiento que se realiza bajo anestesia tópica con gotas de tetracaína y de acuerdo a la escala de dolor en neonatos (PIPP) puede resultar doloroso por lo que se han estudiado diferentes métodos para reducirlo como el uso de soluciones glucosadas orales y dispositivos de succión durante el tamiz.

OBJETIVO: Se evaluó el dolor en pacientes prematuros a quienes se les realizó el tamiz de ROP mediante la medición de la escala de dolor PIPP divididos en 4 grupos.

SUJETOS Y MÉTODOS: Se aleatorizaron 46 neonatos prematuros menores de 36 semanas de gestación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en cuatro grupos para administrar una de cuatro intervenciones un minuto antes del tamizaje oftalmológico de retinopatía del prematuro: 1ml de solución glucosada al 25% vía oral (grupo 1, n=13), dispositivo de succión en la boca (grupo 2, n=12), dispositivo de succión con solución glucosada 25% (grupo 3, n=11), agua inyectable (placebo) (grupo 4, n=10). Las respuestas al dolor fueron evaluadas usando la escala del dolor en neonatos prematuros (PIPP).

RESULTADOS: Los grupos fueron balanceados en cuanto a edad gestacional y peso. La media y desviación estándar de la escala PIPP fue de 14 +/- 2.45, 14.4 +/- 2.27, 13.1 +/- 2.47 y 14.4 +/- 2.07 para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente. El análisis de varianza no mostró diferencia significativa en el PIPP entre los cuatro grupos ($p=0.511$). La media y desviación estándar de peso fue 1419 +/- 693, 1351 +/- 678, 1388 +/- 334 y 1350 +/- 422 para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente ($p=0.989$). La media y la desviación estándar de SDG fue de 30.4 +/- 3.34, 30.8 +/- 2.65, 31.8 +/- 3.35 y 31.6 +/- 2.29 para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente ($p=0.634$). En el modelo de regresión lineal el valor de PIPP en relación a los grupos de tratamiento R^2 de 1.89 e-4 (0.928), y el valor de PIPP en relación al peso R^2 de 0.0548 (p de 0.113) sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES: Ninguna intervención mostró diferencia en la reducción del dolor entre ellas, evaluadas por la PIPP o presentar niveles bajos de dolor de acuerdo a la escala PIPP. De acuerdo a este estudio no hubo efecto sinérgico entre el dispositivo de succión y la solución glucosada.

Palabras clave: SDG, peso, PIPP, ROP, glucosa, dispositivo de succión.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia: *Tere, Victor, Diego* por todo lo que me han dado, lo que fui soy y seré es gracias a ellos.

A mi familia en Ciudad de México: *Susana, Elvira, José, Magdalena, Tomás, Sergio y Eduardo* por su gran apoyo.

A la *Dra. Martha Rangel Charqueño* por su asesoría para la realización de este trabajo y su apoyo durante la residencia.

A mis compañeros *Paulina, Montserrat y César* y maestros por su ayuda y sus enseñanzas en estos tres años.

A *Claudia* por su valiosa ayuda y compañía.

“La manera como se presentan las cosas no es la manera como son; y si las cosas fueran como se presentan la ciencia entera sobraría”.

- *Karl Marx*

“Cuando todo aquello que es imposible ha sido eliminado, lo que quede, por muy improbable que parezca, es la verdad”.

- *Sir Arthur Conan Doyle*

ÍNDICE

RESUMEN	I
AGRADECIMIENTOS	II
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	16
SUJETOS Y MÉTODOS	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
ÉTICA.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	30
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	39

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Localización y extensión de la enfermedad	3
Cuadro 2. Estadios de la ROP	3
Cuadro 3. Escala PIPP. Premature Infant Pain Profile	9
Cuadro 4. Cuadro de variables	20
Cuadro 5. Flujograma de reclutamiento y asignación de tratamiento	23
Cuadro 6. Distribución de SDG en relación con el Peso	25
Cuadro 7. Características clínicas de los cuatro grupos de tratamiento.	
Análisis univariado	28
Cuadro 8. Escala PIPP promedio por grupo de estudio	29
Cuadro 9. Modelo de regresión lineal	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución por sexo, total de la muestra	24
Gráfica 2. Distribución por sexo en el grupo 1	24
Gráfica 3. Distribución por sexo en el grupo 2	24
Gráfica 4. Distribución por sexo en el grupo 3	25
Gráfica 5. Distribución por sexo en el grupo 4	25
Gráfica 6. Distribución de SDG de los pacientes	26
Gráfica 7. Distribución del peso de los pacientes	27
Gráfica 8. Resultados por grupo de estudio de la escala PIPP	28
Gráfica 9. Distribución de escala PIPP	29

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ROP: Retinopatía del prematuro en inglés: Retinopathy of Prematurity.

IASP: Asociación Internacional para el estudio del dolor en inglés International Association for the Study of Pain.

PIPP: Escala del dolor en prematuros en inglés Premature Infant Pain Profile.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

HCIMP: Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

SD: desviación estándar

FC: Frecuencia cardíaca

Sat O₂: saturación de oxígeno

gr: gramos

ml: mililitros

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Anti-VEGF: anti-factor de crecimiento endotelial vascular.

GAP 43: Growth Associated Protein 43

CRIES (Crying, requires oxygen to maintain saturation > 95%, increased vital signs, expression, sleeplessness)

NFCS: Neonatal Facial Coding System.

NIPS: Neonatal Infant Pain Scale.



ANTECEDENTES

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de la retina, que afecta a los recién nacidos pretérmino, con bajo peso al nacer, que a menudo han estado expuestos a ambientes con altas concentraciones de oxígeno. La retina es el único tejido que no posee vasos sanguíneos hasta el cuarto mes de gestación, momento en el cual emanan complejos vasculares desde los vasos hialoideos en el nervio óptico y crecen hacia la periferia. Estos vasos alcanzan la periferia nasal después de los 8 meses de gestación, aunque no alcanzan la periferia temporal hasta alrededor de un mes después del parto. Esta retina temporal vascularizada de forma incompleta es particularmente sensible a la lesión por el oxígeno en el prematuro. Un modelo de ROP sugiere que la retina avascular produce factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que *in útero* es el estímulo para la migración de vasos en la retina en desarrollo. Con el nacimiento prematuro, la producción de VEGF está hiporregulada por la hiperoxia relativa, y se detiene la migración de los vasos. Posteriormente la mayor demanda metabólica del ojo en crecimiento permite una producción excesiva de VEGF, que causa las complicaciones neovascular de la ROP.

En alrededor del 80% de los casos, la ROP remite de forma espontánea por un proceso de involución o por evolución de una fase vasoproliferativa a fibrótica, dejando algún residuo o ninguno. La regresión espontánea también puede producirse en los ojos con desprendimientos de retina parciales.

Dentro de las opciones terapéuticas contamos con la fotocoagulación con láser de la retina inmadura avascular, es eficaz en el 85% de casos, pero en el resto, el desprendimiento de retina progresa a pesar del tratamiento. La terapia con laser ha sustituido en gran medida a la crioterapia porque los resultados visuales y anatómicos son superiores y porque el láser provoca menos miopía.

Los fármacos anti-VEGF intravítreos se han introducido en numerosos centros como el bevacizumab, aunque no se han definido completamente las posibles complicaciones sistémicas y los efectos a largo plazo.



La vitrectomía vía pars plana con conservación del cristalino para el desprendimiento de retina traccional que no afecta a la mácula puede realizarse con eficacia respecto al resultado anatómico y visual. El resultado visual en los estadios más avanzados de la enfermedad con afectación de la mácula suele ser decepcionante a pesar de una reparación satisfactoria.

Alrededor del 20% de los recién nacidos con ROP activa presentan complicaciones cicatriciales, que pueden ser inocuas o extremadamente graves. En general, cuanto más avanzada está o más posterior es la enfermedad proliferativa en el momento de la involución, más graves son las secuelas cicatriciales.¹

Clasificación de retinopatía del prematuro

La Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP) ha sido publicada en dos partes, la primera en 1984, en la cual se describen los primeros tres estadios y posteriormente se amplió en 1987, describiéndose los cinco estadios conocidos.^{2, 3}

Localización

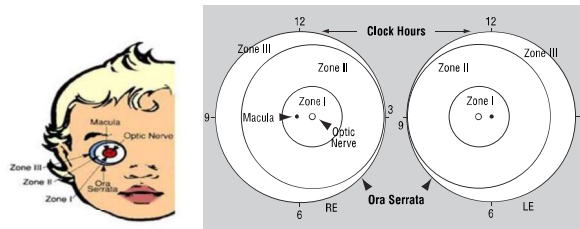
Zona I: Círculo que incluye dos veces la distancia del disco óptico al centro de la mácula, o un radio de 30 grados en polo posterior.

Zona II: Del borde de la zona I a un punto tangencial a la ora serrata nasal y cerca del ecuador temporal.

Zona III: Semiluna residual anterior a zona II hacia la ora serrata temporal.

Extensión

Especificando el compromiso retiniano como horas del reloj en cada ojo.



Cuadro 1. Localización y extensión de la enfermedad.

Estadios de la Enfermedad

Estadio 1 Línea de demarcación entre la retina vascular y la no vascular, la cual es delgada, plana, blanca y yace dentro del plano de la retina.

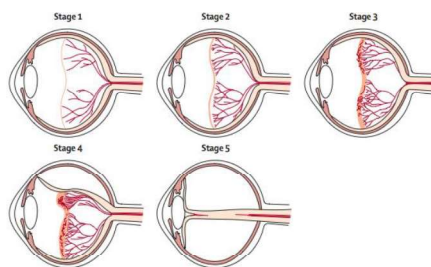
Estadio 2 Cresta entre la retina vascular y la no vascular, adquiere anchura y altura y se extiende encima del plano de la retina, cambia de color blanco a rosa. Se pueden ver pequeños penachos de tejido neovascular, llamados “popcorn”.

Estadio 3 Membrana entre la retina vascular y la no vascular, con proliferación fibrovascular extrarretiniana que se extiende dentro del vítreo. Dependiendo de la extensión del tejido fibrovascular infiltrando el vítreo se subdivide en:

Estadio 4 Desprendimiento parcial de retina

- a) Extrafoveal
- b) Foveal

Estadio 5 Desprendimiento de retina total.



Cuadro 2. Estadios de la ROP.



Enfermedad plus: Dilatación de las venas y tortuosidad de las arterias en retina, en polo posterior, en más de 2 cuadrantes. Se agrega un signo +. Cuando el plus aumenta en severidad, hay ingurgitamiento vascular del iris (rubeosis iridis), pobre dilatación pupilar (rigidez pupilar) y turbidez vítrea. El plus nos habla de severidad de la ROP.

Enfermedad preplus: Tortuosidad arteriolar y dilatación venosa mayor de lo normal, pero en menos de dos cuadrantes y no lo suficiente para considerarse plus.³

Tamiz

Debido a la posible evolución natural de la enfermedad y al beneficio que se ha demostrado del tratamiento oportuno para reducir el riesgo de pérdida visual, se requiere una evaluación oftalmológica también oportuna, realizada por oftalmólogos entrenados y expertos en la detección de la enfermedad. Esto se logra realizando una oftalmoscopia binocular indirecta en pacientes prematuros en la cuarta semana de vida. El objetivo de este tamiz es identificar a tiempo a los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento y realizar un adecuado seguimiento.

Las guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de ROP recomiendan realizar el tamiz en:

- Pacientes con un peso menor de 1500 gr o una edad gestacional de 30-35 semanas de gestación o menos
- Pacientes con peso entre 1500 gr y 2000 gr, o más de 30 semanas de gestación pero que hayan requerido apoyo cardiorrespiratorio.
- Pacientes que el neonatólogo considere se encuentren en riesgo de presentar la enfermedad.^{1, 4}

Dentro de las guías en México, encontramos a la Guía de Práctica Clínica la Detección y Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro en segundo y tercer niveles de atención en su modificación del año 2015, donde se menciona que los criterios internacionales de detección de ROP son muy restrictivos y no pueden utilizarse en América Latina, debido a las diferentes características sociales y los procedimientos realizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, por lo



que en México la Secretaría de Salud y el Grupo ROP de México, sugieren se realice el tamizaje en la siguiente población:

- Todos los recién nacidos pretérmino de ≤ 34 semanas de edad gestacional y/o < 1750 gr de peso al nacimiento
- A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino > 34 SDG y con peso al nacimiento ≥ 1750 gr que hayan recibido oxígeno suplementario
- A criterio del médico tratante, los recién nacidos pretérmino que tengan factores de riesgo asociados.

El momento de la primera exploración oftalmológica, de acuerdo con la Academia Americana de Pediatría y United Kingdom Retinopathy of Prematurity debe realizarse a los bebés de por lo menos 28 semanas de gestación a las 4-6 semanas de vida extrauterina.^{2, 5, 6}

¿Cómo se realiza el tamiz?

El tamiz se realiza siguiendo los pasos que se describen a continuación: Primero se aplica una gota de tropicamida-fenilefrina en ambos ojos durante tres dosis con intervalo de cinco minutos entre cada una, treinta minutos posteriores a la aplicación del midriático, se realiza la exploración, se aplica anestésico tópico (tetracaína) en ambos ojos y se coloca un blefarostato pediátrico, con el oftalmoscopio indirecto, una lupa de 28 dioptrías y un indentador escleral, se revisa primero el polo posterior (nervio óptico y mácula) poniendo especial cuidado en las características de los vasos y con el uso del indentador se evalúa la retina periférica, de tal forma que podamos delimitar la zona de vascularización y la presencia o no de retinopatía.⁷

Existe otro método para realizar tamizaje en el que se utilizan las imágenes obtenidas de una cámara y que son enviadas a un ordenador, este sistema es conocido como RetCam (Clarity Medical Systems, Inc. Pleasanton California), aparentemente durante este tamizaje existe menos dolor en los pacientes, sin embargo, es un equipo costoso, y de difícil acceso para las salas de cuidados



intensivos neonatales, además de que la oftalmoscopia indirecta continúa siendo el estándar de oro.^{8, 9}

Aunque este tamiz es una parte muy importante de la valoración integral del paciente, este procedimiento no está exento de complicaciones.

Desde la aplicación de las gotas que nos ayudan a lograr una midriasis podemos encontrar complicaciones, tales como retraso en el vaciamiento gástrico, hipertensión, vómito, cambios neurológicos, de acuerdo con la sustancia utilizada. La tropicamida-fenilefrina que es lo que se utiliza en México tiene menos efectos adversos.^{10, 11, 12}

Otro efecto provocado durante la exploración es la presencia de dolor. El dolor es definido por la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP por sus siglas en inglés) como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, ocasionada por una lesión tisular real o potencial, o descrita en tales términos. Dado que esta interpretación es subjetiva, se habla de que no es aplicable para pacientes recién nacidos, ya que sería necesario evocar un recuerdo emocional de la experiencia dolorosa. Esto ocasiona frecuentemente un mal manejo de situaciones dolorosas en este grupo de edad, generando un aumento en la morbilidad, sobre todo en pacientes prematuros que se encuentren en las unidades de cuidados intensivos, que por su misma condición es necesario someterlos a procedimientos invasivos frecuentemente.

Se conoce que durante la semana veintiocho de vida intrauterina el feto ya presenta los componentes anatómicos, neurofisiológicos y hormonales necesarios para la percepción del dolor, sin embargo, a menudo se encuentra en los pacientes prematuros una respuesta exagerada si es comparada con la respuesta de niños mayores o incluso adultos. Hay estudios que sugieren que las experiencias dolorosas en edad temprana pueden desencadenar respuestas exageradas a estímulos dolorosos posteriores.

Múltiples estudios sugieren que el estar expuestos a situaciones dolorosas de forma repetida y prolongada a temprana edad pueden contribuir a la presencia de alteraciones en el desarrollo cognitivo y de aprendizaje a lo largo de la vida de los pacientes prematuros.



Dichas alteraciones pueden ser desde respuestas anormales al dolor, déficit de atención, hiperactividad, hasta ansiedad, depresión, esquizofrenia y suicidio. Esta evidencia es indirecta ya que conforme pasan los años se añaden factores que pueden contribuir al desarrollo de estos cambios.^{13, 14, 16, 17, 18, 19}

Percepción del dolor en los neonatos

Entre los componentes neurológicos relacionados con la percepción del dolor encontramos los receptores sensitivos de la piel y las áreas sensoriales en la corteza cerebral; entre estos componentes destacan tres principales eventos neuroquímicos: la transducción, que ocurre en el sitio donde inicia el dolor al ser estimulados los nociceptores, por causa mecánica, térmica o química; la transmisión del impulso nervioso que se transmite por fibras especializadas mielinizadas tipo A y no mielinizadas tipo C; y la modulación que sucede a nivel de la sustancia gris periacueductal de la médula oblongada y de las astas posteriores de la médula espinal, en donde intervienen opioides endógenos.

En la piel las terminaciones nerviosas nociceptivas requieren de proteínas específicas, como la GAP-43: producidas en los conos de crecimiento axonal; para la actividad refleja necesaria de los campos receptores en las neuronas aferentes primarias y la sinapsis entre las neuronas aferentes primarias e interneuronas del cuerno dorsal de la médula espinal: lo que indica tanto la integridad anatómica como la madurez funcional del sistema de dolor periférico desde la vida fetal. La organización celular y subcelular en el cuerno dorsal, con la maduración de las terminaciones aferentes primarias ocurre al final de la gestación y continúa después del nacimiento. En el cuerno dorsal hay sustancias neurotransmisoras y neuromoduladoras asociadas al dolor que aparecen en la etapa temprana de la gestación, como la sustancia P, la somatostatina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el péptido intestinal vasoactivo, la metaencefalina y el glutamato.

La mielinización incompleta de los nervios de los neonatos y de los tractos nerviosos centrales es rebasada por la corta distancia interneuronal y neuromuscular por donde viajan los impulsos nerviosos. Se sabe que los tractos



nerviosos nociceptivos completan su mielinización en el segundo y tercer trimestre de la gestación y que a la mitad de la gestación los focos nociceptivos subcorticales son caracterizados por una alta densidad de receptores opioides, con una disminución diferencial en la capacidad de unión de éstos en el tercer trimestre del embarazo. El desarrollo de la neocorteza fetal se inicia a las ocho semanas de gestación y se estima que a la 20 tiene un total de 10^9 neuronas. Entre las 24-26 semanas de gestación ya existe arborización de los procesos dendríticos en las neuronas corticales, seguida de la sinaptogénesis con las neuronas de entrada al tálamo-cortical.

La madurez funcional de la corteza cerebral se traduce en respuestas en patrones electroencefalográficos bien definidos en el feto y neonato; por potenciales evocados somatosensoriales y por estudios metabólicos regionales del cerebro mediante tomografía; también se ha estudiado el desarrollo del comportamiento temprano de los neonatos y su respuesta específica a los estímulos dolorosos. En cuanto a las células endorfinérgicas de la adenohipófisis: responsable de la liberación del factor estimulante de corticotrofina, están ya presentes desde la vida fetal. Los opioides endógenos y otras hormonas, como catecolaminas, esteroides, glucagón y la hormona del crecimiento son secretadas en el feto humano como respuesta al estrés: lo que ocasiona condiciones hipercatabólicas y manifestaciones a éstas. Todas estas evidencias sustentan la afirmación de que los neonatos perciben el dolor, a pesar de que la mielinización de los nervios aún es incompleta: es por eso razonable que desde recién nacidos los niños sean manejados cuidadosamente para evitarles dolor durante su estancia hospitalaria.²⁰

Medición del dolor en prematuros

Contamos con varias escalas para medir el dolor en pacientes prematuros, sin embargo, la mayoría de ellas solo toman en cuenta indicadores conductuales. Existe una escala validada y utilizada en prematuros para valorar el dolor durante procedimientos invasivos, esta escala se conoce como PIPP (Premature Infant Pain Profile).

Escala PIPP (Premature Infant Pain Profile)				
Puntuación	0	1	2	3
Edad gestacional (semanas)	>36	32-36	28-31	<28
Comportamiento (observar al niño 15 segundos)	Activo o despierto, ojos abiertos, movimientos faciales.	Reposo o despierto, ojos abiertos, sin movimientos faciales.	Activo o dormido, ojos cerrados, movimientos faciales.	Reposo o dormido, ojos cerrados, sin movimientos faciales.
Frecuencia cardiaca (lat/min) (observar al niño 30 segundos)	Disminución de 0-4 lat/min	Disminución de 5-14 lat/min	Disminución de 15-24 lat/min	Disminución de >25 lat/min
Saturación de oxígeno (%) (observar al niño 30 segundos)	Disminución de 0-2.4	Disminución de 2.5-4.9	Disminución de 5-7.4	Disminución de >7.4
Entrecejo fruncido (% del tiempo) (observar al niño 30 segundos)	<10	10-39	40-70	>70
Párpados apretados (% del tiempo) (observar al niño 30 segundos)	<10	10-39	40-70	>70
Contracción nasolabial (% del tiempo) (observar al niño 30 segundos)	<10	10-39	40-70	>70

Interpretación: si el puntaje es <8 el dolor es mínimo; de 7-12 se considera moderado, y >12 se considera severo.

Cuadro 3 Escala PIPP. Premature Infant Pain Profile.²¹

Existen cerca de 40 escalas desarrolladas para valorar el dolor en los neonatos. Dentro de otras escalas para valorar el dolor en neonatos podemos mencionar la escala CRIES, usada para valorar el dolor de los niños durante el periodo postoperatorio pero el puntaje no se ajusta por edad gestacional y tampoco valora sedación. La escala NIPS usada en la valoración de dolor secundario a algún procedimiento, no se ajusta por edad del niño ni tampoco valora la sedación. La escala NFCS útil en la valoración del dolor en etapa postquirúrgica de acuerdo con



los movimientos faciales del neonato. Preferimos la escala PIPP ya que a diferencia del resto toma en cuenta la edad gestacional del neonato, constantes fisiológicas como frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, además de la conducta del neonato antes y después del procedimiento invasivo que puede generar dolor.

Esta escala se compone de 7 indicadores que son: la edad gestacional, el comportamiento del neonato (si se encuentra despierto o dormido, activo o quieto, con los ojos abiertos o cerrados), frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, y expresiones faciales (ceño fruncido, surco nasolabial, párpados apretados) teniendo un puntaje máximo de 21 para prematuros y 18 para niños de término, ha sido validada en diversos estudios.^{21, 22, 23, 24}

Para todas las edades gestacionales un valor menor o igual a 8 indica la no existencia de dolor o la presencia de un mínimo dolor, y valores mayores o igual a 12 indican dolor moderado o intenso.

En el año 2006 la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Pediátrica Canadiense establecieron que cada unidad de cuidados intensivos debe de establecer un programa para el control del dolor de los neonatos, reducir el número de procedimientos y reducir y prevenir el dolor durante los mismos de ser necesarios.

De forma rutinaria utilizamos un anestésico tópico, ya que existen estudios donde se ha demostrado que contribuyen a disminuir el dolor. En nuestro medio el que tenemos disponible es la tetracaína.^{7, 25, 26}

A pesar de eso, se realizó un estudio donde se enviaron encuestas a cerca de 1040 oftalmólogos, miembros activos de la Sociedad Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo donde se les preguntó si realizaban la revisión bajo anestesia tópica o no. Los resultados que obtuvieron fue que sólo el 80% de los oftalmólogos utiliza anestesia tópica de rutina.^{27, 28}

Además de la anestesia tópica, contamos con diversas terapias, ya sea farmacológicas como no farmacológicas. Para efectos de este trabajo sólo discutiremos las no farmacológicas.



Terapias no farmacológicas para disminuir el dolor

Soluciones glucosadas. Existen dos hipótesis en cuanto al efecto producido por las soluciones glucosadas que justifican su utilización como analgésico.

La primera que el sabor dulce ocasiona una respuesta de acción corta e inmediata que calma el llanto del neonato; la segunda que existe una estimulación de los receptores que se localizan en la lengua lo que ocasiona una producción de endorfinas, esto tiene un pico durante los dos minutos posteriores a la administración, con una duración del efecto de aproximadamente cinco minutos. Esta hipótesis se encuentra fundamentada en varios estudios experimentales en animales, y también en estudios en humanos, donde se observa que las personas que presentaron alguna adicción a los opioides tienen tendencia a alimentarse con alimentos azucarados, durante el periodo de abstinencia, en comparación con otras personas con adicciones, así como un estudio donde se aplica naloxona (antagonista de opioides) y se demuestra una menor efectividad en cuanto a control de dolor. Las dosis recomendadas son 12 a 120 mg (24% sacarosa o 20-30% glucosa). Otra de las teorías es que se activa el centro del placer al iniciar la liberación de dopamina y por lo tanto la respuesta de succión.^{29, 30, 31, 32, 33, 34}

Existen diversos estudios en donde se ha intentado probar la efectividad del uso de soluciones glucosadas (glucosa vs sacarosa) como manejo de analgesia en pacientes recién nacidos que son sometidos a diversos procedimientos dolorosos, encontrando que son efectivas ya sea mediante la medición de las diversas escalas de dolor (30% de reducción en la escala de dolor), como la medición de las concentraciones de beta-endorfina posterior a la administración de sacarosa como terapia adyuvante en diversos procedimientos dolorosos en los pacientes prematuros, sin embargo, también observaron que la eficacia también depende el procedimiento que se realice.^{35, 36}

Leche materna. Se ha comprobado en diversos estudios que también se puede utilizar la leche materna, ya sea suplementaria o directamente durante la lactancia y se encontraron buenos resultados en cuanto a la disminución del dolor, aunque no de la misma significancia que el uso de sacarosa.^{31, 32, 37}



Otras terapias. Existen otras terapias, pero no han demostrado ser efectivas por sí solas, sino combinadas con las soluciones glucosadas o la leche materna, donde han alcanzado hasta una disminución de un 60% del dolor en pacientes sometidos a intervenciones en la sala de cuidados intensivos. Estas terapias son el contacto piel a piel y el uso de chupones más soluciones glucosadas, consideradas como medidas de confort. El mecanismo propuesto para su efecto es la liberación endógena de serotonina, que ocasiona una activación de los mecanismos internos de recompensa.^{31, 32, 38, 39, 40, 41}

Estudios de dolor durante el tamiz de ROP

A través del tiempo el confort en la sala de cuidados intensivos neonatales ha cobrado mayor importancia, por lo que se han realizado diversos estudios con el fin de determinar si hay necesidad de una terapia adyuvante para disminuir el dolor y el estrés generado por la realización del tamiz de ROP.

Grabska et al. en 2005 utilizaron la frecuencia cardiaca, presión arterial, saturación de oxígeno y la escala PIPP para medir el dolor que se presentó durante la exploración oftalmológica, en pacientes a los que se les administró sacarosa comparados vs placebo. En este estudio no se observó una disminución del puntaje en la escala de dolor, solo se valoraron 32 pacientes y se utilizó solo una dosis, por lo que concluyen que probablemente con dosis mayores pudiera tener mejor efecto. ($p=0.050$).⁴⁰

Rush et al en 2005 realizaron un estudio clínico controlado aleatorizado donde el objetivo fue evaluar si las medidas de confort (cargar al bebé, dispositivos de succión) ayudan a disminuir el dolor ocasionado durante el tamizaje de ROP. Se tomaron solo la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, no se utilizó una escala para medir el dolor. No encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de tratamiento en cuanto a cambios en los signos vitales.⁴²

Gal y cols. en 2005 realizaron un estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego donde utilizaron la sacarosa comparada vs placebo, en este estudio se



encontraron diferencias significativas en la disminución de dolor con el uso de sacarosa al colocar el blefaróstato, a diferencia del final de la exploración donde no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, se incluyeron solamente 23 pacientes.⁴³

Mitchell et al. en 2006 utilizaron una combinación entre sacarosa y un dispositivo de succión (chupón) para el tratamiento de dolor. Se utilizaron dosis repetidas de sacarosa y se estableció que ambos tratamientos juntos fueron efectivos para disminuir el puntaje de la escala de dolor (11.4 grupo control vs 8.8 grupo de tratamiento PIPP, aproximadamente 30%).⁴⁴

En el año 2009 Samra y cols. realizaron una revisión sistemática de la literatura hasta ese momento, donde solo se encontraron dos estudios donde la sacarosa demostró disminuir los indicadores del dolor, y debido a las diferentes metodologías no se pudo realizar un buen metaanálisis.^{4, 8, 10, 14, 15, 16, 23}

En el 2006 Boyle y cols. realizaron un estudio donde se comparó la efectividad en cuanto a disminución de dolor entre sacarosa, y un dispositivo de succión (chupón), encontrando que el chupón tuvo una mejor respuesta disminuyendo de forma significativa el puntaje de la escala de dolor utilizada (PIPP), en este estudio solo se incluyeron 40 pacientes.⁴⁶



JUSTIFICACIÓN

La retinopatía del prematuro es una de las principales causas de ceguera en pacientes pediátricos. Según la norma oficial mexicana de la atención al recién nacido todos los niños de cuatro semanas de vida deben de ser sometidos a una revisión oftalmológica integral para detección de alguna patología que se pueda detectar y tratar a tiempo. Esto es de suma importancia sobre todo en los pacientes prematuros, debido al riesgo de presentar retinopatía. Como se ha mencionado estos pacientes están sometidos a muchos procedimientos invasivos que generan dolor, sobre todo en el hospital donde se realizará el estudio ya que es un hospital escuela.

Estas experiencias dolorosas en la etapa neonatal pueden generar repercusiones a corto plazo, como alteraciones fisiológicas: un aumento en la frecuencia de apneas y saturación de oxígeno baja, y a largo plazo, por ejemplo alteraciones conductuales (trastorno de déficit de atención, disminución en el umbral del dolor) y psicológicas (ansiedad, depresión) que aunque pudieran ser multifactoriales existe evidencia que apoya una fuerte relación entre estas y la exposición temprana a estímulos dolorosos.

Por lo tanto, al demostrar que podemos disminuir el dolor en los pacientes a quienes realizamos tamiz de retinopatía del prematuro, se puede proponer realizar de forma rutinaria el manejo de dolor durante el procedimiento y se podrán investigar nuevas líneas de investigación en cuanto a otros procedimientos dolorosos que se realizan de forma habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Oftalmología

HIPÓTESIS

En el tamiz para retinopatía del prematuro, las soluciones glucosadas orales asociadas al dispositivo de succión disminuyen más el dolor de acuerdo con el puntaje de la Escala PIPP, en comparación con soluciones glucosadas, dispositivo de succión y placebo.



OBJETIVOS

Objetivo general

Se evaluó el dolor, mediante la escala de dolor PIPP, en pacientes prematuros durante el tamiz de ROP, al emplear soluciones glucosadas orales (grupo 1) vs dispositivo de succión (grupo 2) vs dispositivo de succión combinado con solución glucosada (grupo 3) vs placebo (grupo 4).

Objetivos específicos

- Se evaluó la escala de dolor de acuerdo con el grupo de tratamiento:
 - soluciones glucosadas 25% vía oral,
 - dispositivo de succión,
 - soluciones glucosadas 25% combinadas con dispositivo de succión
 - placebo (agua inyectable)
- Se evaluó el resultado de PIPP en relación con las SDG.
- Se evaluó el resultado de PIPP en relación con el peso.



SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego.

Lugar de realización

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se tomó como universo de estudio a los sujetos prematuros menores de 37 semanas de gestación, que se encontraban hospitalizados en la UCIN.

Criterios de selección

- **Inclusión:**

Pacientes prematuros (<37 semanas de gestación al nacer), que cumplieron la cuarta semana de vida extrauterina y a quienes se les realizó tamiz de retinopatía del prematuro.

Pacientes cuyos padres firmaron el consentimiento informado.

- **Exclusión:**

Pacientes con alteraciones congénitas (cardiopatía), pacientes con hemorragia intraventricular, pacientes en ayuno o con diagnóstico de enterocolitis necrotizante, pacientes con analgésico y/o sedantes que se estén administrando vía sistémica y/u oral, pacientes con ventilación mecánica.

Pacientes intubados o con indicación de ayuno.

- **Eliminación:**

Pacientes con expediente incompleto.



Plan de trabajo

Se seleccionaron a los pacientes menores de 37 semanas de gestación de 4 semanas de vida extrauterina para realizar el tamizaje de ROP, se solicitó consentimiento informado a los padres, se incluyeron en el estudio y fueron aleatorizados para recibir una de las cuatro intervenciones antes de iniciar el tamizaje. Se tomó como inicio del mismo la aplicación de anestesia tópica con tetracaína en fondo de saco conjuntival.

Se aseguró que se encontraban en condiciones óptimas (pañal seco, no lesiones extras evidentes), los sujetos de estudio se encontraban arropados con una sábana limpia para facilitar la exploración. Se registró la evaluación de las variables durante el tamiz de retinopatía del prematuro.

Se aleatorizaron cuatro grupos:

- Grupo 1: 1 ml de solución glucosada al 25% en la boca usando una jeringa.
- Grupo 2: dispositivo de succión (chupón) en la boca.
- Grupo 3: 1 ml de solución glucosada al 25% en la boca usando una jeringa y el dispositivo de succión en la boca.
- Grupo 4: 1 ml de agua inyectable (placebo) en la boca con una jeringa.

El tamizaje se realizó de forma habitual. El investigador principal y el sujeto de estudio se mantuvieron cegados ante identificar la solución empleada, con excepción del uso del dispositivo de succión. Se registró en la hoja de captura de datos la información fisiológica basal necesaria antes de la examinación, así como el comportamiento, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno basal así como el cambio en estas durante 30 segundos para evaluación posterior con la escala PIPP, auxiliados por los monitores de la sala de UCIN. Se registró la conducta de los pacientes examinados para la recolección de datos en la escala PIPP (Cuadro 1), se registró la edad gestacional. Posteriormente la hoja de recolección de datos se vació a un formato en Excel para su análisis estadístico.



Recursos

Recursos humanos: Se contó con el apoyo del departamento de oftalmología y neonatología del HCIMP, todos los datos fueron recabados y analizados por el investigador principal.

Recursos materiales: todos los recursos necesarios fueron cubiertos por el investigador principal.

- Computadora laptop Dell.
- Oftalmoscopio indirecto Keeler.
- Lupa de 28 dioptrías.
- Blefaróstato e indentador escleral.
- Hoja de recolección de datos.
- Dispositivos de succión (chupones).
- Jeringas de 5ml.
- Solución glucosada al 25%.
- Agua inyectable.
- Tetracaína gotas oftálmicas.
- Tropicamida-Fenilefrina gotas oftálmicas.

Cuadro de variables

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Escala de dolor en neonatos PIPP	Evalúa el dolor en neonatos después de un procedimiento invasivo	6-21	Puntos	Numérica continua
Independiente				
Glucosa	ml de glucosa al 25% que se empleó durante la revisión de ROP	SI=1 NO=0		CATEGÓRICA DICOTÓMICA
Dispositivo de succión	Chupón colocado en la boca del neonato	SI=1 NO=0		CATEGÓRICA DICOTÓMICA
Glucosa + dispositivo de succión	ml de glucosa al 25% + colocación de dispositivo de succión	SI=1 NO=0		CATEGÓRICA DICOTÓMICA
Placebo	Agua estéril que se utilizó durante la revisión de ROP	SI=1 NO=0		CATEGÓRICA DICOTÓMICA
Variables de control (confusoras)				
Peso	Peso del paciente expresado en gramos	0 a infinito	Gramos	CUANTITATIVA CONTÍNUA

Cuadro 4. Cuadro de variables

Técnica de muestreo

Se aleatorizaron cuatro grupos de tratamiento. Se generó una tabla por bloques de 4 con el programa R.3.1.0. Una persona ajena al investigador asignó los cuatro tipos de intervenciones.

Tamaño de la muestra

A través de un modelo de regresión lineal se calculó el tamaño de la muestra tomando en cuenta diez repeticiones por cada grado de libertad, teniendo en total cuatro grados de libertad, obteniendo un mínimo de 40 y un recomendado de 80 repeticiones, de acuerdo con Concato y Feinstein.⁴⁷ $PIPP = Tx (1,2,3,4)-1 + Peso$



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La aleatorización de los grupos de estudio se llevó a cabo con el programa R 3.1.0.

Se realizó un análisis de regresión lineal con el programa Jamovi (jamovi project 2018. jamovi Version 0.8.1.14 Computer Software), se efectuaron análisis de tendencia central y dispersión de todas las variables, se realizó análisis ANOVA para obtener la significancia estadística de las variables.

Se realizó un modelo de regresión lineal siendo el valor de $p < 0.050$ estadísticamente significativa.



ÉTICA

El presente estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, así como por el Comité de Investigación, con registro en COFEPRIS 14 CI 24 028 083 y fue aprobado para su realización el día 01 de junio de 2017 con número de registro 52-17.

No se encontró conflicto ético, las maniobras diagnósticas y terapéuticas que se utilizaron se consideran de riesgo mínimo según la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

No se transgredieron los principios de la Declaración de Helsinki de 1964 y en su última revisión en octubre del 2013.

Se cumplió con el código de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud, del Diario Oficial de la Federación, específicamente lo referido en el título segundo, capítulo I de los Aspectos éticos de la investigación en seres humanos, del título noveno, capítulo único del seguimiento y observancia.

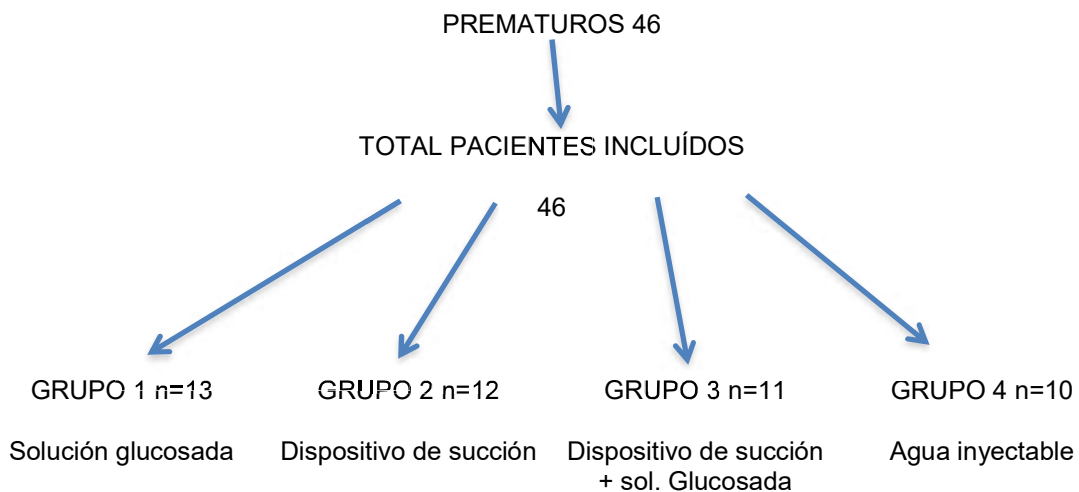
Se obtuvo la autorización de los padres o tutores de los pacientes al firmar la Carta de Consentimiento Informado.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron y aleatorizaron 46 pacientes prematuros en cuatro grupos balanceados de tratamiento (grupo 1: n=13; grupo 2: n=12; grupo 3: n=11; grupo 4: n=10). El promedio (rango) de edad gestacional y peso en el momento de la exploración fue de 31.11 (26-36.6) SDG y 1378.8 (610-2920) gr respectivamente, en un periodo comprendido entre marzo y diciembre de 2017. La media y desviación estándar de peso fueron 1419 +/- 693, 1351 +/- 678, 1388 +/- 334 y 1350 +/- 422 para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente (p=0.989). La media y la desviación estándar de SDG fueron de 30.4 +/- 3.34, 30.8 +/- 2.65, 31.8 +/- 3.35 y 31.6 +/- 2.29 para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente (p=0.634). La media y desviación estándar de la escala PIPP fueron de 14 +/- 2.45, 14.4 +/- 2.27, 13.1 +/- 2.47 y 14.4 +/- 2.07 para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente (p=0.511).

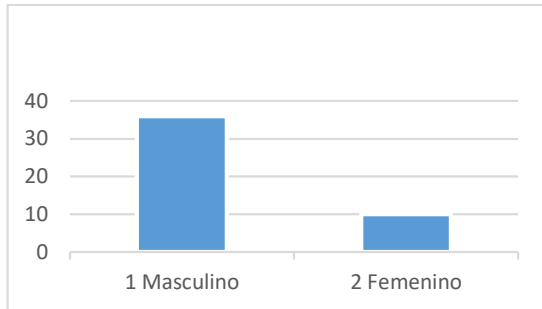
El cuadro 3 y 4 resumen las características de los cuatro grupos de estudio. Los grupos aleatorizados fueron similares en relación con edad gestacional y peso al momento del tamizaje.



Cuadro 5. Flujograma de reclutamiento y asignación de tratamiento

Estadística descriptiva

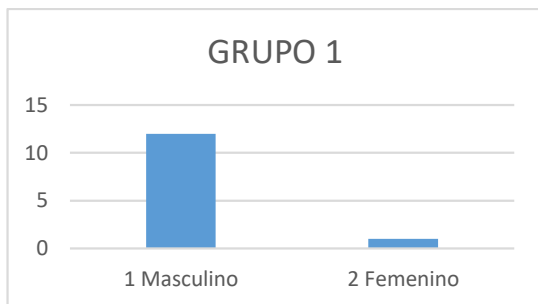
De los 46 pacientes incluidos, 36 (78%) fueron hombres y 10 (22%) mujeres.



SEXO	NUMERO	PROPORCION
1 Masculino	36	0.78
2 Femenino	10	0.22

Gráfica 1. Distribución por sexo total de la muestra.

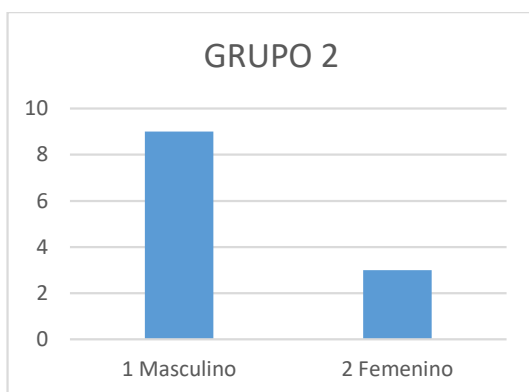
En el grupo 1, 12 (92.3%) pacientes fueron hombres y 1(7.6%) paciente mujer.



GRUPO 1		
SEXO	NUMERO	PROPORCION
1 Masculino	12	0.92
2 Femenino	1	0.076

Gráfica 2. Distribución por sexo en el grupo 1.

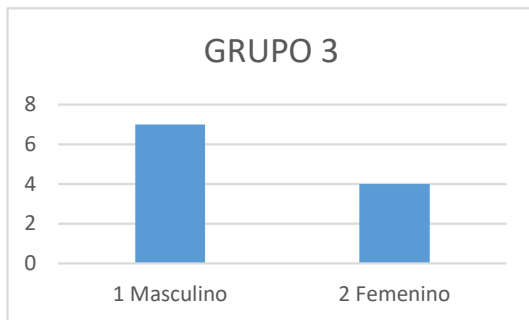
En el grupo 2, 9 (75%) de ellos fueron hombres y 3 (25%) mujeres.



GRUPO 2		
SEXO	NUMERO	PROPORCION
1 Masculino	9	0.75
2 Femenino	3	0.25

Gráfica 3. Distribución por sexo en el grupo 2.

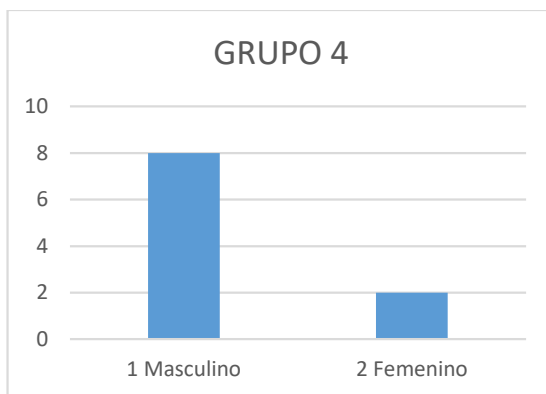
En el grupo 3, 7 (63%) de ellos fueron hombres y 4 (36%) mujeres.



GRUPO 3		
SEXO	NUMERO	PROPORCION
1 Masculino	7	0.63
2 Femenino	4	0.36

Gráfica 4. Distribución por sexo en el grupo 3.

En el grupo 4, 8 (80%) de ellos fueron hombres y 2 (20%) mujeres.

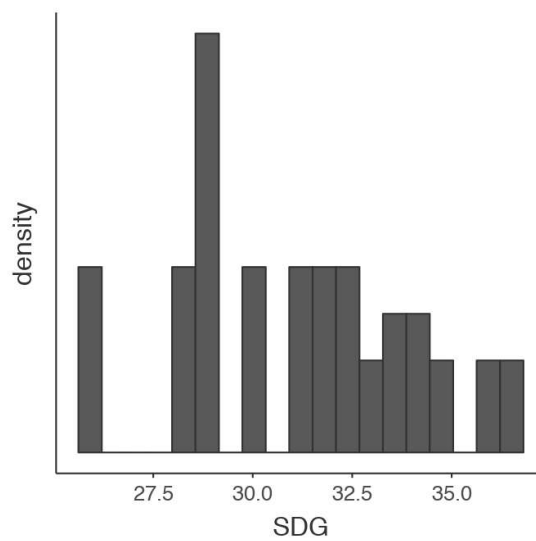
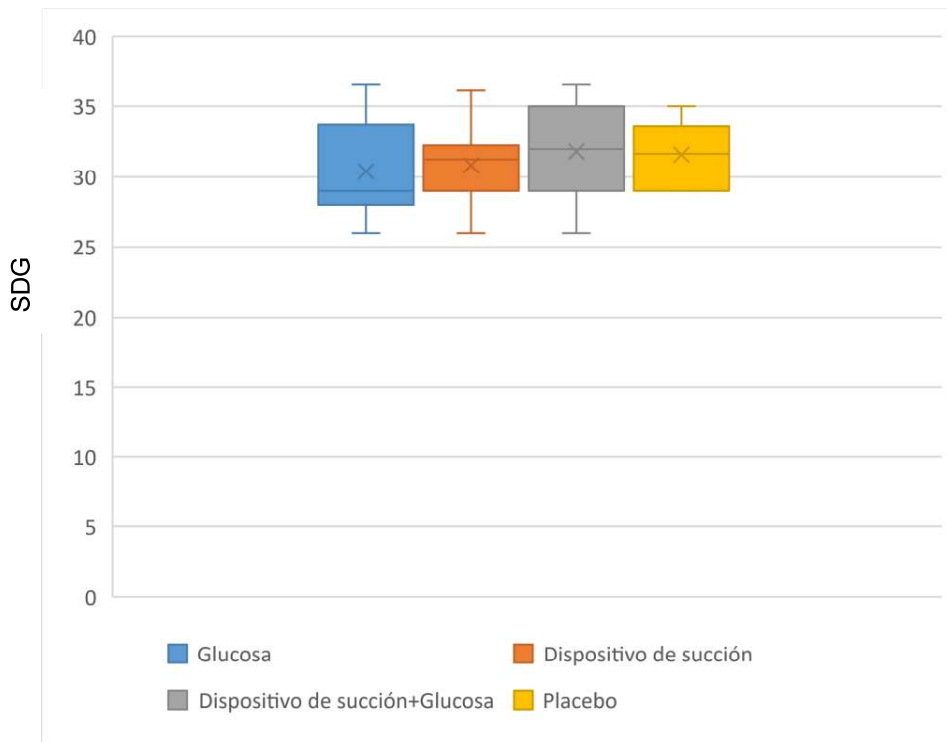


GRUPO 4		
SEXO	NUMERO	PROPORCION
1 Masculino	8	0.8
2 Femenino	2	0.2

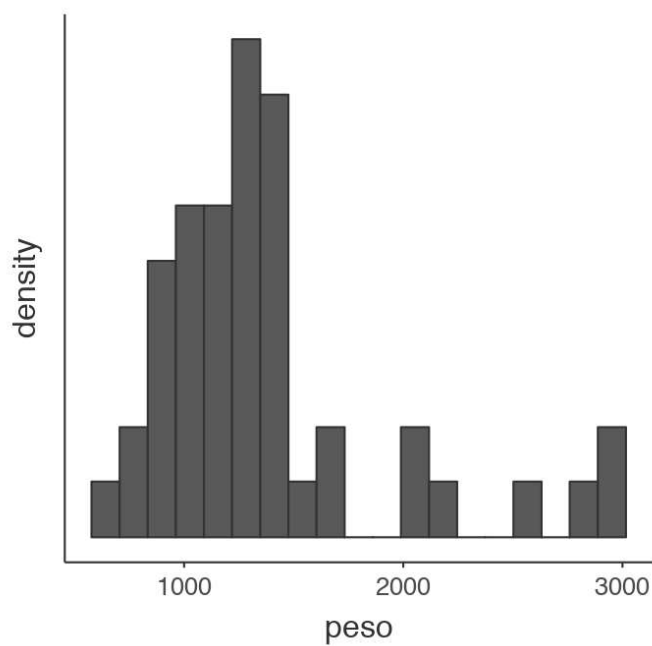
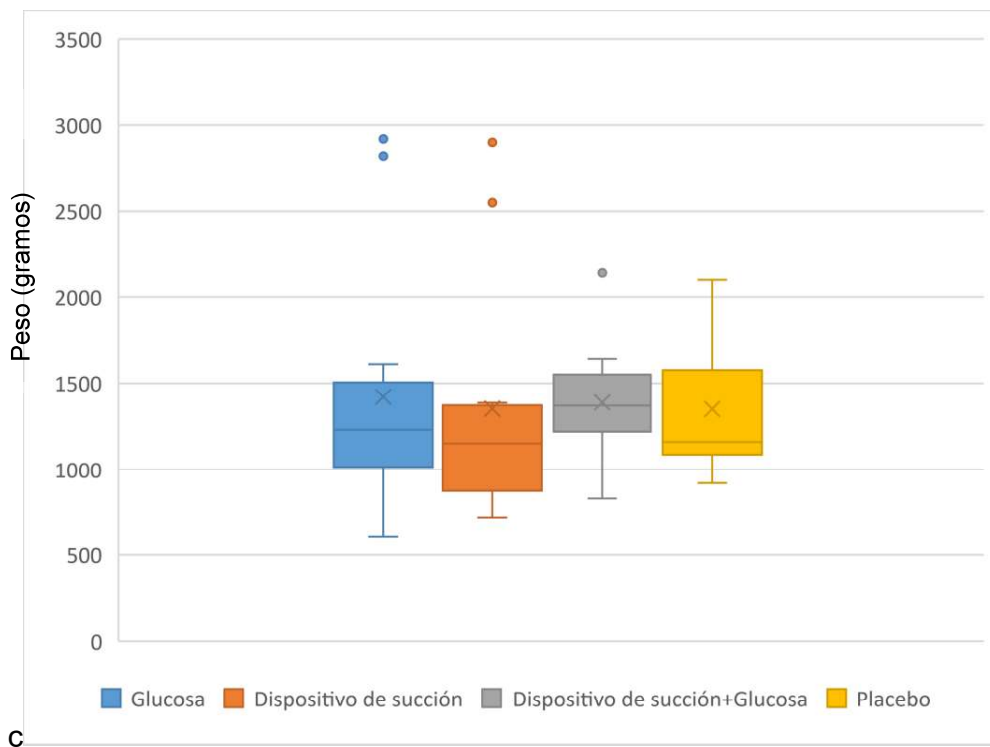
Gráfica 5. Distribución por sexo en el grupo 4.

GRUPO	SDG media / SD	PESO media / SD
GRUPO 1	30.4 +/- 3.34	1419 +/- 693
GRUPO 2	30.8 +/- 2.65	1351 +/- 678
GRUPO 3	31.8 +/- 3.35	1388 +/- 334
GRUPO 4	31.6 +/- 2.29	1350 +/- 422

Cuadro 6. Distribución de SDG en relación con el Peso.



Gráfica 6. Distribución de SDG de los pacientes.



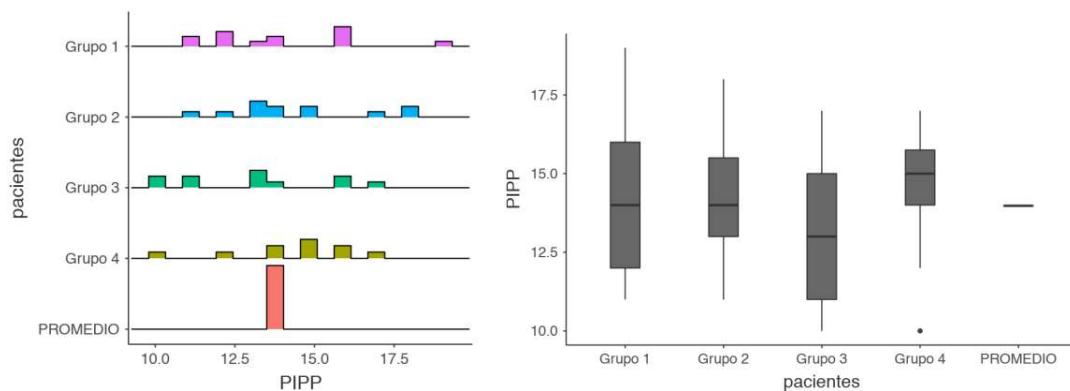
Gráfica 7. Distribución del peso de los pacientes.

Se realizó un análisis univariado por grupo de tratamiento, en el cuadro 7 se desglosan las medias y desviaciones estándar de las características de los pacientes como SDG, peso y sexo, así como los ítems de la escala PIPP. En ninguna se encontró diferencia estadísticamente significativa.

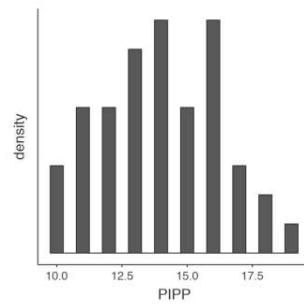
Características de los grupos aleatorizados					
Grupos	Grupo 1 n= 13	Grupo 2 n= 12	Grupo 3 n= 11	Grupo 4 n= 10	Valor p
SDG **	30.4 +/- 3.34	30.8 +/- 2.65	31.8 +/- 3.35	31.6 +/- 2.29	0.634
Peso (gr) **	1419 +/- 693	1351 +/- 678	1388 +/- 334	1350 +/- 422	0.989
Sexo M:F (%)	12:1 (92:8)	9:3 (75:25)	7:4 (64:36)	8:2 (80:20)	NA
Puntaje SDG **	1.77 +/- 0.832	1.67 +/- 0.778	1.45 +/- 0.934	1.50 +/- 0.527	0.306
Comportamiento 15 seg **	1.92 +/- 0.760	2.25 +/- 0.754	2.00 +/- 1.183	2.10 +/- 0.876	0.709
FC 15 seg **	154 +/- 13.7	148 +/- 14.3	158 +/- 15.7	154 +/- 16.4	0.265
FC 30 seg **	173 +/- 18.9	171 +/- 19.8	170 +/- 14.4	181 +/- 20.6	0.265
Puntaje FC **	2.23 +/- 1.09	2.00 +/- 0.953	1.64 +/- 1.12	2.50 +/- 0.972	0.440
Sat O ² 15 seg **	91.5 +/- 6.42	91.2 +/- 6.39	91.1 +/- 5.01	92.1 +/- 6.14	0.379
Sat O ² 30 seg **	79.3 +/- 10	80.5 +/- 7.63	81.2 +/- 5.40	77.9 +/- 9.68	0.110
Puntaje Sat O ₂ **	2.08 +/- 1.12	2.33 +/- 0.778	2.64 +/- 0.674	2.50 +/- 1.08	0.837
Entrecejo fruncido **	1.85 +/- 0.689	2.00 +/- 0.739	1.55 +/- 0.522	1.90 +/- 0.568	0.328
Ojos apretados **	2.15 +/- 0.555	2.17 +/- 0.389	1.91 +/- 0.539	2.00 +/- 0.471	0.771
Surco nasolabial **	2.00 +/- 0.577	2.00 +/- 0.426	1.91 +/- 0.302	1.90 +/- 0.568	0.771
PIPP **	14.0 +/- 2.45	14.4 +/- 2.27	13.1 +/- 2.47	14.4 +/- 2.07	0.511

** media / SD. NA: No aplica. Grupo 1: sol. Glucosada, Grupo 2: dispositivo de succión, Grupo 3: dispositivo de succión + sol. Glucosada, Grupo 4: placebo.

Cuadro 7. Características clínicas de los cuatro grupos de tratamiento. Análisis univariado.



Gráfica 8. Resultados por grupo de estudio de la escala PIPP



Gráfica 9. Distribución de escala PIPP.

Escala PIPP					
Grupo	Media/SD	CI 95%	Mediana	Max	Min
Grupo 1	14 +/- 2.45	12.67-15.33	14	19	11
Grupo 2	14.4 +/- 2.27	12.72-15.28	14	18	11
Grupo 3	13.1 +/- 2.47	11.54-14.46	13	17	10
Grupo 4	14.4 +/- 2.07	13.72-16.28	15	17	10

Cuadro 8. Escala PIPP promedio por grupo de estudio.

De acuerdo al modelo de regresión lineal se encontró el valor de PIPP en relación a los grupos de tratamiento R^2 de 1.89×10^{-4} con un valor de p de 0.928, y el valor de PIPP en relación al peso R^2 de 0.0548 con un valor de p de 0.113, no se encontró significancia estadística.

PIPP	R	R^2	Valor p
Tratamiento	0.0137	1.89×10^{-4}	0.928
Peso	0.234	0.0548	0.113

Cuadro 9. Modelo de regresión lineal.



DISCUSIÓN

En este grupo de neonatos se encontró un nivel de PIPP más bajo en el grupo en que se intervino con dispositivo de succión + solución glucosada, sugiriendo que tiene un efecto positivo al disminuir el dolor. Sin embargo, la magnitud del efecto no fue significativa. En el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los resultados de la escala de PIPP en relación con el peso y las SDG ni en los ítems individuales que evalúa la escala PIPP.

En un estudio realizado por Grabska et. al.⁴⁰ con una muestra de 32 sujetos en dos grupos se intervino con placebo y sacarosa al 24% con dosis ajustada a peso corporal administrando en gotas 2 minutos antes de la examinación; no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Con un valor de PIPP de media y una desviación estándar de 14 +/- 3 vs 4 +/- 2 con $p < 0.01$.

Gal et. al.⁴³ en un estudio controlado, doble ciego de 23 sujetos recibiendo sacarosa 24% vs placebo ambos 2 ml 2 minutos previos al examen los valores de PIPP fueron significativamente más altos en el grupo placebo que en el grupo de sacarosa PIPP media con desviación estándar de 8.3 +/- 4.5 para el grupo de sacarosa y 10.5 +/- 4.0 para el grupo placebo, $p = 0.01$.

En otro estudio realizado por Boyle et. al.⁴⁶, prospectivo, aleatorizado-controlado en cuatro grupos, en el primero se intervino con agua estéril vía oral vs 1 ml de sacarosa 33% vs 1 ml de agua estéril usando una jeringa además de un dispositivo de succión en la boca vs 1 ml de sacarosa 33% oral más un dispositivo de succión; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje de PIPP entre los grupos de sacarosa y agua estéril. Se encontraron niveles más bajos de PIPP en el grupo de neonatos que usaban dispositivo de succión tanto combinado con agua como con sacarosa.

Nuestro estudio empleó solo una dosis de glucosa oral. En un estudio realizado por Mitchell et. al.⁴⁴ en el que usaron dispositivos de succión y dosis repetidas de sacarosa o agua se observaron niveles menores de dolor en los neonatos recibiendo sacarosa. Es posible que, debido a las dosis repetidas de sacarosa, existió un mayor efecto positivo visto con la sacarosa.



Existen resultados contradictorios con respecto al uso de sacarosa, en algunos casos sin diferencia significativa y en otros con un efecto positivo en disminuir el dolor relacionado con la sacarosa o los dispositivos de succión, sin embargo, esto se reporta en casos de pacientes con ROP que son sometidos al tamizaje del mismo, y podría ser insuficiente en procedimientos invasivos de mayor escala o mayor duración que potencialmente podrían generar más dolor.

Aun no se han evaluado adecuadamente los efectos relacionados con el uso de sacarosa de manera repetida, y debido a los reportes en los que el uso de un dispositivo de succión aislado aparenta ser igualmente o más efectivo, los clínicos optan por su empleo.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La principal limitación es que se cuenta con pocos reportes del uso de soluciones glucosadas y/o dispositivos de succión para disminuir el dolor durante el tamizaje y sus resultados son contradictorios en algunos casos. Además de que no existe aún un consenso en la dosis ideal de las soluciones glucosadas.

Otro aspecto limitante es la cuantificación del dolor, ya que es algo subjetivo, y que se torna aún más difícil en los neonatos debido a que solo podemos observar su conducta y cuantificar sus signos vitales durante las intervenciones que podrían provocar dolor.

Sería importante desarrollar métodos más completos para cuantificar el dolor en neonatos, así como llevar a cabo más estudios para comprobar la utilidad de las soluciones glucosadas y el dispositivo de succión en pacientes sometidos a procedimientos potencialmente dolorosos.



CONCLUSIONES

- Se evaluó el PIPP de acuerdo con el peso y a SDG sin presentar significancia estadística ($p= 0.511$)
- No existe preferencia por alguna de las cuatro intervenciones para intentar reducir el dolor durante el tamizaje de ROP, por lo que podría emplearse cualquier intervención.
- Comparándolo con placebo podría ser similar el dolor experimentado por el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hellström A, Smith LEH, Dammann O. *Retinopathy of prematurity*. Lancet. 2013;382:1445–57.
2. Patz A. *An International Classification of Retinopathy of Prematurity. II. The classification of retinal detachment*. Arch Ophthalmol. 1987 Jul; 105(7):905-912.
3. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2005 Jul; 123(7):991-999.
4. Castro Conde JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Pallás Alonso CR, Narbona E, Sánchez Luna M. *Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento*. An Pediatr. 2009;71(6):514–23.
5. American Academy of Ophthalmology. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Ophthalmology. A Joint Statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. AAO [Internet]. 1997; 104(5):888–9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642097302176>
6. Hernández C; Villavicencio A; Mendez N; Garza P; Espinoza M; Millian Y. *Detección, diagnóstico y tratamiento de Retinopatía del prematuro en el segundo y tercer nivel de atención*. 2015;6–42. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/281_GPC_RetinopatxaPrematuro/GER_Retinopatxa_del_Prematuro.pdf
7. De la Fuente-Torres MA. *Retinopatía del prematuro. Grupo ROP México*. 2011;21–7. Disponible en: <http://www.sp-rop.com/publicacoes/2013-retinopatia-del-prematuro-grupo-rop-mexico.pdf>
8. Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfai H, Manoj B, Roberts D. *Impact of Retinopathy of Prematurity Screening Examination on Cardiorespiratory Indices. A Comparison of Indirect Ophthalmoscopy and Retcam Imaging*. Ophthalmology. 2006;113(9):1547–52.
9. Mehta M, Adams GGW, Bunce C, Xing W, Hill M. *Pilot study of the systemic effects of three different screening methods used for retinopathy of prematurity*. Early Hum Dev. 2005;81(4):355–60.
10. Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. *Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity*. Br J Ophthalmol. 1996;80(5):425–8.
11. Belda S, Pallás CR, De La Cruz J, Tejada P. *Screening for retinopathy of prematurity: Is it painful?* Biol Neonate. 2004;86(3):195-200.
12. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. *Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during*

- screening for retinopathy of prematurity*. Retina [Internet]. 2004;24(2):242–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097885>
13. Vidal MA, Calderón E, Martínez E, González A, Torres LM. *Dolor en neonatos*. Rev la Soc Esp del Dolor. 2005;12(2):98–111.
 14. Bouza H. *The impact of pain in the immature brain*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(9):722–32.
 15. Nuseir KQ, Alzoubi KH, Alabwaini J, Khabour OF, Kassab MI. *Sucrose-induced analgesia during early life modulates adulthood learning and memory formation*. Physiol Behav [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;145:84–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.04.002>
 16. Anand KJS, Scalzo FM. *Can Adverse Neonatal Experiences Alter Brain Development and Subsequent Behavior?* Biol Neonate. 2000;77:69–82.
 17. Anand KJS. *Clinical importance of pain and stress in preterm neonates*. Biol Neonate. 1998;73(1):1–9.
 18. Eckstein Grunau R. *Early pain in preterm infants: A model of long-term effects*. Clin Perinatol. 2002;29(3):373–94.
 19. Walker SM. *Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain*. Clin Perinatol. 2013;40(3):471–91.
 20. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C. *Dolor en el niño recién nacido hospitalizado*. Rev Mex Pediatr 2007; 74(5); 222-229
 21. 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):238–43.
 22. 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 [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;90(4):189–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.01.005>
 23. 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):813–30.
 24. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. *Premature Infant Pain Profile: development and initial validation*. Clin J Pain. 1996;12(1): 13–22.
 25. Mehta M, Mansfield T, VanderVeen DK. *Effect of topical anesthesia and age on pain scores during retinopathy of prematurity screening*. J Perinatol [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;30(11):731–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2010.36>
 26. Marsh VA, Young WO, Dunaway KK, Kissling GE, Carlos RQ, Jones SM, et al. *Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants*

- during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother.* 2005;39(5):829–33.
27. Cogen MS, Parker JS, Sleep TE, Elsas FJ, Metz TH, McGwin G. *Masked trial of topical anesthesia for retinopathy of prematurity eye examinations.* J AAPOS [Internet]. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; 2011;15(1):45–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2010.11.011>
 28. Ahmed M, Forcina B, Bonsall D. *Quantifying and qualifying the use of topical anesthetics in retinopathy of prematurity examinations.* J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus [Internet]. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; 2016;20(2):177–8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1091853116000537>
 29. Kracke GR, Uthoff KA, Tobias JD. *Sugar solution analgesia: The effects of glucose on expressed mu opioid receptors.* *Anesth Analg.* 2005;101(1):64–8.
 30. Mysels DJ, Sullivan M a. *The relationship between opioid and sugar intake: Review of evidence and clinical applications.* J Opioid Manag [Internet]. 2010;6(6):445–52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109725/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109725/pdf/nihms295323.pdf>
 31. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. *A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate.* *Curr Emerg Hosp Med Rep* [Internet]. Springer US; 2016;4(1):1–10. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40138-016-0089-y>
 32. Cooper S, Petty J. *Promoting the use of sucrose as analgesia for procedural pain management in neonates: A review of the current literature.* J Neonatal Nurs [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;18(4):121–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2012.05.003>
 33. Curtis SJ, Jou H, Ali S, Vandermeer B, Klassen T. *A randomized controlled trial of sucrose and/or pacifier as analgesia for infants receiving venipuncture in a pediatric emergency department.* *BMC Pediatr* [Internet]. 2007;7:27. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1950500&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 34. Lee I-S, Lee B, Park H-J, Olausson H, Enck P, Chae Y. *A new animal model of placebo analgesia: involvement of the dopaminergic system in reward learning.* *Sci Rep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;5(October):17140. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4658539&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

35. 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*. J Neonatal Nurs [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;20(6):274–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnn.2014.05.008>
36. Taddio A, Shah V, Shah P, Katz J. *Beta-endorphin concentration after administration of sucrose in preterm infants*. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2003;157(11):1071–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609895>
37. Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. *Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates*. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3(12):CD004950.
38. Stevens B, Yamada J, Gy L, Ohlsson A. *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures* - The Cochrane Library - Stevens - Wiley Online Library. Cochrane Database Syst Rev 2013. 2013;(1).
39. Kandasamy Y, Smith R, Wright IMR, Hartley L. *Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment*. J AAPOS [Internet]; 2011;15(3):276–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2011.03.009>
40. Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T, et al. *Can oral sucrose reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity?* J Perinatol [Internet]. 2005;25(1):33–5 3p. Disponible en: <http://ezproxy.library.dal.ca/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106498040&site=ehost-live>
41. Slevin M, Murphy JFA, Daly L, O 'keefe M. *Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting*. Br J Ophthalmol. 1997;81:762–4.
42. Rush, R. Rush S, Ighani F, Anderson B, Irwin M NM. *The effects of comfort care on the pain response in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity*. Retina [Internet]. 2005;25(1):59–62. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40250409\nhttp://dx.doi.org/10.1097/00006982-200501000-00008\nhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?sid=EMBASE&issn=0275004X&id=doi:10.1097/00006982-200501000-00008&atitle=The+effe>
43. Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM, et al. *Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity*. Ann Pharmacother. 2005;39(6):1029–33.



44. Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. *Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity*. Pain Manag Nurs. 2004;5(4):160–8.
45. Samra H a, McGrath JM. *Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review*. Adv Neonatal Care. 2009;9(3):99–110.
46. Boyle EM, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR, et al. *Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomised controlled trial*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed [Internet]. 2006;91(3):F166–8. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/7345216_Sucrose_and_non-nutritive_sucking_for_the_relief_of_pain_in_screening_for_retinopathy_of_prematurity_a_randomised_controlled_trial
47. Concato J, Feinstein a. R, Holford TR. *The risk of determining risk with multivariable models*. Ann Intern Med. 1993;118:201–10.
48. Peduzzi Peter, Concato John, Feinstein Alvan R HT. II . *Accuracy and precision of regression*. J Clin Epidemiol. 1995;48(12):1503–10.
49. Team RC. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria; 2014. Disponible en: <http://www.r-project.org/>.
50. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. *Principios éticos para las declaraciones médicas en seres humanos*. 2013;15. [Internet] Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>