



## Alivio del dolor y el estrés al vacunar. Síntesis de la evidencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP

N. García Sánchez<sup>a</sup>, M. Merino Moína<sup>b</sup>, C. García Vera<sup>c</sup>, I. Lacarta García<sup>d</sup>, L. Carbonell Muñoz<sup>e</sup>, B. Pina Marqués<sup>f</sup>, F. J. Álvarez García<sup>g</sup>, J. Aristegui Fernández<sup>h</sup>; en nombre del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)\*

Publicado en Internet:  
19-noviembre-2015

Nuria García Sánchez:  
nuriagarciasanchez4@gmail.com

<sup>a</sup>Pediatra. CS Delicias Sur. Zaragoza. España. Profesora asociada en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Vocal del CAV-AEP • <sup>b</sup>Pediatra. CS El Greco. Getafe, Madrid. España. Grupo PrevInfad de la AEPap. Profesor colaborador de la Facultad de Medicina. Universidad Europea. Madrid. Vocal del CAV-AEP • <sup>c</sup>Pediatra. CS Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza. España. Profesor asociado en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP/AEPap • <sup>d</sup>MIR-Anestesiología, Reanimación y Terapia del dolor. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España • <sup>e</sup>Enfermera de Pediatría. CS Parque Coimbra. Móstoles. Madrid. España • <sup>f</sup>Matrona y EIR-Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España • <sup>g</sup>Pediatra. CS de Llanera. Asturias. España. Profesor asociado de Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo. Secretario del CAV-AEP • <sup>h</sup>Pediatra. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España. Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Vocal del CAV-AEP

### Resumen

**Introducción:** en niños y adolescentes sanos, las vacunaciones son con frecuencia fuente de dolor y sufrimiento. Padres, niños, adolescentes y profesionales sanitarios muestran preocupación sobre ello. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) cree que abordar el dolor y el sufrimiento al vacunar es necesario, siguiendo la metodología de la medicina basada en la evidencia.

El objetivo del presente trabajo es elaborar recomendaciones basadas en el conocimiento científico.

**Material y métodos:** se dividió la materia de estudio en cuatro áreas: amamantamiento y soluciones azucaradas, anestésicos tópicos, métodos para la administración de vacunas y otras intervenciones (distracción). Se realizó una síntesis de la evidencia, asumiendo las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de Anna Taddio (2010) e incorporando la evidencia de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos posteriores a los incorporados en dicha guía.

**Resultados:** las medidas que se han mostrado efectivas en la disminución del dolor han sido las siguientes: en lactantes, amamantar antes, durante y después de la inyección; las soluciones azucaradas son una alternativa si la lactancia materna no fuera posible; los anestésicos tópicos son eficaces para todas las edades, pero requieren un tiempo para mostrar su efecto y tienen un coste; no aspirar en la inyección intramuscular y hacerlo lo más rápido posible; administrar las vacunas de forma que la más dolorosa sea la última; cuando sea posible, es preferible inyectar simultáneamente más de una vacuna que hacerlo de forma secuencial; sostener al niño en brazos; y utilizar maniobras de distracción para niños de 2-14 años.

**Conclusiones:** realizada una exhaustiva revisión del tema, hay pruebas suficientes para afirmar que los profesionales que administran vacunas infantiles deberían poner en práctica medidas para atenuar el dolor que indudablemente acompaña al procedimiento de la vacunación. Se trata además, en general, de medidas técnicamente sencillas y fáciles de incorporar a la práctica.

### Palabras clave:

- Anestesia y analgesia
- Control del dolor
  - Dolor
- Inmunización
- Vacunación

\* D. Moreno Pérez, F. J. Álvarez García, J. Aristegui Fernández, M. J. Cilleruelo Ortega, J. M. Corretger Rauet, N. García Sánchez, A. Hernández Merino, M. T. Hernández-Sampelayo Matos, M. Merino Moína, L. Ortigosa del Castillo, J. Ruiz Contreras.

**Cómo citar este artículo:** García Sánchez N, Merino Moína M, García Vera C, Lacarta García I, Carbonell Muñoz L, Pina Marqués B, et al. Alivio del dolor y el estrés al vacunar. Síntesis de la evidencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:317-27.

## Relief of pain and distress during immunizations. Synthesis of the evidence. Recommendations of the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Pediatrics

### Abstract

**Background:** in healthy children and adolescents, immunizations that require a needle related procedure are the most common source of pain and distress. Parents, children, adolescents and health-care providers are concerned about this. The Advisory Committee on Immunization of the Spanish Association of Pediatrics (CAV-AEP) believes that address pain and distress at the time of vaccination is necessary following recommendations that have to be based on rigour and science.

**Methods:** we divided the subject in four areas: breastfeeding and oral sucrose solutions, topical anesthetics, vaccination administration methods and other interventions (distraction). Synthesis of evidence was made. Assuming the recommendations of The Clinical Guideline of Anne Taddio (2010) and adding the evidence of clinical trial published after the Guide.

**Results:** methods that showed effectiveness in diminishing pain were: for infants, breastfeeding before, during and after the puncture. Oral sucrose solutions could be an alternative if breastfeeding is not possible. Topical anesthetics are effective for all ages but a time to produce effect is required and need financial resources. No aspiration for intramuscular injection, put the injection as quickly as possible, give the vaccines so that the most painful the last. If more than one vaccine injection is required in the same visit, and it is possible, it is preferable to inject simultaneously more than one vaccine than sequentially. Hold the infant. For children 2 to 14 years use distraction techniques.

**Conclusions:** as a thorough revision of the topic was made, there is enough evidence to recommend that in any setting where children immunization is given, techniques to mitigate pain at the time of vaccination should be implemented; moreover these strategies are simple and easy to assimilate in clinical practice.

### Key words:

- Anesthesia and analgesia
- Pain management
  - Pain
- Immunization
  - Vaccination

## INTRODUCCIÓN

Los temas relacionados con el dolor en niños pequeños han sido objeto de poca atención en décadas previas, posiblemente concepciones erróneas respecto a la percepción del dolor y el desconocimiento de las técnicas analgésicas y anestésicas nos han llevado a la rutina de desatender el dolor durante la vacunación infantil<sup>1</sup>. Investigaciones bien fundadas sustentan que en los lactantes existe capacidad anatómica y funcional para percibir el dolor<sup>2</sup>, y se han observado respuestas tisulares ante una agresión que pueden interpretarse como respuesta al dolor<sup>3,4</sup>.

La administración de vacunas es el procedimiento doloroso que se realiza con más frecuencia en la infancia a niños sanos. La falta de un manejo adecuado del dolor durante el acto de la vacunación expone a los niños a un sufrimiento innecesario y puede ser el origen de consecuencias a largo plazo como el temor a las agujas y a la atención sanitaria<sup>5</sup>. Los niños entre 4 y 14 años expresan sus

deseos de ser preparados con antelación a la vacunación y solicitan técnicas para disminuir el dolor durante el procedimiento<sup>6</sup>.

Muchas publicaciones abordan esta materia, pero pocos profesionales han integrado estas recomendaciones en su práctica habitual, por desconocimiento o creencias erróneas. La difusión de estas técnicas y la enseñanza a los clínicos ha conducido a un mayor uso de las mismas, un incremento en la satisfacción de profesionales, familias y pacientes y un mejor cumplimiento del calendario vacunal infantil<sup>7-9</sup>.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) ha visto la necesidad de que un equipo multidisciplinar elabore una guía o conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia para el control del dolor durante el acto de la vacunación infantil. Los objetivos que se pretenden son: hacer del acto de la vacunación un momento menos estresante, humanizar el acto de la vacunación, conseguir una mayor adherencia a los calendarios vacunales infantiles y disminuir las

secuelas psicológicas a largo plazo por las experiencias negativas con el dolor.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Metodología para la revisión y síntesis de la evidencia

Para realizar este documento, el equipo elaborador dividió en cuatro bloques los aspectos a estudiar en relación al dolor provocado por la técnica vacunal (amamantamiento o ingesta de soluciones de sacarosa, anestésicos tópicos, otros métodos físicos incluyendo maniobras de distracción, y técnicas de inyección). El equipo decidió asumir, por su calidad, las recomendaciones de la guía de práctica clínica basada en la evidencia de Anna Taddio<sup>5</sup> y de las revisiones sistemáticas Cochrane sobre estos temas<sup>10-15</sup>. A partir de las fechas en que finalizaron las búsquedas de esta guía o las correspondientes revisiones sistemáticas mencionadas, se realizó la del equipo en las siguientes bases de datos electrónicas: TripDatabase, Cochrane, Epistemonikos, Cinhal, Centre for Review Dissemination, PubMed, Embase, Biblioteca Virtual en Salud y Sumarios IME y CUIDEN (hasta febrero de 2015). No se aplicó restricción de lenguaje, pero solamente se valoraron ensayos clínicos controlados o no controlados. Se revisó también la bibliografía de estos artículos. Se recuperaron finalmente 27 publicaciones (Tabla 1): nueve sobre amamantamiento y soluciones de sacarosa, cuatro sobre anestésicos tópicos, 12 sobre otros métodos y seis sobre la técnica de vacunación. Los artículos fueron evaluados según la herramienta de la Colaboración Cochrane de riesgo de sesgos<sup>16</sup>.

Para clasificar la evidencia y graduar la fuerza de la recomendación se decidió utilizar la clasificación GRADE (Tablas 2 y 3)<sup>17</sup>. El sistema GRADE solo tiene

dos categorías para designar la fuerza de las recomendaciones:

- **Fuerte:** existe un alto grado de confianza en que los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (**recomendación fuerte a favor**) o viceversa (**recomendación fuerte en contra**).
- **Débil:** probablemente los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (**recomendación débil a favor**), o viceversa (**recomendación débil en contra**), pero existe menor grado de certeza.

Las recomendaciones que no resulten claras tras seguir este proceso, pero que cuentan con el consenso del equipo revisor, se señalarán como tales (recomendación de los autores).

## RESULTADOS

### Amamantamiento e ingesta de soluciones azucaradas

#### Amamantamiento

La lactancia al pecho es la manera natural y mejor de alimentar a niños pequeños. Las mujeres que amamantan, intuitivamente, ofrecen a sus hijos el pecho para proporcionarles no solo alimento, sino también alivio en momentos de dolor o enfermedad; asimismo, el lactante busca el seno materno cuando necesita consuelo.

Disponemos de pruebas científicas claras y robustas de que el amamantamiento, en comparación con el placebo o la no intervención, reduce los signos de dolor derivado de procedimientos dolorosos simples (venopunción, inyección intramuscular, punción del talón, etc.) realizados en lactantes pequeños. Dar de mamar, como método analgésico, es superior a la administración directa de leche

**Tabla 1.** Total de nuevos ensayos clínicos incluidos según las cuatro áreas de trabajo

Amamantamiento y soluciones de sacarosa	9 <sup>17-22,24-26</sup>
Anestésicos tópicos	4 <sup>18,22,27,28</sup>
Técnicas de vacunación	6 <sup>30-35</sup>
Otras intervenciones	12 <sup>20,28,38-47</sup>

**Tabla 2. Sistema GRADE: cuatro niveles de clasificación de la calidad de la evidencia<sup>16</sup>**

<b>Calidad alta</b>	Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto
<b>Calidad moderada</b>	La confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios
<b>Calidad baja</b>	Es probable que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud
<b>Calidad muy baja</b>	Cualquier estimación del efecto es muy incierta

**Tabla 3. Fuerza de la recomendación en el sistema GRADE<sup>16</sup>**

Fuerte a favor o en contra	Los efectos deseables de una intervención son claramente mayores que los indeseables, o viceversa
Débil a favor o en contra	Cuando el balance entre los beneficios y riesgos es más incierto

humana o de soluciones dulces, al uso del chupete estando el niño en brazos u otros métodos de analgesia no farmacológica<sup>5-10,17-21</sup>. También se ha observado su acción sinérgica con la analgesia farmacológica tópica<sup>22</sup>.

Amamantar se considera como una técnica analgésica combinada, pues reúne distracción por la succión, liberación de opioides endógenos debido al sabor dulce, contacto piel con la piel y efecto antiestrés por la liberación de oxitocina y, posiblemente, de melatonina.

Por otro lado, y respecto a la recepción en el mismo acto de vacunas vivas orales, estudios recientes no han encontrado asociación entre el amamantamiento alrededor de la administración de la vacuna frente al rotavirus y la inmunogenicidad resultante<sup>23</sup>.

En cuanto a la técnica idónea, es importante dar tiempo a que el agarre al pecho sea efectivo antes de llevar a cabo el procedimiento doloroso. El amamantamiento debe mantenerse durante todo el tiempo que dure la administración de las vacunas inyectables e idealmente mantenerse, también, después.

No se han notificado efectos adversos, del tipo de atragantamiento y similares, como consecuencia de esta práctica. Los inconvenientes ergonómicos que puede suponer la vacunación mientras el niño es amamantado son menores y están altamente compensados por los beneficios de esta práctica.

**Recomendación 1:** se recomienda amamantar a los lactantes durante las vacunaciones como mejor método analgésico y de consuelo (recomendación fuerte a favor).

### **Soluciones dulces**

La administración oral de glucosa o sacarosa es una técnica analgésica útil y segura, de uso habitual ante la realización de procedimientos dolorosos en neonatos<sup>11</sup>. Hay actualmente más de 100 ensayos clínicos que comparan la administración de sustancias dulces frente a otras intervenciones y placebo en diferentes edades pediátricas.

Junto con la distracción, el efecto analgésico de la administración de sacarosa parece mediado por receptores gustativos orales y se considera que es debido a la liberación de opioides endógenos mesencefálicos.

El poder analgésico de esta intervención previa a estímulos dolorosos, como la inyección de vacunas, está relacionado con la edad, siendo más marcado en neonatos, apreciable por debajo de 12 meses y menos evidente por encima del año de edad<sup>5,11-13, 24,25</sup>. Sin embargo, un estudio reciente encuentra significación estadística en favor de su uso en niños de 16-18 meses, especialmente con concentraciones elevadas de sacarosa (75%)<sup>26</sup>.

Este método puede combinarse con la succión del chupete, pero no se recomienda como tratamiento del dolor en otras circunstancias.

No está establecida la pauta más adecuada ni la concentración y volumen idóneos a administrar, pero se recomienda aplicarlo 1-2 minutos antes de la punción. Las pautas más habituales son la administración única de 12-25 g de sacarosa en 10 ml de agua, en función de la edad<sup>5,17</sup>.

**Recomendación 2:** si no es posible el amamantamiento, en niños de hasta 18 meses de edad se

recomienda la administración oral de una solución dulce de agua con sacarosa, previa a la inyección de vacunas (recomendación fuerte a favor).

### Anestésicos tópicos

El control del dolor durante la vacunación infantil requiere la combinación de diversas técnicas por su efecto sinérgico. La utilización de un anestésico tópico solo o combinado es muy eficaz. Entre los fármacos utilizados destacan la crema EMLA<sup>®</sup>, mezcla de los anestésicos tópicos lidocaína-prilocaina (2,5%), lidocaína crema (Lambdalina<sup>®</sup>) y el spray frío de cloruro de etilo (Cloretilo Chemiro-sa<sup>®</sup>). EMLA<sup>®</sup> es el más utilizado, pues puede usarse desde el periodo neonatal, mientras que Lambdalina<sup>®</sup> requiere una edad de seis años y hay menos experiencia con el cloruro de etilo (solo un artículo y fue menos eficaz que la lactancia materna en niños menores de seis meses)<sup>18</sup>.

Diversos trabajos han demostrado un beneficio claro en la aplicación de estos fármacos para minimizar el dolor durante la vacunación<sup>18,22</sup>. Algunas sociedades científicas incluyen, en sus guías de vacunación, el uso de anestésicos tópicos, fundamentalmente la crema EMLA<sup>®</sup><sup>5,14</sup>. Se ha demostrado una disminución estadísticamente significativa de diversas escalas de dolor validadas internacionalmente, como la Escala Visual Analógica (EVA)<sup>27</sup> y otras como afectación del comportamiento, tiempo de duración del llanto o puntuaciones sobre expresiones faciales<sup>28</sup>.

Respecto a la crema EMLA<sup>®</sup>, hay que destacar su elevado nivel de seguridad y que para conseguir el efecto anestésico deseado requiere su aplicación una hora antes de la inyección. La eficacia del producto radica en su buena penetración, hasta 5 mm, produciendo anestesia superficial eficaz como para realizar incluso pequeñas intervenciones. Así como otras técnicas ofrecen peores resultados en niños mayores (lactancia materna, soluciones de sacarosa), los anestésicos tópicos mantienen su eficacia en cualquier edad. La cantidad requerida, del tamaño de una moneda, cubierto por un apósito, no se asocia a metahemoglobinemia.

**Recomendación 3:** el uso de anestésicos tópicos, como cremas tipo EMLA<sup>®</sup>, con la antelación suficiente, se recomienda a cualquier edad pediátrica para la prevención del dolor asociado a la vacunación (recomendación fuerte a favor).

### Técnicas de administración de las vacunas

Este apartado hace referencia a todas las técnicas relacionadas con la punción para la aplicación del preparado vacunal.

#### Marca de la vacuna

En algunos casos, existen diferentes formulaciones para la misma vacuna. Determinados preparados producen más dolor que otros frente a idénticos antígenos<sup>5,29</sup>.

**Recomendación 4:** elegir la marca de vacuna menos dolorosa, cuando sea posible (recomendación fuerte a favor).

#### Posición

La posición supina resulta más dolorosa que cuando el niño es sostenido por sus padres<sup>5</sup> o mediante el contacto piel con piel en el periodo neonatal<sup>30</sup>. La sujeción no debe ser demasiado firme para evitar aumentar el temor del niño.

**Recomendación 5:** evitar la posición supina (recomendación fuerte a favor).

#### Técnica de inyección

La administración lenta de las vacunas, junto a la aspiración, ha resultado ser más dolorosa<sup>5,31</sup>.

**Recomendación 6:** aplicar las vacunas intramusculares utilizando una técnica de administración rápida y sin aspiración (recomendación fuerte a favor).

### Orden de administración de las vacunas

En ocasiones, es necesario administrar dos o más vacunas en una misma visita. Debido a que algunas vacunas duelen más que otras y el dolor puede aumentar con cada inyección, el orden con el que las administramos puede influir en la respuesta de dolor<sup>5,32,33</sup>.

**Recomendación 7:** cuando se administran varias vacunas secuencialmente, aplicar la más dolorosa en último lugar (recomendación débil a favor).

### **Vías de administración**

Algunas vacunas pueden ser administradas por vía intramuscular o por vía subcutánea. Actualmente no existe evidencia de que una u otra vía resulte menos dolorosa, no obstante, se estima que la vía subcutánea tiene mayor potencial de reactividad local posterior.

**Recomendación 8:** asegurar que la inyección intramuscular se pone en el plano adecuado. Esto no supone más o menos dolor en el momento de la inyección, pero sí puede mejorar la experiencia sensorial posterior (recomendación por consenso de los autores).

### **Inyección múltiple**

La administración de vacunas por dos personas al mismo tiempo se postula como un método eficaz en la reducción del dolor en lactantes<sup>34,35</sup>.

**Recomendación 9:** administrar las vacunas a lactantes de forma simultánea y no secuencial, si hay disponibilidad de profesionales (recomendación débil a favor).

### **Temperatura**

La evidencia disponible no avala el calentamiento de la vacuna como medida para disminuir el dolor durante la administración<sup>7,36</sup>, aunque frotar la vacuna entre las manos garantiza una mezcla más homogénea de los componentes de la vacuna.

**Recomendación 10:** frotar la vacuna entre las manos antes de la administración (recomendación por consenso de los autores).

### **Lugar de inyección**

Elegir la zona adecuada para la administración de las vacunas (antes de la deambulación, el tercio medio del vasto externo, y posteriormente el

deltoides) garantiza la inmunogenicidad y reduce el número de reacciones adversas<sup>37</sup>.

**Recomendación 11:** elegir la zona de punción que garantice la administración por la vía indicada, según la edad y características del niño (recomendación débil a favor).

### **Tamaño de las agujas**

La elección de una aguja corta hace que el contenido de la vacuna se quede en el tejido subcutáneo, provocando más efectos adversos, tales como reactividad local y dolor, en aquellas vacunas que precisan de una administración intramuscular<sup>36,37</sup>.

**Recomendación 12:** elegir una aguja suficientemente larga que permita llegar al músculo, dependiendo de zona de administración, edad y características del niño (recomendación débil a favor).

### **Otras intervenciones**

En este apartado se incluyen todas las técnicas distintas a las explicadas anteriormente, y que algunos autores denominan intervenciones psicológicas, intervenciones no farmacológicas, etc.

### **Maniobras de distracción**

Algunos autores describen estas maniobras como una de las intervenciones clave para el control del dolor en la vacunación<sup>36</sup>. Se ha teorizado que centrar la atención hacia estímulos distintos a la vacunación puede afectar el procesamiento y percepción del dolor, pero además, estudios neurofisiológicos ponen de manifiesto que las áreas del cerebro relacionadas con el procesamiento del estímulo doloroso se muestran menos activas durante la realización de tareas de distracción.

Las intervenciones psicológicas aplicadas a procedimientos dolorosos y estresantes relacionados con uso de agujas, han sido ampliamente estudiadas, siendo objeto de una extensa revisión de la Cochrane<sup>14</sup> y de otra revisión sistemática previa<sup>38</sup>. Los trabajos se han centrado en niños de 2 a 19 años que han requerido punciones, entre ellas inmunizaciones. Como resumen, destacar que la

revisión de Uman y los ensayos incluidos posteriormente ofrecen suficiente evidencia de que intervenciones psicológicas, como las maniobras de distracción, en especial en niños de edad inferior a 12 años, son técnicas efectivas en el control del dolor y malestar generado por el procedimiento<sup>14,28,39-43</sup>. No se han encontrado pruebas para otras técnicas disuasorias<sup>14</sup>.

La revisión sistemática posterior de Chambers<sup>38</sup> confirma la eficacia de intervenciones sencillas, como ejercicios de respiración amplios y lentos, maniobras de distracción dirigidas por el niño o el profesional de enfermería, usando dispositivos y métodos apropiados para la edad, así como intervenciones cognitivo-conductuales en la reducción del dolor y el sufrimiento durante la vacunación. Las técnicas de distracción que se proponen son sencillas: leer un cuento o historia, oír música, mirar una pantalla y, en general, concentrarse en cualquier otra cosa que no sea la inyección. Se ha descrito el uso de dispositivos electrónicos como tabletas, videojuegos, aparatos para oír música, estos especialmente indicados en adolescentes. En el grupo de 14 años o más hay pocos estudios, pero un ensayo clínico aleatorizado encuentra evidencia de disminución del dolor al ser vacunados utilizando música, incluso sin necesidad de cascos<sup>44</sup>. Hay que destacar que todas estas intervenciones son sencillas, no requieren un presupuesto significativo y aportan gran beneficio. En caso de utilizar juguetes, deberán ser limpiados adecuadamente entre un usuario y el siguiente, para evitar que se comporten como fómites.

**Recomendación 13:** en niños de 2 a 19 años utilizar técnicas de distracción, como leer una historia u oír música (recomendación fuerte a favor). En adolescentes de 14 años, utilizar música sin auriculares (recomendación débil a favor).

### **Estimulación táctil**

Acariciar, frotar o presionar la piel próxima al lugar de inyección es una intervención sin coste que puede reducir el dolor de la vacuna. Debe hacerse antes y durante la inyección, pero no después, porque se

podría incrementar la reactividad. Esta técnica se basa en la hipótesis de que la sensación táctil compite con la sensación de la punción y así esta resulta menos dolorosa. Dado que existen pocos estudios en niños pequeños, en los que, además, el procedimiento puede suponer una sensación negativa, estas técnicas se recomiendan para mayores de cuatro años, en los que hay estudios cuasiexperimentales<sup>5</sup>. Para lactantes y recién nacidos, el estímulo táctil debería ser muy cuidadoso y acompañado por otras técnicas, denominadas “saturación sensorial”, que consisten en proporcionar estímulos multisensoriales basados en los sentidos del tacto, gusto, audición y visión; por ejemplo, hablar, acariciar la cara y proporcionar soluciones azucaradas<sup>20,42,45-47</sup>.

**Recomendación 14:** en niños de cuatro años o mayores, frotar o acariciar la piel cerca del lugar de inyección, con intensidad moderada, antes y durante la administración (recomendación débil a favor).

## **DISCUSIÓN**

Como **conclusión**, podemos decir que, a la luz de la evidencia disponible, se deben utilizar todas aquellas técnicas que se han mostrado efectivas en el control del dolor y sufrimiento durante el acto de la vacunación (Tabla 4). No se justifica desatender este aspecto por la efectividad que estos procedimientos han mostrado.

La complejidad de los calendarios vacunales se va incrementando conforme se dispone de nuevas vacunas, seguras y eficaces. A pesar de existir muchas publicaciones sobre técnicas que pueden facilitar el control del dolor, no es frecuente en nuestro medio encontrar profesionales que tengan estos procedimientos integrados en su práctica habitual. Con este trabajo se pretende aportar una síntesis de la evidencia disponible para conocer qué técnicas tienen un sustento científico suficiente como para ser recomendadas. En el listado de recomendaciones solo hemos añadido aquellas basadas en ensayos clínicos posteriores a la guía



**Tabla 4. Resumen de las intervenciones recomendadas para el control del dolor durante la vacunación y la graduación de la recomendación**

	Intervención recomendada	Fuerza de la recomendación	Edad	Observaciones
1	Amamantamiento	Fuerte a favor	Lactantes	
2	Uso de soluciones azucaradas	Fuerte a favor	Hasta 18 meses	Si no es posible la lactancia materna
3	Anestésicos tópicos	Fuerte a favor	Todas las edades	Coste adicional. Requiere un tiempo para actuar
4	Utilizar marcas de vacuna menos dolorosas	Fuerte a favor		No siempre existen varias marcas
5	Evitar la posición supina	Fuerte a favor	Hasta los 3 años	
6	Administrar rápido sin aspirar	Fuerte a favor	Todas las edades	
7	Aplicar la vacuna más dolorosa la última	Débil a favor	Todas las edades	
8	Asegurar la técnica correcta de la inyección intramuscular	Consenso de los autores	Todas las edades	
9	Si se requieren inyecciones múltiples, aplicar las vacunas simultáneamente	Débil a favor	Lactantes	Requiere más de un profesional
10	Frotar la vacuna entre las manos antes de la administración	Consenso de los autores	Todas las edades	
11	Elegir la zona de punción adecuada	Débil a favor	Todas las edades	
12	Elegir agujas largas	Débil a favor	Todas las edades	Depositar el preparado en el músculo genera menos dolor
13	Utilizar intervenciones de distracción, ejercicios respiratorios, cuentos, juguetes	Fuerte a favor	2-12 años	Centrar la atención en algo diferente a la vacuna
	Utilizar música sin necesidad de auriculares	Débil a favor	Adolescentes	
14	Acariciar o frotar la piel próxima al punto de punción antes y durante la inyección de la vacuna	Débil a favor	En niños mayores de 4 años	No utilizar en niños pequeños porque puede resultarles molesto. No frotar después porque puede incrementar la reactogenicidad
15	Preparar la vacuna fuera de la vista del niño	Consenso de los autores		

de práctica clínica de Taddio<sup>5</sup> y las revisiones sistemáticas Cochrane<sup>9-14</sup> sobre estos temas, cuyas conclusiones fueron asumidas inicialmente por los autores.

Existen procedimientos considerados como de buena práctica clínica y que de hecho aconsejamos, pero por no existir trabajos con evidencia que los sustenten figuran como consenso de los autores, como por ejemplo atemperar la vacuna frotándola entre las manos, o bien que el sanitario haga la preparación de la vacuna en un lugar fuera de la

vista del niño que va a recibirla (**recomendación 15**) y asegurar que la inyección intramuscular se pone en el plano adecuado.

Una vez concluido el periodo de búsqueda bibliográfica y realización de este trabajo de síntesis de la evidencia, comprobamos con satisfacción como la propia Organización Mundial de la Salud recomendó que, en todo lugar que se administren vacunas, se incluyan técnicas para mitigar el dolor<sup>48</sup>. Recientemente A. Taddio ha publicado una nueva guía de práctica clínica<sup>49</sup> que actualiza los conocimientos



de la anterior y extiende las recomendaciones a toda la etapa vital, pues incluye a los adultos. Al igual que nosotros, A. Taddio y su equipo utilizan el sistema GRADE para establecer las recomendaciones. Nos sentimos satisfechos de que con nuestra revisión hayamos llegado, de forma paralela en el tiempo y sin conocer sus investigaciones, a resultados muy similares. Únicamente pequeñas diferencias podrían detectarse, por ejemplo, la aplicación de la vacuna más dolorosa la última nosotros lo indicamos como recomendación débil a favor, mientras que Taddio la considera fuerte a favor. La utilización de intervenciones de distracción es considerada por Taddio como débil a favor y por nosotros fuerte a favor. Asimismo, ellos añaden como recomendaciones fuertes a favor la formación de profesionales, padres y niños mayores de tres años respecto al control del dolor durante la vacunación. En el apartado de soluciones azucaradas proponen como alternativa el uso de la vacuna oral de rotavirus en los niños en que esté programada su administración<sup>50</sup>.

Este trabajo no finaliza con la elaboración del presente escrito. Deberíamos ser capaces de transmitir a los pediatras y a los profesionales de enfermería

que administrar vacunas controlando (mitigando) el dolor y el estrés es una práctica clínica de excelencia. No requiere nada más que un adiestramiento sencillo, que se obtiene con la lectura de estas recomendaciones, en general no supone coste añadido, ni para su aplicación se requiere de tiempo adicional. Además, los profesionales que las aplican manifiestan habitualmente mayor satisfacción y su aplicación puede favorecer un mejor cumplimiento del calendario vacunal.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**CAV-AEP:** Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

## AGRADECIMIENTOS

A Ángel Hernández Merino, por sus aportaciones en la fase de redacción del texto. Al CAV-AEP, por el apoyo determinante al proyecto en su conjunto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Taddio A, Chambers C, Halperin S, Ipp M, Lockett D, Rieder MJ, et al. Inadequate pain management during childhood immunization: the nerve of it. *Clin Ther.* 2009;31:S152-67.
2. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:507-20.
3. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1225-32.
4. Grunau R, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain.* 1987;28:395-410.
5. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guidelines (summary). *CMAJ.* 2010;182:e843-e55.
6. Taddio A, Ilersich AF, Llersich AN, Wells J. From the mouth of babes: getting vaccinated doesn't have to hurt. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25:196-200.
7. Schechter NL, Bernstein BA, Zempsky WT, Bright NS, Willard AK. Educational outreach to reduce immunization pain in office settings. *Pediatrics.* 2010;126:e1514-21.
8. Chan S, Pielak K, McIntyre C, Deeter B, Taddio A. Implementation of a new clinical practice guideline regarding pain management during childhood vaccine injections. *Paediatr Child Health.* 2013;18:367-72.
9. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD006275.
10. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in

- neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004950.
11. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD001069.
  12. Kassab M, Foster JP, Foureur M, Fowler C. Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008411.
  13. Harrison D, Yamada J, Adams-Webber T, Ohlsson A, Beyene J, Stevens B. Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD008408.
  14. Uman LS, Birnie KA, Noel M, Parker JA, Chambers CT, McGrath PJ, *et al.* Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD005179.
  15. Higgins JPT, Green S (eds.). *Manual Cochrane de Revisión Sistemática de Intervenciones*, versión 5.1.0. En: *Cochrane Iberoamérica [en línea]* [actualizado en marzo de 2011, consultado el 19/11/2015]. Disponible en [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf)
  16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
  17. McNair C, Campbell Yeo M, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacological management of pain during common needle puncture procedures in infants: current research evidence and practical considerations. *Clin Perinatol.* 2013;40:493-508.
  18. Boroumandfar K, Khodaei F, Abdeyazdan Z, Maroufi M. Comparison of vaccination-related pain in infants who receive vapocoolant spray and breastfeeding during injection. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18:33-7.
  19. Modarres M, Jazayeri A, Rahnama P, Montazeri A. Breastfeeding and pain relief in full-term neonates during immunization injections: a clinical randomized trial. *BMC Anesthesiol.* 2013;13:22.
  20. Esfahani MS, Sheykhi S, Abdeyazdan Z, Jodakee M, Boroumandfar K. A comparative study on vaccination pain in the methods of massage therapy and mothers' breast feeding during injection of infants referring to Navabsafavi Health Care Center in Isfahan. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18:494-8.
  21. Iqbal A, Malik R, Siddique M, Yaqub M, Iqbal T, Farrukh H, *et al.* Breast feeding of pain relief during Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in term neonates. *Pakistan J Med Health Sci.* 2014;8:403-6.
  22. Gupta NK, Upadhyay A, Agarwal A, Goswami G, Kumar J, Sreenivas V. Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1527-33.
  23. Rongsen-Chandola T, Strand TA, Goyal N, Flem E, Rathore SS, Arya A, *et al.* Effect of withholding breastfeeding on the immune response to a live oral rotavirus vaccine in North Indian infants. *Vaccine.* 2014;32:A134-9.
  24. Curry DM, Brown C, Wrona S. Effectiveness of oral sucrose for pain management in infants during immunizations. *Pain Manag Nurs.* 2012;13:139-49.
  25. Goswami G, Upadhyay A, Gupta NK, Chaudhry R, Chawla D, Sreenivas V. Comparison of analgesic effect of direct breastfeeding, oral 25% dextrose solution and placebo during 1st DPT vaccination in healthy term infants: a randomized, placebo controlled trial. *Indian Pediatr.* 2013;50:649-53.
  26. Yilmaz G, Caylan N, Oguz M, Karacan CD. Oral sucrose administration to reduce pain response during immunization in 16-19-month infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1527-32.
  27. Abuelkheir M, Alsourani D, Al-Eyadhy A, Temsah MH, Meo SA, Alzamil F. EMLA<sup>®</sup> cream: a pain-relieving strategy for childhood vaccination. *J Int Med Res.* 2014;42:329-36.
  28. Boivin JM, Poupon-Lemarquis L, Iraqi W, Fay R, Schmitt C, Rossignol P. A multifactorial strategy of pain management is associated with less pain in scheduled vaccination of children. A study realized by family practitioners in 239 children aged 4-12 years old. *Fam Pract.* 2008;25:423-9.
  29. Knutsson N, Jansson UB, Alm B. Immediate injection pain in infants aged 18 months during vaccination against measles, mumps and rubella with either Priorix or MMR-II. *Vaccine.* 2006;24:5800-5.

30. Kostandy R, Anderson GC, Good M. Skin-to-skin contact diminishes pain from hepatitis B vaccine injection in healthy full-term neonates. *Neonatal Netw.* 2013;32:274-80.
31. Girish GN, Ravi MD. Vaccination related pain: comparison of two injection techniques. *Indian J Pediatr.* 2014;81:1327-31.
32. Sánchez-Molero Martín MP, del Cerro Gutiérrez AM, Galán Delgado H, Muñoz Camargo JC. Respuesta al dolor de lactantes, según el orden de administración de las vacunas. *Rev Enferm.* 2014;37:50-7.
33. Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:469-72.
34. McGowan A, Cottrell S, Roberts R, Lankshear A. Minimising pain response during routine infant immunization. *Community Pract.* 2013;86:24-8.
35. Hanson D, Hall W, Mills LL, Au S, Bhagat R, Hernandez M, *et al.* Comparison of distress and pain in infants randomized to groups receiving standard versus multiple immunizations. *Infant Behav Dev.* 2010;33:289-96.
36. Schechter N, Zempsky W, Cohen L, McGrath PJ, McMurtry CM, Bright NS. Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations. *Pediatrics.* 2007;119:e1184-98.
37. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Manual de vacunas en línea de la AEP: El acto de la vacunación; antes, durante y después. En: CAV-AEP [en línea] [actualizado en noviembre de 2014, consultado el 19/11/2015]. Disponible en <http://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-5>
38. Chambers CT, Taddio A, Uman LS, McMurtry CM, HELPinKIDS Team. Psychological interventions for reducing pain and distress during routine childhood immunizations: a systematic review. *Clin Ther.* 2009;31:S77-103.
39. Harrington JW, Logan S, Harwell C, Gardner J, Swingle J, McGuire E, *et al.* Effective analgesia using physical interventions for infant immunizations. *Pediatrics.* 2012;129:815-22.
40. Beran TN, Ramirez-Serrano A, Vanderkooi OG, Kuhn S. Reducing children's pain and distress towards flu vaccinations: a novel and effective application of humanoid robotics. *Vaccine.* 2013;31:2772-7.
41. Shahid R, Benedict C, Mishra S, Mulye M, Guo R. Using iPads for distraction to reduce pain during immunizations. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54:145-8.
42. Gray L, Garza E, Zageris D, Heilman KJ, Porges SW. Sucrose and warmth for analgesia in healthy newborns: an RCT. *Pediatrics.* 2015;135:e607-14.
43. Hillgrove-Stuart J, Pillai Riddell R, Horton R, Greenberg S. Toy-mediated distraction: clarifying the role of agent of distraction and preneedle distress in toddlers. *Pain Res Manag.* 2013;18:197-202.
44. Kristjánsdóttir O, Kristjánsdóttir G. Randomized clinical trial of musical distraction with and without headphones for adolescents' immunization pain. *Scand J Caring Sci.* 2011;25:19-26.
45. Taddio A, Ho T, Vyas C, Thivakaran S, Jamal A, Ilersich AF, *et al.* A randomized controlled trial of clinician-led tactile stimulation to reduce pain during vaccination in infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53:639-44.
46. Hogan ME, Probst J, Wong K, Riddell RP, Katz J, Taddio A. A randomized-controlled trial of parent-led tactile stimulation to reduce pain during infant immunization injections. *Clin J Pain.* 2014;30:259-65.
47. Nakashima Y, Harada M, Okayama M, Kajii E. Analgesia for pain during subcutaneous injection: effectiveness of manual pressure application before injection. *Int J Gen Med.* 2013;6:817-20.
48. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2015: conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:261-78.
49. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, *et al.* Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015;187:975-82.
50. Taddio A, Flanders D, Weinberg E, Lamba S, Vyas C, Ilersich AF, *et al.* A randomized trial of rotavirus vaccine versus sucrose solution for vaccine injection pain. *Vaccine.* 2015;33:2939-43.



## Relief of pain and distress during immunizations. Synthesis of evidence. Recommendations of the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics

N. García Sánchez<sup>a</sup>, M. Merino Moína<sup>b</sup>, C. García Vera<sup>c</sup>, I. Lacarta García<sup>d</sup>, L. Carbonell Muñoz<sup>e</sup>, B. Pina Marqués<sup>f</sup>, F. J. Álvarez García<sup>g</sup>, J. Aristegui Fernández<sup>h</sup>; en nombre del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)\*

Published online:  
19-november-2015

Nuria García Sánchez:  
nuriagarciasanchez4@gmail.com

<sup>a</sup>Pediatra. CS Delicias Sur. Zaragoza. España. Profesora asociada en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Vocal del CAV-AEP • <sup>b</sup>Pediatra. CS El Greco. Getafe, Madrid. España. Grupo PrevInfad de la AEPap. Profesor colaborador de la Facultad de Medicina. Universidad Europea. Madrid. Vocal del CAV-AEP • <sup>c</sup>Pediatra. CS Sagasta-Ruiseñores. Zaragoza. España. Profesor asociado en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP/AEPap • <sup>d</sup>MIR-Anestesiología, Reanimación y Terapia del dolor. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España • <sup>e</sup>Enfermera de Pediatría. CS Parque Coimbra. Móstoles. Madrid. España • <sup>f</sup>Matrona y EIR-Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España • <sup>g</sup>Pediatra. CS de Llanera. Asturias. España. Profesor asociado de Ciencias de la Salud. Universidad de Oviedo. Secretario del CAV-AEP • <sup>h</sup>Pediatra. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. España. Profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco (UPV/EHU).  
Vocal del CAV-AEP

### Abstract

**Background:** in healthy children and adolescents, immunizations that require a needle related procedure are the most common source of pain and distress. Parents, children, adolescents and health-care providers are concerned about this. The Advisory Committee on Immunization of the Spanish Association of Pediatrics (CAV-AEP) believes that address pain and distress at the time of vaccination is necessary following recommendations that have to be based on rigour and science.

**Methods:** we divided the subject in four areas: breastfeeding and oral sucrose solutions, topical anesthetics, vaccination administration methods and other interventions (distraction). Synthesis of evidence was made. Assuming the recommendations of The Clinical Guideline of Anne Taddio (2010) and adding the evidence of clinical trial published after the Guide.

**Results:** methods that showed effectiveness in diminishing pain were: for infants, breastfeeding before, during and after the puncture. Oral sucrose solutions could be an alternative if breastfeeding is not possible. Topical anesthetics are effective for all ages but a time to produce effect is required and need financial resources. No aspiration for intramuscular injection, put the injection as quickly as possible, give the vaccines so that the most painful the last. If more than one vaccine injection is required in the same visit, and it is possible, it is preferable to inject simultaneously more than one vaccine than sequentially. Hold the infant. For children 2 to 14 years use distraction techniques.

**Conclusions:** as a thorough revision of the topic was made, there is enough evidence to recommend that in any setting where children immunization is given, techniques to mitigate pain at the time of vaccination should be implemented; moreover these strategies are simple and easy to assimilate in clinical practice.

### Key words:

- Anesthesia and analgesia
- Pain management
  - Pain
- Immunization
  - Vaccination

\* D. Moreno Pérez, F. J. Álvarez García, J. Aristegui Fernández, M. J. Cilleruelo Ortega, J. M. Corretger Rauet, N. García Sánchez, A. Hernández Merino, M. T. Hernández-Sampelayo Matos, M. Merino Moína, L. Ortigosa del Castillo, J. Ruiz Contreras.

**How to cite this article:** García Sánchez N, Merino Moína M, García Vera C, Lacarta García I, Carbonell Muñoz L, Pina Marqués B, et al. Alivio del dolor y el estrés al vacunar. Síntesis de la evidencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015;17:317-27.

## Alivio del dolor y el estrés al vacunar. Síntesis de la evidencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP

**Introducción:** en niños y adolescentes sanos, las vacunaciones son con frecuencia fuente de dolor y sufrimiento. Padres, niños, adolescentes y profesionales sanitarios muestran preocupación sobre ello. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) cree que abordar el dolor y el sufrimiento al vacunar es necesario, siguiendo la metodología de la medicina basada en la evidencia.

El objetivo del presente trabajo es elaborar recomendaciones basadas en el conocimiento científico.

**Material y métodos:** se dividió la materia de estudio en cuatro áreas: amamantamiento y soluciones azucaradas, anestésicos tópicos, métodos para la administración de vacunas y otras intervenciones (distracción). Se realizó una síntesis de la evidencia, asumiendo las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de Anna Taddio (2010) e incorporando la evidencia de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos posteriores a los incorporados en dicha guía.

**Resultados:** las medidas que se han mostrado efectivas en la disminución del dolor han sido las siguientes: en lactantes, amamantar antes, durante y después de la inyección; las soluciones azucaradas son una alternativa si la lactancia materna no fuera posible; los anestésicos tópicos son eficaces para todas las edades, pero requieren un tiempo para mostrar su efecto y tienen un coste; no aspirar en la inyección intramuscular y hacerlo lo más rápido posible; administrar las vacunas de forma que la más dolorosa sea la última; cuando sea posible, es preferible inyectar simultáneamente más de una vacuna que hacerlo de forma secuencial; sostener al niño en brazos; y utilizar maniobras de distracción para niños de 2-14 años.

**Conclusiones:** realizada una exhaustiva revisión del tema, hay pruebas suficientes para afirmar que los profesionales que administran vacunas infantiles deberían poner en práctica medidas para atenuar el dolor que indudablemente acompaña al procedimiento de la vacunación. Se trata además, en general, de medidas técnicamente sencillas y fáciles de incorporar a la práctica.

### Palabras clave:

- Anestesia y analgesia
- Control del dolor
  - Dolor
- Inmunización
- Vacunación

## INTRODUCTION

Issues related to pain in young children have not received much attention in past decades, probably due to misconceptions regarding the perception of pain and a lack of knowledge of analgesic and anaesthetic techniques that have led to routinely neglecting pain during child vaccination.<sup>1</sup> Rigorous research has demonstrated that infants have the anatomical and functional capacity to perceive pain,<sup>2</sup> and tissue changes in response to noxious events have been observed that could be interpreted as responses to pain.<sup>3,4</sup>

Vaccine administration is the painful procedure most frequently performed in healthy children. Failure to adequately manage pain during vaccination exposes children to unnecessary suffering and may have long-term consequences, such as a fear of needles and of health care.<sup>5</sup> Children aged 4 to 14 years express their wish to be prepared ahead of time and request measures to reduce pain during vaccination.<sup>6</sup>

Many publications have addressed this issue, but few professionals have integrated their recommendations to their everyday practice due to ignorance or misconceptions. The dissemination of these techniques and the training of health providers have led to an increase in their use, greater satisfaction in health professionals, patients and families, and improved adherence to the childhood immunisation schedule.<sup>7-9</sup>

The Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics (Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría [CAV-AEP]) felt the need to have a multidisciplinary team develop an evidence-based guideline or set of recommendations for the management of pain during child vaccination. The objectives pursued in this endeavour are to reduce the distress involved in the act of vaccination, to make vaccination more humane, to achieve greater adherence to childhood immunisation schedules, and to reduce the long-term psychological sequelae that result from negative experiences with pain.

## MATERIALS AND METHODS

### Methods used in the review and summary of evidence

To produce this document, the team responsible for it divided into four sections the aspects related to pain caused by vaccination procedures that were going to be analysed (breastfeeding or ingestion of sucrose solutions, topical anaesthetics, other physical methods including distractions, and injection techniques). The team assumed that the recommendations of the evidence-based clinical practice guideline of Anna Tadio<sup>5</sup> and of the Cochrane systematic reviews on these subjects were valid due to the high quality of these sources.<sup>10-15</sup> Our team performed searches in the following electronic databases, starting from the end dates of the searches of the aforementioned guideline and systematic reviews: TripDatabase, Cochrane, Epistemonikos, Cinhal, Centre for Review Dissemination, PubMed, Embase, Biblioteca Virtual en Salud and Sumarios IME and CUIDEN (ending in February 2015). We did not apply any language restrictions, but we only reviewed randomised controlled or non-controlled clinical trials. We also reviewed the references in these articles. We ultimately retrieved 27 articles (**Table 1**): nine on breastfeeding and sucrose solutions, four on topical anaesthetics, twelve on other methods, and six on vaccination technique. We evaluated the risk of bias of the selected articles by means of the tool proposed by the Cochrane Collaboration.<sup>16</sup>

We used the GRADE system (**Tables 2 and 3**) to classify the evidence and grade the strength of the recommendations.<sup>17</sup> The GRADE system offers only two grades for the strength of recommendation:

- **Strong:** there is a high degree of confidence that the desirable effects of the intervention

outweigh the undesirable effects (**strong recommendation in favour**) or vice versa (**strong recommendation against**).

- **Weak:** the desirable effects of the intervention probably outweigh its undesirable effects (**weak recommendation in favour**) or vice versa (**weak recommendation against**), but there is a lower degree of certainty.

The recommendations that were not clear after applying this system but on which the reviewing team reached a consensus are presented as such (recommendations based on author consensus).

## RESULTS

### Breastfeeding and ingestion of sweet-tasting solutions

#### Breastfeeding

Breastfeeding is the natural and optimal method for feeding young children. Breastfeeding mothers intuitively offer the breast to their babies to provide not only nourishment, but also relief when there is pain or disease, and the infant seeks the mother's breast when in need of comfort.

There is clear and robust scientific evidence that breastfeeding, compared to placebo or non-intervention, reduces the signs of pain resulting from simple painful procedures (venipuncture, intramuscular injection, heel puncture, etc) performed on young infants. As an analgesic, breastfeeding is superior to the direct administration of human milk or sweet-tasting solutions, the use of a pacifier while holding the child, and other nonpharmacological pain-relief strategies.<sup>5-10,17-21</sup> There is also evidence of its synergistic interaction with topical analgesic medication.<sup>22</sup>

**Table 1. Total new clinical trials included (26) by the four areas of study**

Breastfeeding and sucrose solutions	9 <sup>17-22,24-26</sup>
Topical anaesthetics	4 <sup>18,22,27,28</sup>
Vaccination technique	6 <sup>30-35</sup>
Other interventions	12 <sup>20,28,38-47</sup>



**Table 2. GRADE system: four levels for the classification of the quality of evidence<sup>16</sup>**

<b>High quality</b>	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
<b>Moderate quality</b>	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
<b>Low quality</b>	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
<b>Very low quality</b>	Any estimate of effect is very uncertain

**Table 3. Strengths of recommendation in the GRADE system<sup>16</sup>**

<b>Strong in favour or against</b>	The desirable effects of an intervention clearly outweigh its undesirable effects, or vice versa
<b>Weak in favour or against</b>	The risk-benefit balance is less certain

Breastfeeding is considered a combined analgesic technique, as it encompasses distraction through sucking, the release of endogenous opioids due to the perception of sweetness, skin-to-skin contact and a stress-relieving effect through the release of oxytocin and possibly melatonin.

On the other hand, when it comes to the administration of oral live vaccines in a single vaccination event, recent studies have not found an association between breastfeeding around the time of vaccination against rotavirus and the resulting immunogenicity.<sup>23</sup>

As for optimal technique, it is important that enough time is provided for achieving an effective latch on before the painful procedure is performed. Breastfeeding should proceed through the administration of injectable vaccines and ideally continue after.

There have been no reports of adverse effects, such as choking, resulting from this practice. The ergonomic challenges that may arise from administering vaccines while the child is being breastfed are minor and vastly compensated by the benefits of this practice.

**Recommendation 1:** We recommend breastfeeding infants during vaccination as the best method for analgesia and comfort (strong recommendation in favour).

### **Sweet-tasting solutions**

Oral administration of dextrose or sucrose is a useful and safe analgesic method that is commonly

implemented during performance of painful procedures in neonates.<sup>11</sup> To date, more than one hundred clinical trials have compared the administration of sweet-tasting substances to other interventions and placebo in different paediatric age groups.

In addition to providing a distraction, the analgesic effect of sucrose administration seems to be mediated by taste receptors in the mouth and produced by the release of endogenous opioids by the mid-brain.

The analgesic potency of performing this intervention ahead of painful stimuli—such as the injection of vaccines—is associated with age, and it is highest in newborns, appreciable in infants less than 12 months of age, and less evident after age 1 year.<sup>5,11-13,24,25</sup> However, a recent study had statistically significant results supporting its use in children aged 16 to 18 months, especially for high concentrations of sucrose (75%).<sup>26</sup>

This method can be combined with sucking on a pacifier, but is not recommended for pain management under other circumstances.

The optimal schedule, concentration and volume of administration remains to be established, but we recommend its administration one to two minutes prior to the injection. The most commonly used schedule consists of a single dose of 12 to 25 g of sucrose in 10 mL of water, depending on the child's age.<sup>5,17</sup>

**Recommendation 2:** if breastfeeding is not an option, and in children aged up to 18 months, we recommend the administration of an oral sweet solution of



sucrose in water prior to vaccine injection (strong recommendation in favour).

### Topical anaesthetics

Pain management during child vaccination requires the combination of different techniques due to their synergistic effect. The use of a topical anaesthetic, alone or combined with other methods, is very effective. Chief among the anaesthetics used are EMLA® cream, a mixture of topical lidocaine and prilocaine (2.5%); lidocaine cream (Lambdalina®); and ethyl chloride cold spray (Cloretilo Chemirosa®). EMLA® is the one used most frequently, as it can be administered as early as the neonatal period, while the minimum age for Lambadalina® is 6 years and the evidence on ethyl chloride is insufficient (only one study, which showed that it was less efficacious than breastfeeding in infants aged less than 6 months)<sup>18</sup>.

Several studies have demonstrated the clear benefits of using these drugs for pain relief during vaccination.<sup>18,22</sup> Some scientific associations include the use of topical anaesthetics in their vaccination guidelines (essentially the EMLA® cream).<sup>5,14</sup> There is evidence of a statistically significant decrease in internationally validated pain scales, such as the Visual Analog Scale (VAS)<sup>27</sup> and other factors such as behavioural changes, the duration of crying or scores based on facial expressions.<sup>28</sup>

The salient features of the EMLA® cream are its high safety profile and the need to apply it one hour prior to injection to achieve the desired anaesthetic effect. The effectiveness of this product is due to its good penetration, of up to 5 mm, which provides a superficial anaesthesia that is effective enough even for minor surgeries. While other techniques have poorer results when applied to older children (breastfeeding, sucrose solutions), the effectiveness of topical anaesthetics is sustained across all ages. The amount required (the size of a coin, covered with a bandage) is not associated with methaemoglobinaemia.

**Recommendation 3:** Administration of a topical anaesthetic, for instance a cream like EMLA®,

sufficiently ahead of time, is recommended for the prevention of vaccination-related pain in all paediatric age groups (strong recommendation in favour).

### Vaccine administration technique

This section refers to all puncture-related procedures used for vaccine administration.

#### *Brand of vaccine*

In some cases, there are different formulations for a single vaccine. Different preparations that use the same antigens may cause different amounts of pain.<sup>5,29</sup>

**Recommendation 4:** whenever possible, inject the brand of vaccine that is the least painful (strong recommendation in favour).

#### *Position of child*

The supine position results in more pain than the child being held by a parent<sup>5</sup> or in skin-to-skin contact during the neonatal period.<sup>30</sup> Excessive restraining must be avoided so as to not increase the fear of the child.

**Recommendation 5:** avoid the supine position (strong recommendation in favour).

#### *Injection technique*

The evidence shows that aspiration before injection and slow injection of vaccines result in increased pain.<sup>5,31</sup>

**Recommendation 6:** inject intramuscular vaccines quickly and without prior aspiration (strong recommendation in favour).

#### *Order of vaccine injections*

There are times that two or more vaccines have to be administered during a single visit. Since some vaccines are more painful than others, and pain may increase with each injection, the order in which vaccines are administered may affect the pain response.<sup>5,32,33</sup>

**Recommendation 7:** when administering multiple vaccines sequentially, the most painful vaccine should be injected last (weak recommendation in favour).

### **Routes of administration**

Some vaccines can be administered by either the intramuscular or the subcutaneous route. At present, there is no evidence of either route causing less pain, but it appears that the subcutaneous route is associated with a higher risk of subsequent reactivity.

**Recommendation 8:** Ensure that intramuscular injections reach the appropriate depth. This does not change the amount of pain at the time of injection, but it may improve the physical sensations after vaccination (recommendation based on the consensus of the authors).

### **Multiple injections**

The simultaneous administration of vaccines by two individuals has been proposed as an efficacious method for pain reduction in infants.<sup>34,35</sup>

**Recommendation 9:** In infants, administer vaccines simultaneously as opposed to sequentially if enough staff are available (weak recommendation in favour).

### **Temperature**

The available evidence does not support warming up for the purpose of reducing pain during their administration,<sup>7,36</sup> although rubbing the vaccine between both hands guarantees a more homogeneous suspension of the vaccine components.

**Recommendation 10:** rub the vaccine between both hands prior to administration (recommendation based on the consensus of the authors).

### **Injection site**

Selection of the appropriate site for vaccine administration (for nonwalking children, the middle

third of the vastus lateralis, and the deltoids for all others) guarantees immunogenicity and reduces the incidence of adverse reactions.<sup>37</sup>

**Recommendation 11:** choose the injection site that will guarantee the administration by the indicated route based on the age and characteristics of the child (weak recommendation in favour).

### **Needle size**

In vaccines requiring intramuscular administration, injection with short needles results in the delivery of vaccine contents to the subcutaneous tissue, which is associated with a higher incidence of adverse effects, such as local reactivity and pain.<sup>36,37</sup>

**Recommendation 12:** choose a needle that is long enough to penetrate the muscle, based on the site of administration and the age and characteristics of the child (weak recommendation in favour).

### **Other interventions**

This section includes all techniques other than the ones previously described, labelled by some authors as psychological interventions, nonpharmacological interventions, etc.

### **Distraction techniques**

Some authors describe distraction as one of the key interventions for managing pain during vaccination.<sup>36</sup> It has been hypothesised that diverting the recipient's attention to stimuli unrelated to vaccination may affect the processing and perception of pain, and neurophysiological studies have demonstrated that the areas of the brain involved in the processing of pain stimuli appear less active during performance of distraction tasks.

Psychological interventions that address needle-related procedural pain and distress have been studied in detail, and are the subject of an extensive Cochrane review<sup>14</sup> and an earlier systematic review.<sup>38</sup> Studies in this area have focused on children aged 2 to 19 years that had to undergo needle-related procedures, including vaccination. To

summarise, we want to highlight that the review by Uman and subsequent clinical trials included in our review provide evidence that distraction techniques are effective in the management of procedural pain and distress, especially in children aged less than 12 years,<sup>14,28,39-43</sup> but other psychological interventions have not been sufficiently researched.<sup>14</sup>

A subsequent systematic review by Chambers et al<sup>38</sup> corroborated the efficacy of simple interventions, such as long and slow breathing exercises, distraction techniques directed by the child or the nursing professional using age-appropriate devices and methods, and cognitive-behavioural interventions to relieve pain and distress during vaccination. The distraction techniques they proposed are simple: reading a story, listening to music, watching a screen, and generally driving the child's attention to anything other than the injection. The use of electronic devices such as tablets, game consoles or music players has been described and is particularly indicated in adolescents. There are few studies on the population aged more than 14 years, but a randomised clinical trial found that vaccination pain was reduced by listening to music, even without headphones.<sup>44</sup> We must underscore that all these interventions are simple, do not require significant expenditures, and are very beneficial. If toys are used, they should be cleaned properly between users so they do not act as fomites.

**Recommendation 13:** In children aged 2 to 19 years, use distraction techniques, such as reading a story or playing music (strong recommendation in favour). In adolescents aged 14 years, play music without using headphones (weak recommendation in favour).

### **Tactile stimulation**

Caressing, rubbing or applying pressure to the skin around the injection site is a cost-neutral intervention that may reduce the pain of vaccination. It should be performed before and during vaccine injection, but not after, as the latter could promote

reactivity. This technique is based on the hypothesis that the sensation of touch competes with the sensation of receiving an injection, reducing the perception of pain. Since there are few studies on young children and tactile stimulation could elicit an unpleasant sensation in this subset of the population, these techniques are recommended for children aged more than 4 years, for whom quasi-experimental data are available.<sup>5</sup> In newborns and infants, tactile stimulation should be very gentle and accompanied by other techniques in a "sensory saturation" approach, which consists in providing multisensory stimulation through touch, taste, hearing and vision, for instance by talking to the child, caressing the child's face and feeding a sweet-tasting solution.<sup>20,42,45-47</sup>

**Recommendation 14:** in children aged 4 or more years, rub or caress the skin around the injection site with moderate intensity before and during administration (weak recommendation in favour).

## **DISCUSSION**

To conclude, based on the available evidence we believe that all techniques that have been proven effective in the management of pain and suffering during vaccination (Table 4) should be used. Considering the efficacy demonstrated by these strategies, there is no justification for neglecting this issue.

The complexity of immunisation schedules continues to grow as new safe and efficacious vaccines become available. While publications on techniques that may facilitate pain management abound, it is uncommon for professionals in Spain to have integrated these procedures to their everyday practice. Our aim was for this document to provide a summary of the available evidence in order to learn which techniques have sufficient scientific support to be recommended. Our set of recommendations is comprised exclusively of recommendations based on clinical trials conducted after the clinical practice guideline by Taddio<sup>5</sup> and the Cochrane systematic reviews<sup>9-14</sup> on these

**Table 4. Summary of interventions recommended for pain management during vaccination, and grading of the recommendation**

	Recommended intervention	Strength of recommendation	Age	Observations
1	Breastfeeding	Strong in favour	Infants	
2	Use of	Strong in favour	Up to 18 months	When breastfeeding is not an option
3	Topical anaesthetics	Strong in favour	All age groups	Additional cost. Requires time to be effective
4	Use less painful brands of the vaccine	Strong in favour		Different brands are not always available
5	Avoid the supine position	Strong in favour	Up to 3 years	
6	Administer quickly without prior aspiration	Strong in favour	All age groups	
7	Administer the most painful vaccine last	Weak in favour	All age groups	
8	Ensure correct technique for intramuscular injection	Consensus of authors	All age groups	
9	If multiple injections are required, administer the vaccines simultaneously	Weak in favour	Infants	Requires more than one health care professional
10	Rub the vaccine between the hands before administration	Consensus of authors	All age groups	
11	Select the appropriate injection site	Weak in favour	All age groups	
12	Select long needles	Weak in favour	All age groups	Delivering vaccine contents to the muscle produces less pain
13	Use distraction techniques, breathing exercises, stories, toys	Strong in favour	2–12 years	Drive recipient's attention to something other than the vaccine
	Play music, headphones not needed	Weak in favour	Adolescents around 14 years	
14	Caress or rub the skin around the injection site before and during vaccine injection	Weak in favour	Children > 4 years	Do not use in younger children, as they may find it uncomfortable. Do not rub after injection, as this may increase reactivity
15	Prepare the vaccine out of sight of the child	Consensus of authors		

subjects, the conclusions of which we had accepted from the outset.

There are procedures that we consider good clinical practice and actually recommend for which there was no supportive evidence at this time, which we consequently presented as based on the authors' consensus, such as warming the vaccine by rubbing it between the hands, having the health provider prepare the vaccine out of sight of the recipient (**recommendation 15**), and ensuring that intramuscular injections are deep enough.

When we had concluded our literature search and the evidence summary, we were pleased to learn

that the World Health Organization had recommended that pain-relief techniques be used whenever vaccines are administered.<sup>48</sup> Recently, A. Taddio has published a new clinical practice guideline<sup>49</sup> with updated information that extends the recommendations to the entire lifespan, as it also applies to adults. As we did in the present work, A. Taddio and her team used the GRADE system to establish their recommendations. We are encouraged by the fact that our review, conducted concurrently and without knowledge of their research, has led to very similar results. The results diverge minimally, for instance, in the recommendation to

administer the most painful vaccine last, which we graded as a weak in favour recommendation and they as a strong in favour recommendation. Taddio's guideline graded the use of distraction interventions as weak in favour, while we graded it as strong in favour. Furthermore, their guideline strongly recommends educating professionals, parents and children older than 3 years on pain management during vaccination. In the section devoted to sweet-tasting solutions, they propose the use of the oral formulation of the rotavirus vaccine as an alternative in children scheduled for rotavirus vaccination.<sup>50</sup>

Our work is not complete with the writing of this article. We must endeavour to convey to paediatricians and nursing professionals that the administration of vaccines with concurrent management (alleviation) of pain and stress constitutes excellent clinical practice. This only takes simple training, achieved just by reading these recommendations,

and generally does not require additional expenditures or time. Furthermore, health providers that implement these measures generally report greater satisfaction, while such an implementation may facilitate an improved adherence to the immunisation schedule.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare in relation to the preparation and publication of this article.

## ABBREVIATIONS

**CAV-AEP:** Advisory Committee on Vaccines of the Asociación Española de Pediatría (Spanish Association of Pediatrics).

## ACKNOWLEDGMENTS

We want to thank Ángel Hernández Merino, for his contributions to the writing of the article, and the CAV-AEP for their decisive support for the project overall.

## REFERENCES

1. Taddio A, Chambers C, Halperin S, Ipp M, Lockett D, Rieder MJ, *et al.* Inadequate pain management during childhood immunization: the nerve of it. *Clin Ther.* 2009;31:5152-67.
2. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:507-20.
3. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, Patten D, Yoxen J, Worley A. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1225-32.
4. Grunau R, Craig KD. Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain.* 1987;28:395-410.
5. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, *et al.* Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guidelines (summary). *CMAJ.* 2010;182:e843-e55.
6. Taddio A, Ilersich AF, Llersich AN, Wells J. From the mouth of babes: getting vaccinated doesn't have to hurt. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25:196-200.
7. Schechter NL, Bernstein BA, Zempsky WT, Bright NS, Willard AK. Educational outreach to reduce immunization pain in office settings. *Pediatrics.* 2010;126:e1514-21.
8. Chan S, Pielak K, McIntyre C, Deeter B, Taddio A. Implementation of a new clinical practice guideline regarding pain management during childhood vaccine injections. *Paediatr Child Health.* 2013;18:367-72.
9. Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, *et al.* Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD006275.
10. Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004950.
11. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD001069.

12. Kassab M, Foster JP, Foureur M, Fowler C. Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008411.
13. Harrison D, Yamada J, Adams-Webber T, Ohlsson A, Beyene J, Stevens B. Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD008408.
14. Uman LS, Birnie KA, Noel M, Parker JA, Chambers CT, McGrath PJ, et al. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD005179.
15. Higgins JPT, Green S (eds.). *Manual Cochrane de Revisión Sistemática de Intervenciones*, versión 5.1.0. In: *Cochrane Iberoamérica* [online] [updated in 2011 March, consulted on 19/11/2015]. Available in [http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf)
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.
17. McNair C, Campbell Yeo M, Johnston C, Taddio A. Nonpharmacological management of pain during common needle puncture procedures in infants: current research evidence and practical considerations. *Clin Perinatol.* 2013;40:493-508.
18. Boroumandfar K, Khodaei F, Abdeyazdan Z, Maroufi M. Comparison of vaccination-related pain in infants who receive vapocoolant spray and breastfeeding during injection. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013; 18:33-7.
19. Modarres M, Jazayeri A, Rahnama P, Montazeri A. Breastfeeding and pain relief in full-term neonates during immunization injections: a clinical randomized trial. *BMC Anesthesiol.* 2013;13:22.
20. Esfahani MS, Sheykhi S, Abdeyazdan Z, Jodakee M, Boroumandfar K. A comparative study on vaccination pain in the methods of massage therapy and mothers' breast feeding during injection of infants referring to Navabsafavi Health Care Center in Isfahan. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2013;18:494-8.
21. Iqbal A, Malik R, Siddique M, Yaqub M, Iqbal T, Farrukh H, et al. Breast feeding of pain relief during Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination in term neonates. *Pakistan J Med Health Sci.* 2014;8:403-6.
22. Gupta NK, Upadhyay A, Agarwal A, Goswami G, Kumar J, Sreenivas V. Randomized controlled trial of topical EMLA and breastfeeding for reducing pain during wDPT vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013;172:1527-33.
23. Rongsen-Chandola T, Strand TA, Goyal N, Flem E, Rathore SS, Arya A, et al. Effect of withholding breastfeeding on the immune response to a live oral rotavirus vaccine in North Indian infants. *Vaccine.* 2014;32:A134-9.
24. Curry DM, Brown C, Wrona S. Effectiveness of oral sucrose for pain management in infants during immunizations. *Pain Manag Nurs.* 2012;13:139-49.
25. Goswami G, Upadhyay A, Gupta NK, Chaudhry R, Chawla D, Sreenivas V. Comparison of analgesic effect of direct breastfeeding, oral 25% dextrose solution and placebo during 1<sup>st</sup> DPT vaccination in healthy term infants: a randomized, placebo controlled trial. *Indian Pediatr.* 2013;50:649-53.
26. Yilmaz G, Caylan N, Oguz M, Karacan CD. Oral sucrose administration to reduce pain response during immunization in 16-19-month infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2014; 173:1527-32.
27. Abuelkheir M, Alsourani D, Al-Eyadhy A, Temsah MH, Meo SA, Alzamil F. EMLA<sup>®</sup> cream: a pain-relieving strategy for childhood vaccination. *J Int Med Res.* 2014;42:329-36.
28. Boivin JM, Poupon-Lemarquis L, Iraqi W, Fay R, Schmitt C, Rossignol P. A multifactorial strategy of pain management is associated with less pain in scheduled vaccination of children. A study realized by family practitioners in 239 children aged 4-12 years old. *Fam Pract.* 2008;25:423-9.
29. Knutsson N, Jansson UB, Alm B. Immediate injection pain in infants aged 18 months during vaccination against measles, mumps and rubella with either Priorix or MMR-II. *Vaccine.* 2006;24:5800-5.
30. Kostandy R, Anderson GC, Good M. Skin-to-skin contact diminishes pain from hepatitis B vaccine injection in healthy full-term neonates. *Neonatal Netw.* 2013;32:274-80.
31. Girish GN, Ravi MD. Vaccination related pain: comparison of two injection techniques. *Indian J Pediatr.* 2014;81:1327-31.
32. Sánchez-Molero Martín MP, del Cerro Gutiérrez AM, Galán Delgado H, Muñoz Camargo JC. Respuesta al



- dolor de lactantes, según el orden de administración de las vacunas. *Rev Enferm.* 2014;37:50-7.
33. Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:469-72.
  34. McGowan A, Cottrell S, Roberts R, Lankshear A. Minimising pain response during routine infant immunization. *Community Pract.* 2013;86:24-8.
  35. Hanson D, Hall W, Mills LL, Au S, Bhagat R, Hernandez M, *et al.* Comparison of distress and pain in infants randomized to groups receiving standard versus multiple immunizations. *Infant Behav Dev.* 2010; 33:289-96.
  36. Schechter N, Zempsky W, Cohen L, McGrath PJ, McMurtry CM, Bright NS. Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations. *Pediatrics.* 2007;119:e1184-98.
  37. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Manual de vacunas online de la AEP: El acto de la vacunación; antes, durante y después. In: CAV-AEP [online] [updated in 2014 november, consulted on 19/11/2015]. Available in <http://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-5>
  38. Chambers CT, Taddio A, Uman LS, McMurtry CM, HELPinKIDS Team. Psychological interventions for reducing pain and distress during routine childhood immunizations: a systematic review. *Clin Ther.* 2009; 31:S77-103.
  39. Harrington JW, Logan S, Harwell C, Gardner J, Swingle J, McGuire E, *et al.* Effective analgesia using physical interventions for infant immunizations. *Pediatrics.* 2012;129:815-22.
  40. Beran TN, Ramirez-Serrano A, Vanderkooi OG, Kuhn S. Reducing children's pain and distress towards flu vaccinations: a novel and effective application of humanoid robotics. *Vaccine.* 2013;31:2772-7.
  41. Shahid R, Benedict C, Mishra S, Mulye M, Guo R. Using iPads for distraction to reduce pain during immunizations. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54:145-8.
  42. Gray L, Garza E, Zageris D, Heilman KJ, Porges SW. Sucrose and warmth for analgesia in healthy newborns: an RCT. *Pediatrics.* 2015;135:e607-14.
  43. Hillgrove-Stuart J, Pillai Riddell R, Horton R, Greenberg S. Toy-mediated distraction: clarifying the role of agent of distraction and preneedle distress in toddlers. *Pain Res Manag.* 2013;18:197-202.
  44. Kristjánsdóttir O, Kristjánsdóttir G. Randomized clinical trial of musical distraction with and without headphones for adolescents' immunization pain. *Scand J Caring Sci.* 2011;25:19-26.
  45. Taddio A, Ho T, Vyas C, Thivakaran S, Jamal A, Ilersich AF, *et al.* A randomized controlled trial of clinician-led tactile stimulation to reduce pain during vaccination in infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53:639-44.
  46. Hogan ME, Probst J, Wong K, Riddell RP, Katz J, Taddio A. A randomized-controlled trial of parent-led tactile stimulation to reduce pain during infant immunization injections. *Clin J Pain.* 2014;30:259-65.
  47. Nakashima Y, Harada M, Okayama M, Kajii E. Analgesia for pain during subcutaneous injection: effectiveness of manual pressure application before injection. *Int J Gen Med.* 2013;6:817-20.
  48. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2015: conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:261-78.
  49. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, *et al.* Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015; 187:975-82.
  50. Taddio A, Flanders D, Weinberg E, Lamba S, Vyas C, Ilersich AF, *et al.* A randomized trial of rotavirus vaccine versus sucrose solution for vaccine injection pain. *Vaccine.* 2015;33:2939-43.