

Incorporación a nivel nacional de tecnología no invasiva para valoración del dolor y/o discomfort neonatal

Incorporation of non-invasive technology for the assessment of neonatal pain and/or discomfort at national level

Incorporaçãõ a nível nacional de tecnologia não invasiva para avaliação da dor e/ou desconforto neonatal

Sofía Mederos¹, Lucía Vaamonde², Cecilia Fernández³, Natalie González³, Pilar Abella⁴, Martín Badía⁴, Tamara Cabral⁴, Lucía Farías⁴, Lucas Da Luz¹, Anna Favale¹, Paula Jaureguy¹, Victoria Mena¹, Esteban Ricca¹, Fernanda Blasina⁵

Resumen

Introducción: la exposición a estímulos dolorosos y estrés en la etapa neonatal, sin un correcto tratamiento, tiene consecuencias a corto y largo plazo. El diagnóstico adecuado es un desafío, ya que las escalas clínicas son subjetivas y se requieren herramientas de detección con mejor objetividad y capacidad de interpretación del discomfort/dolor neonatal. Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) es una tecnología no invasiva de monitorización continua del dolor en neonatos, desarrollada recientemente dada la dificultad de objetivar el dolor mediante los métodos convencionales en la práctica clínica. Esta tecnología se basa en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC), lo que permite aproximarse a la actividad del sistema parasimpático.

Objetivos: el objetivo de esta investigación fue valorar el discomfort en un modelo de cerdo recién nacido (RN) y en humanos neonatos expuestos a maniobras nociceptivas con la utilización de tecnología no invasiva (NIPE), en la maternidad del Hospital Universitario.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional, longitudinal, en seis cerdos RN, anestesiados, monitorizados hemodinámicamente y sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor (toracotomía lateral izquierda con abordaje cardíaco, pericardiostomía y acceso vascular pulmonar transventricular derecho) y 12 procedimientos mínimamente invasivos de la práctica clínica habitual, como vacunación BCG, hemoglucotest y pesquiza, que generan un estímulo nociceptivo en ocho RN de término sanos. Se incluyeron RN sanos de término (EG entre 37-41 semanas más seis días) internados en el alojamiento conjunto madre-hijo, se excluyeron de la muestra los RN que presentaron alguna patología y aquellos cuyos padres no aceptaron la participación en el estudio.

Resultados: se comparó la variabilidad de la FC mediante detección automatizada (NIPE™) para estimación objetiva del dolor/discomfort. Se comparó en la clínica con una escala validada y ampliamente utilizada en neonatos: Premature Infant Pain Profile (PIPP). Para valorar la asociación entre variables NIPE™ y FC se utilizaron correlación de Spearman, el test de Kruskal-Wallis o test de chi

1. Estudiante. Metodología Científica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Unidad Académica de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Asist. Unidad Académica de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Asist. Honorario. Unidad Académica de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Unidad Académica de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

Unidad Académica de Neonatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

cuadrado con corrección de Fisher, según correspondiera. Se encontró una correlación negativa entre FC y NIPE™ tanto para el grupo de neonatos humanos ($r=-1$; $p=0,008$) como para el modelo animal ($r=-0,6$; $p=0,0004$). No se encontró asociación significativa entre NIPE™ y la escala PIPP. La variación entre valores de NIPE™ pre y postestímulo en RN humanos fue significativa ($p=0,008$).

Conclusiones: determinamos que en ambos escenarios explorados los valores de NIPE™ descienden ante estímulos nociceptivos y los cambios en la FC se relacionan con sus valores, independientemente de la especie o la agresividad de la maniobra. Este trabajo es el primero a nivel nacional incorporando el uso de esta tecnología, creemos que tendrá impacto en la forma de evaluar y abordar el dolor por parte de los equipos asistenciales y de experimentación.

Palabras clave:

Dolor

Recién Nacido

Nocicepción

Summary

Introduction: exposure to painful stimuli and stress in the neonatal stage, without correct treatment, has short and long-term consequences. Proper diagnosis is a challenge since clinical scales are subjective, and we require more objective screening tools and a better ability to interpret neonatal discomfort/pain. Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) is a non-invasive technology for continuous pain monitoring in neonates, recently developed given the difficulty to objectify pain using conventional methods in clinical practice. This technology is based on the analysis of heart rate variability (HR), which allows us to approximate the activity of the parasympathetic system.

Objectives: the objective of this research was to assess discomfort in a newborn pig model (NB) and in human neonates exposed to nociceptive maneuvers with the use of non-invasive technology (NIPE), in the maternity ward of the University Hospital.

Material and methods: an observational, longitudinal study was carried out in 6 NB pigs, anesthetized, hemodynamically monitored and subjected to a major surgical procedure (left lateral thoracotomy with cardiac approach, pericardiostomy and right trans ventricular pulmonary vascular access) and 12 minimally invasive procedures, from clinical practice. routine such as BCG vaccination, hemoglucotest and screening, which generate a nociceptive stimulus in 8 healthy term newborns. Healthy term newborns (GA between 37-41 weeks plus 6 days) admitted to the mother-child joint accommodation were included, We excluded those NB patients who presented some pathology or whose parents did not accept participation in the study.

Results: HR variability was compared using automated detection (NIPE™) for objective estimation of pain/discomfort. It was compared in the clinic with a validated and widely used scale in neonates: Premature Infant Pain Profile (PIPP). We used the Spearman's correlation, the Kruskal-Wallis test or the Chi square test with Fisher's correction to assess the association between NIPE™ variables and HR, as needed. A negative correlation was found between HR and NIPE™ for both the group of neonates. humans ($r=-1$; $p=0.008$) and for the animal model ($r=-0.6$; $p=0.0004$). No significant association was found between NIPE™ and the PIPP scale. The variation between pre- and post-stimulus NIPE™ values in human NBs was significant ($p=0.008$).

Conclusions: we conclude that in both scenarios explored, NIPE™ values decrease when faced with nociceptive stimuli and changes in HR are related to its values, regardless of the species or the aggressiveness of the maneuver. This paper is the first at a national level to incorporate the use of this technology, we believe it will have an impact on the way pain is assessed and addressed by healthcare and experimental teams.

Key words:

Pain

Newborn

Nociception

Resumo

Introdução: a exposição a estímulos dolorosos e ao estresse na fase neonatal, sem tratamento correto, traz consequências a curto e longo prazo. O diagnóstico adequado é um desafio, uma vez que as escalas clínicas são subjetivas e são necessárias ferramentas de triagem com melhor objetividade e capacidade de interpretar o desconforto/dor neonatal. A Avaliação Parassimpática do Recém-Nascido (NIPE™) é uma tecnologia não invasiva para monitoramento contínuo da dor em neonatos, desenvolvida recentemente devido à dificuldade de objetivar a dor usando métodos convencionais na prática clínica. Esta tecnologia baseia-se na análise da variabilidade da frequência cardíaca (FC), o que nos permite aproximar a atividade do sistema parassimpático.

Objetivos: o objetivo desta pesquisa foi avaliar o desconforto em recém-nascido modelo suíno (RN) e em neonatos humanos expostos a manobras nociceptivas com uso de tecnologia não invasiva (NIPE), na maternidade do Hospital Universitário.

Material e métodos: foi realizado um estudo observacional, longitudinal, em 6 suínos RN, anestesiados, monitorados hemodinamicamente e submetidos a um procedimento cirúrgico de grande porte (toracotomia lateral esquerda com abordagem cardíaca, pericardiostomia e acesso vascular pulmonar transventricular direito) e 12 procedimentos minimamente invasivos, da prática clínica. rotina como vacinação BCG, hemoglicoteste e triagem, que geram estímulo nociceptivo em 8 recém-nascidos a termo saudáveis. Foram incluídos recém-nascidos a termo saudáveis (IG entre 37-41 semanas mais 6 dias) internados no alojamento conjunto mãe-filho, foram excluídos do A amostra incluiu RNs que apresentavam alguma patologia e aqueles cujos pais não aceitaram a participação no estudo.

Resultados: a variabilidade da FC foi comparada por meio de detecção automatizada (NIPE™) para estimativa objetiva de dor/desconforto. Foi comparado na clínica com uma escala

validada e amplamente utilizada em neonatos: Premature Infant Pain Profile (PIPP). Para avaliar a associação entre as variáveis do NIPE™ e a FC, utilizou-se a correlação de Spearman, o teste de Kruskal-Wallis ou o teste Qui-quadrado com correção de Fisher, conforme apropriado. Foi encontrada correlação negativa entre a FC e o NIPE™ para ambos os grupos de neonatos. ($r=-1$; $p=0,008$) e para o modelo animal ($r=-0,6$; $p=0,0004$). Não foi encontrada associação significativa entre o NIPE™ e a escala PIPP. A variação entre os valores de NIPE™ pré e pós-estímulo em RN humanos foi significativa ($p=0,008$).

Conclusões: concluímos que em ambos os cenários explorados, os valores do NIPE™ diminuem diante de estímulos nociceptivos e as alterações na FC estão relacionadas aos seus valores, independente da espécie ou da agressividade da manobra. Este trabalho é o primeiro a nível nacional a incorporar a utilização desta tecnologia, acreditamos que terá impacto na forma como a dor é avaliada e abordada pelas equipas de saúde e experimentais.

Palavras chave:

Dor
Recém-Nascido
Nocicepção

Introducción

El dolor repercute negativamente en la fisiología del neonato generando diversas consecuencias: elevación de las concentraciones de cortisol, catecolaminas y lactato, hipertensión arterial, taquicardia, inestabilidad respiratoria, alteración de la glucosa, variaciones en el flujo sanguíneo cerebral, entre otros. A raíz de lo mencionado hay una afectación de los órganos que se encuentran en desarrollo, en especial el cerebro⁽¹⁾.

Cambios en el paradigma del dolor en neonatos a través del tiempo

The International Association for the Study of Pain (IASP) definió en 1979 el dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño”, tal definición sigue estando vigente y es utilizada en la actualidad⁽²⁾.

La evaluación del dolor en neonatos es una tarea

difícil para los profesionales de la salud, ya que estos son incapaces de manifestarlo de manera verbal, generando que su cuantificación se base en una valoración subjetiva por el personal de salud mediante el uso de las diferentes escalas de dolor. Es por ello que la evaluación y manejo del dolor en neonatología se ha convertido en uno de los objetivos más importantes en el presente siglo⁽³⁾.

Han sido demostrados los efectos a largo plazo del dolor agudo debido a repetidas punciones de aguja durante el período neonatal en estudios de un modelo de rata, produciendo un descenso en el umbral del dolor y posteriores cambios comportamentales⁽⁴⁾. Además, estudios realizados en neonatos humanos de bajo peso sugieren que la exposición temprana a estímulos nociceptivos afecta el desarrollo y que la reactividad al dolor disminuye con respecto a los recién nacidos (RN) sanos⁽⁵⁾. El dolor genera alteraciones en la estructura y en la conectividad cerebral, teniendo consecuencias en el estado de ánimo del individuo⁽⁶⁾. El estrés y la disminución de la actividad parasimpática vinculados al dolor se asocian a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades tanto metabólicas como cardiovasculares⁽⁷⁾.

Los estudios actuales han demostrado que los RN pueden experimentar hipersensibilidad al dolor por la inmadurez del sistema nervioso, ya que la mielinización está en desarrollo y la transmisión sináptica es más lenta⁽⁸⁾. Esto genera que las respuestas del RN sean inespecíficas contribuyendo a aumentar la dificultad a la hora de evaluar el dolor con las escalas clínicas convencionales, por lo que un adecuado manejo del mismo es vital para el desarrollo óptimo del RN⁽¹⁾.

Maniobras nociceptivas en la práctica clínica

Los RN son expuestos a diferentes intervenciones nociceptivas de rutina a lo largo de la estancia hospitalaria, las mismas generan disconfort y dolor, lo que podría afectar su posterior desarrollo⁽⁹⁾.

La vacuna bacilo de Calmette-Guérin (BCG) previene las formas graves de la tuberculosis infantil, especialmente enfermedad miliar, meningitis y la enfermedad diseminada en lactantes y niños pequeños. Se inyecta una dosis de 0,1 ml de BCG por vía intradérmica en la región subdeltoidea del brazo derecho en todos los RN mayores a 1.500 g al nacimiento, sin contraindicaciones específicas⁽¹⁰⁾.

Otra maniobra nociceptiva realizada es la pesquisa neonatal, que sirve como herramienta para la detección temprana de enfermedades congénitas. El diagnóstico precoz de las mismas mejora el pronóstico del niño afectado. Está indicada en todos los RN del país. Se realiza mediante punción con lanceta en el talón,

luego de las 40 horas de vida y antes del alta de la maternidad⁽¹¹⁾.

La medición de glucosa en sangre capilar por punción periférica a través de un glucómetro (hemogluco-test-HGT) es útil como método de tamizaje en ciertas poblaciones de riesgo. Se recomienda su realización en hijos de madres diabéticas, en RN grandes y en pequeños para la edad gestacional, prematuros y asfícticos⁽¹²⁾.

Evaluación del dolor

Para lograr tratar el dolor es necesario detectarlo y cuantificarlo adecuadamente.

Una de las escalas clínicas más utilizadas y mejor validada para medir el dolor agudo en el RN, prematuros o términos, es la escala *Premature Infant Pain Profile* (PIPP)⁽¹⁾ (Figura 1).

La PIPP toma en cuenta los siguientes parámetros:

- Edad gestacional (EG)
- Comportamiento (despierto-dormido, activo-quieto, ojos abiertos-cerrados, movimientos faciales)
- Frecuencia cardíaca (FC)
- Saturación de oxígeno (SatO₂)
- Entrecejo fruncido
- Ojos apretados
- Surco nasolabial

Cada parámetro se puntúa de 0 a 3⁽¹³⁾. La sumatoria de estos constituye el grado de dolor. Un valor menor o igual a 6 indica que no presenta dolor o que este es mínimo, valores entre 6 - 12 indican dolor moderado y valores mayores o igual a 12 indican dolor moderado o intenso^(14,15).

Dado que la PIPP es una escala subjetiva, presentando variaciones interobservador, es necesario implementar un método objetivo para evaluar el disconfort. En este sentido, *Newborn Infant Parasympathetic Evaluation* (NIPETTM) es una tecnología no invasiva de monitorización continua del dolor en neonatos, desarrollada recientemente dada la dificultad de objetivar los fenómenos nociceptivos mediante los métodos convencionales en la práctica clínica. Esta tecnología es una adaptación de su homólogo en adultos *Analgesia Nociception Index* (ANI), de la cual se tiene mayor experiencia y ha sido eficaz en el manejo intraoperatorio de la analgesia⁽¹⁶⁾. El NIPETTM fue creado con el fin de evaluar el equilibrio del tono simpático/parasimpático en RN y lactantes de hasta dos años de edad. Mediante el análisis de la variabilidad de la FC, permite aproximarse a la actividad del sistema parasimpático⁽¹⁷⁾.

El NIPETTM utiliza una escala de 0 a 100. Estudios anteriores han demostrado que valores menores a 50 indican disconfort⁽¹⁸⁾.

diciones experimentales de cuidado crítico expuestos a estímulos nociceptivos severos y en neonatos de término sanos que en el contexto de su asistencia regular, son expuestos a estímulos nociceptivos leves-moderados.

Objetivos

Objetivo general

Valorar el disconfort en un modelo de cerdo RN y en humanos neonatos expuestos a maniobras nociceptivas con la utilización de tecnología no invasiva de evaluación de la variabilidad de la FC.

Objetivos específicos

- Evaluar la variabilidad de la FC medida con un método no invasivo en un modelo animal de cerdo RN durante estímulos nociceptivos.
- Evaluar la variabilidad de la FC medida con un método no invasivo en humanos neonatos durante estímulos nociceptivos.
- Comparar la variabilidad de la FC con una escala clínica validada en humanos expuestos a maniobras que generan disconfort.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal. La investigación se basó en el análisis de la variabilidad de la FC medida con detección automatizada (NIPE™) frente a estímulos nociceptivos en neonatos de término y en un modelo experimental de cerdo RN, en el período comprendido entre agosto y octubre de 2022.

Estudio experimental - RN cerdos

Este estudio fue realizado de acuerdo con el cuidado ético animal regulado por el Comité Honorario de Experimentación Animal (CHEA) de la Universidad de la República y fue aprobado por el Consejo de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay, con la resolución número N° 070151-000015-22.

En el marco de una línea de investigación se utilizaron seis cerdos RN (*Sus scrofa domestica*) obtenidos de un criadero local, con menos de 48 horas de vida.

Se realizó inducción anestésica con ketamina 30 mg/kg intramuscular (im). Se procedió a la obtención de un acceso venoso central mediante catéter umbilical y se administró infusión continua de ketamina, midazolam y fentanilo (MKF) para el mantenimiento de anestesia intravenosa total con inducción de coma profundo. Se realizó monitorización continua de SatO₂ por oximetría de pulso, registro electrocardio-

gráfico y de la FC a través de monitor The General Electric Datex Ohmeda® y la variabilidad de la FC por medio del monitor NIPE™ Monitor v1. A continuación, se procedió a realizar intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Se colocó termómetro esofágico para medición continua de temperatura central para mantenimiento de la temperatura fisiológica del cerdo (38,5 - 39,5 °C). Se introdujo un catéter en la arteria umbilical para registro de presión arterial sistémica invasiva y extracción de muestras sanguíneas para monitorización gasométrica. Se administró antibioprofilaxis iv: 100 mg/kg de cefradina y 4,5 mg/kg de gentamicina.

Una vez alcanzada la estabilización hemodinámica, respiratoria, térmica y ventilatoria, se procedió a la obtención de datos basales. Se realizó una toracotomía para colocar un catéter 18G en arteria pulmonar a través de la punción directa del ventrículo derecho, con el objetivo de lograr la monitorización continua de la presión pulmonar. Se registraron todas las variables antes mencionadas previas a la toracotomía y al momento de la misma. La toracotomía es un procedimiento quirúrgico de duración aproximada de entre 30 a 40 minutos. Con el fin de facilitar el análisis de datos del iNIPE™, se seleccionó como tiempo basal el valor correspondiente a 5 minutos previos al estímulo (T01-T05), del cual se realizó posteriormente un promedio al momento de inicio del estímulo quirúrgico (T1) y cada 1 minuto posterior al mismo (T2, T3...Tn) hasta la finalización de la maniobra.

RN humanos

Se realizó en el sector de alojamiento conjunto madre-hijo en una maternidad pública, habiendo sido este estudio aprobado por el Comité de Ética del hospital correspondiente, con la resolución N° 7192042. Se incluyeron ocho RN sanos de término (EG entre 37-41 semanas + 6 días) internados en el alojamiento conjunto madre-hijo. Se registraron aquellos procedimientos de la práctica clínica habitual que generan un estímulo nociceptivo, tales como: vacuna BCG, HGT y pesquiza neonatal. Se excluyeron de la muestra los RN que presentaron alguna patología y aquellos cuyos padres no aceptaron la participación en el estudio. Los registros se llevaron a cabo en condiciones basales: ambiente térmico neutro, RN acostado en su cuna, vestido, no alimentándose. Se realizó monitorización continua de SatO₂ por oximetría de pulso, registro electrocardiográfico y de la FC a través de monitor General Electric Datex Ohmeda® y la variabilidad de la FC por medio del monitor NIPE™ Monitor v1.

Con el fin de facilitar el análisis de datos del iNIPE™, se seleccionó como tiempo basal el promedio

de los 5 minutos previos al estímulo (T0). El siguiente tiempo se registró al minuto de iniciado el estímulo (T1) y cada 1 minuto posterior hasta el minuto 5 (T5). Durante todo el registro también fue evaluada la escala PIPP.

Análisis estadístico

Se testeó la normalidad de los datos mediante la prueba de D'Agostino-Pearson, y se definieron los test paramétricos y no paramétricos a aplicar, según cada variable. Para estudiar la correlación entre los valores de iNIPE™ con la FC se utilizó el coeficiente de Spearman.

Para la comparación de las medias de los valores de iNIPE™ preestímulo y posestímulo en neonatos se utilizó un test no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Para estudiar la asociación entre score PIPP y los valores de iNIPE™ se decidió tomar ambas variables como cualitativas nominales a dos clases, siendo las mismas: PIPP leve, PIPP moderada-severa / iNIPE™ <50, iNIPE™ ≥ 50. Posteriormente, se estudió la asociación mediante un test exacto de Fisher. Para estudiar la variación con respecto al valor basal de iNIPE™ y FC a lo largo del tiempo se empleó el test de Kruskal-Wallis. Se tomó un valor $p < 0,05$ como significativo en todos los casos.

Para todos los análisis estadísticos y gráficos se utilizó el programa GraphPad Prism Versión 9.5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA) y hoja de cálculo

de Google para la normalización de los datos.

Resultados

Se trabajó en dos escenarios para la evaluación del desempeño del equipo NIPE™ para la valoración de la respuesta ante el dolor, observándose, en ambos, cambios del índice ante los estímulos dolorosos, sobre todo en relación con las modificaciones de la FC. A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos en el trabajo experimental con cerdos RN y en la clínica evaluando a neonatos de término sanos.

Modelo experimental - RN cerdos

Se registraron seis procedimientos quirúrgicos de toracotomía en seis cerdos RN con un peso medio de 1740 ± 329 g.

Se evaluaron las variaciones de los valores medios de iNIPE™ y de los valores medios de FC en función del porcentaje de tiempo transcurrido de los procedimientos (Figura 2), mediante normalización de los datos. A lo largo del procedimiento se observó una tendencia al descenso para los valores de iNIPE™ y un aumento en la FC con respecto al basal. A la mitad del procedimiento se evidenció un descenso de iNIPE™ de 15%, no significativo ($p=0,125$), lo que se corresponde con un aumento de la FC de 10,2% respecto al basal. Al final del procedimiento se observó la máxima variación de FC, siendo de 11,7%, mientras que el iNIPE™ mostró una tendencia a retornar a los valores basales.

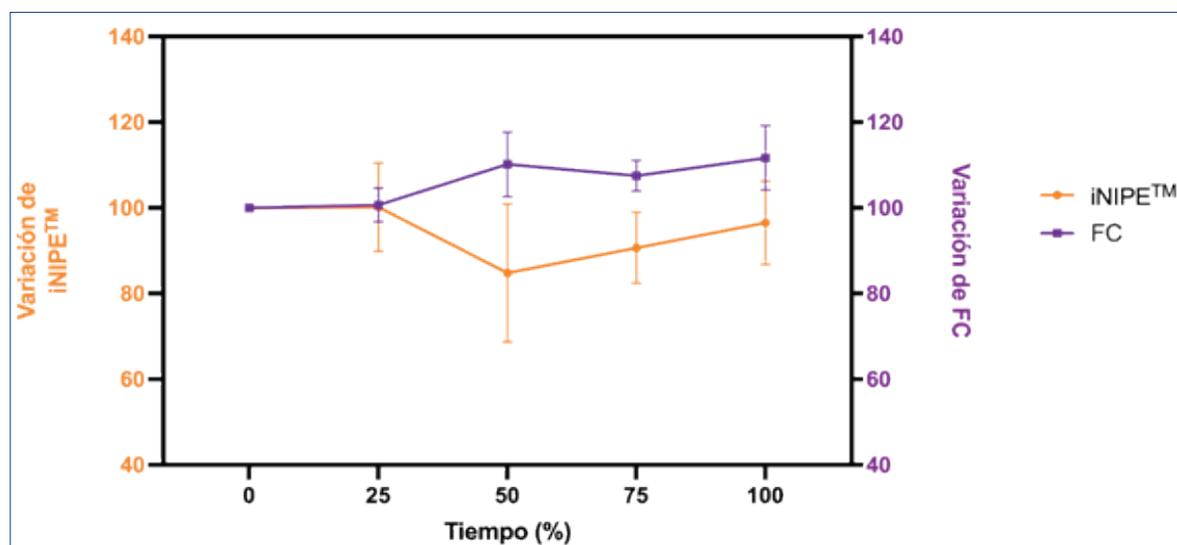


Figura 2. Valores de iNIPE™ y FC normalizados en función del tiempo.

La FC promedio correspondiente a 100% fue 132 cpm y su desvío estándar 19 cpm, el valor NIPE™ instantáneo promedio correspondiente a 100% fue de 69 y su desvío estándar 15,0. El tiempo corresponde al porcentaje del total registrado.

La figura 3 corresponde a la correlación de Spearman entre las variables $iNIPE^{TM}$ y FC, la misma muestra una correlación negativa moderada que es estadísticamente significativa ($p=0,0004$) con un coeficiente $r = -0,60$.

RN humanos

Se registraron 12 maniobras en ocho RN. Las características perinatales de la muestra estudiada y de las maniobras llevadas a cabo se resumen en la tabla 1.

Como se muestra en la figura 3, se observó un aumento de la FC tras el inicio del estímulo y a los 4 minutos, y posteriormente una caída de ésta con retorno a los valores basales en este período. En el caso del $iNIPE^{TM}$, los valores disminuyeron a partir del momento del estímulo y aumentaron alcanzando los niveles basales a los 4 minutos. Se observó un comportamiento en espejo de ambas variables (Figura 4). En la tabla 2 se observan las medias de los valores de $iNIPE^{TM}$ y FC en los diferentes tiempos: basal (pre-estímulo) y T1, T2, T3, T4 y T5 (posestímulo en los minutos 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente).

Con respecto a los valores de FC e $iNIPE^{TM}$, se observó una correlación negativa estadísticamente significativa ($p=0,003$), con un coeficiente $r = -1$ (Figura 5).

En la figura 2 se presentan dos gráficos que muestran el comportamiento del $iNIPE^{TM}$ para el total de los registros. Se observó un descenso en todos los casos luego de la aplicación del estímulo doloroso, siendo estadísticamente significativo ($p=0,008$), tal como se muestra en la figura 6. Se puede observar que los individuos presentan valores basales medios por encima de 50 preestímulo, con un descenso que fue significativo y descendió a valores medios inferiores a 50. En la figura 6 se grafica la evolución de cada individuo ante la maniobra de vacunación BCG, observándose variabilidad en la respuesta posestímulo de los valores de $iNIPE^{TM}$ en el tiempo. Se calculó que el mínimo valor medio del $iNIPE^{TM}$ se alcanzó en el minuto 2,5 ($\pm 1,5$) posestímulo.

En cuanto al análisis de asociación de las escalas subjetivas (score PIPP) y los valores de $iNIPE^{TM}$, no se encontró la existencia de asociación significativa ($p > 0,99$).

Discusión

Este estudio se llevó a cabo para valorar la utilidad del $NIPE^{TM}$ como herramienta no invasiva para la monitorización continua del dolor, estrés o disconfort, a través de un modelo de cerdo RN y un escenario clínico de niños RN de término, expuestos a maniobras nociceptivas durante su asistencia. El procedimiento permitió comparar la utilidad del $iNIPE^{TM}$ en dife-

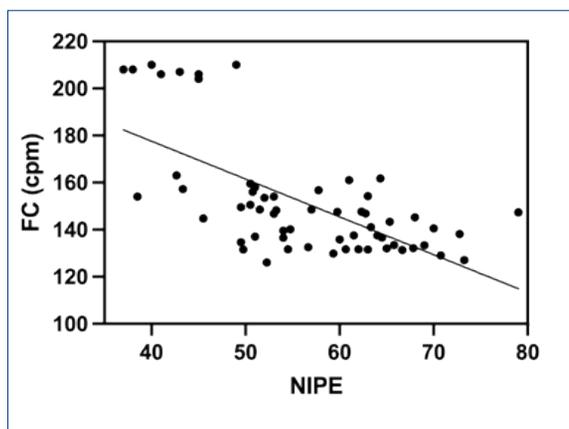


Figura 3. Correlación FC/ $iNIPE^{TM}$.

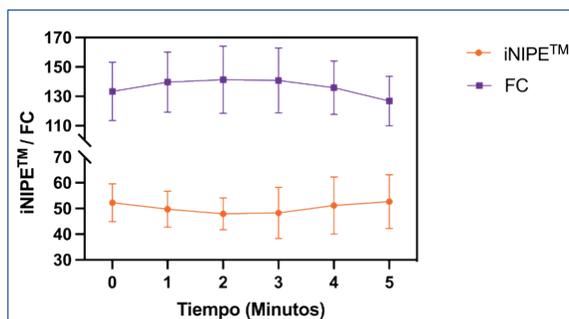


Figura 4. Se grafica $iNIPE^{TM}$ y FC en función del tiempo a partir del estímulo nociceptivo en RN humanos.

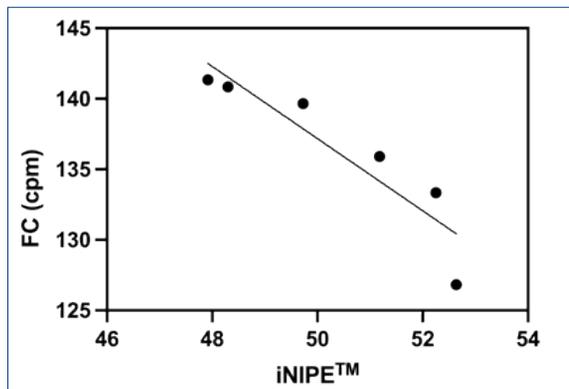


Figura 5. Variación de la FC en función de los registros de $iNIPE^{TM}$.

rentes escenarios, como son la inducción anestésica profunda y la situación de vigilia, lo que refuerza lo señalado por otros estudios.

El modelo de cerdo RN constituye una situación controlada, bajo un plano de anestesia general y expuesto a una maniobra quirúrgica mayor, que se asume como un estímulo de máxima nocicepción. En este

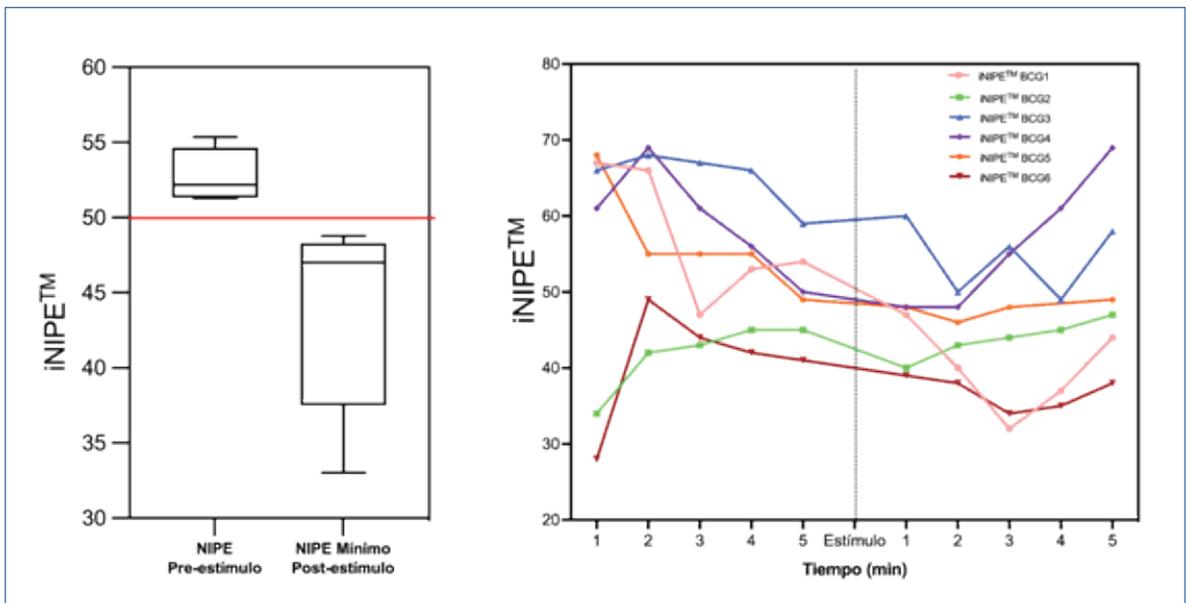


Figura 6. Gráfico Box and Plot que muestra el promedio de los valores de iNIPE™ preestímulo y de los valores mínimos posestímulo. B: valores de iNIPE™ para cada individuo durante el estímulo BCG en función del tiempo.

Tabla 1. Características perinatales de la muestra estudiada.	
Sexo (frecuencia relativa)	Masculino: 0,62 Femenino: 0,38
	Media ± DE
Edad gestacional (semanas)	38 ± 1
Peso al nacer (g)	2771 ± 501
Horas de vida al momento del estímulo	26 ± 16
Maniobras (n = 12)	BCG: 6
	HGT: 3
	PESQUISA: 3

Tabla 2. Valores medios de iNIPE™ y de FC.		
Valores medios de iNIPE™ y de FC		
	iNIPE™	FC (cpm)
Basal	52 ± 8	133 ± 20
T1	50 ± 7	140 ± 20
T2	48 ± 6	141 ± 23
T3	48 ± 10	141 ± 22
T4	51 ± 11	136 ± 18
T5	53 ± 10	127 ± 17

contexto, el iNIPE™ no mostró disminución de su valor concordante con la magnitud del estímulo, tampoco se observó una variación significativa de la FC, si bien se demostró la correlación negativa de estos parámetros. Esto podría deberse a que los animales se encontraban bajo un adecuado plano de sedoanalgesia durante el procedimiento, como lo muestran otros estudios.

Si bien se ha visto en otros trabajos que la SatO_2 es un parámetro que refleja variaciones en el confort del paciente, en este modelo se mantuvo estable durante todo el procedimiento quirúrgico, siendo además una variable controlada a través de los ajustes ventilatorios.

Este modelo contribuye con la curva de aprendizaje del equipo de salud en el uso del NIPE™ en una situación de coma profundo. Además, agrega un alto valor traslacional dada la homología fisiológica con el ser humano, por lo que los resultados obtenidos en este estudio son de utilidad para la práctica clínica en el cuidado de los RN, tanto en la valoración del disconfort como para valorar el nivel de sedoanalgesia.

En cuanto a los resultados obtenidos en neonatos humanos, destacamos que este trabajo aporta potencial información sobre la respuesta a estímulos nociceptivos en RN de término sanos. El NIPE™ demostró ser de utilidad como herramienta objetiva en la medición de disconfort en esta población, lo cual resulta atractivo, ya que las escalas subjetivas utilizadas en la práctica clínica muestran diferencias interobservador.

En nuestro estudio no se pudo evidenciar asociación entre la escala clínica PIPP y el iNIPE™ (si bien esto podría estar influenciado por la limitante del tamaño muestral), lo que apoya la idea de que sería necesario el uso de este tipo de herramientas objetivas para mejorar la atención de los neonatos. Esto toma relevancia dado que el dolor tiene efecto a corto y largo plazo en el desarrollo de los RN.

En los resultados obtenidos se encontró variabilidad en la respuesta interindividual de los niños, lo que es esperable en la arena clínica y dado que el dolor es un proceso fisiológico complejo, donde cada uno presenta diferentes umbrales, determinados por la maduración neurológica y los estímulos percibidos. Esto se pudo evidenciar en el procedimiento de vacunación de BCG, donde al final de la medición encontramos diferencias en el valor de iNIPE™ en cada individuo, si bien en todos se observa una tendencia a la recuperación del valor basal, un individuo lo alcanza de manera más rápida. En este grupo de estudio se evidenció una ventana de $2,5 \pm 1,5$ minutos de respuesta en el descenso del iNIPE™, lo cual valida los valores especificados en el manual del fabricante.

Las limitantes en el uso de esta nueva tecnología se asociaron a dificultad en la obtención de registro electrocardiográfico de buena calidad vinculado a los electrodos, la luz, los movimientos, y la interferencia generada por otros equipos y materiales metálicos quirúrgicos en el caso del modelo animal. Por otro lado, este equipo, de reciente adquisición en nuestro medio, conllevó un proceso de aprendizaje que condicionó un tamaño muestral mayor como lo planificado en el cronograma de trabajo.

Conclusiones y perspectivas

A través de este estudio podemos concluir que los valores de iNIPE™ descienden ante estímulos nociceptivos. Los cambios en la FC se relacionan con los valores de iNIPE™, sin distinguir entre especies ni agresividad del estímulo. Se requiere un mayor número de estudios para confirmar la utilidad de NIPE™ en diferentes entornos clínicos y para valorar su asociación con escalas clínicas de valoración subjetiva.

Este trabajo avanza en el conocimiento de la respuesta a estímulos nociceptivos en mamíferos RN, ya que se aplica en un modelo animal de alto valor traslacional, así como en RN humanos. Se estima que podría tener un impacto a nivel nacional y en la forma en que los equipos asistenciales abordan el tratamiento del dolor y el disconfort. Es una herramienta novedosa y aún no explorada en nuestro medio, lo cual puede impactar positivamente en la calidad de la asistencia. Contar con herramientas confiables y objetivas de eva-

luación del disconfort, de fácil uso e interpretación por todo el equipo asistencial, contribuye a mejorar el cuidado de los neonatos durante la estancia hospitalaria, recordando que la exposición a estímulos dolorosos repetidos durante la internación genera consecuencias nocivas a corto y largo plazo. (Anexo)

Referencias bibliográficas

1. Fleishman R, Mayock D. Neonatal pain and stress: assessment and management. En: Christine A, Gleason CS, Juul SE, eds. *Avery's diseases of the newborn*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier, 2018:432-45.
2. International Association for the Study of Pain. IASP Announces revised definition of pain. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>. [Consulta: 14 noviembre 2022].
3. Hall R, Anand K. Pain management in newborns. *Clin Perinatol* 2014; 41(4):895-924. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.010.
4. Anand K, Coskun V, Thirivikraman K, Nemeroff C, Plotsky P. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav* 1999; 66(4):627-37. doi: 10.1016/s0031-9384(98)00338-2.
5. Grunau R, Oberlander T, Whitfield M, Fitzgerald C, Lee S. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. *Pediatrics* 2001; 107(1):105-12. doi: 10.1542/peds.107.1.105.
6. Walker S. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24(4):101005. doi: 10.1016/j.siny.2019.04.005.
7. De Jonckheere J, Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? *J Clin Monit Comput* 2019; 33(5):747-8. doi: 10.1007/s10877-019-00276-1.
8. Perry M, Tan Z, Chen J, Weidig T, Xu W, Cong X. Neonatal pain: perceptions and current practice. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2018; 30(4):549-61. doi: 10.1016/j.cnc.2018.07.013.
9. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008; 300(1):60-70. doi: 10.1001/jama.300.1.60.
10. Comisión honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes. Vacuna Bacilo Calmette Guérin (BCG). Disponible en: <https://chlaep.org.uy/>. [Consulta: 2023].
11. Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, Machado M, Queijo C, Garlo P, et al. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Montevideo: BPS, 2010. Disponible en: <https://www.bps.gub.uy/bps/file/6484/1/pesquisa-neonatal.pdf>. [Consulta: 2023].
12. Repetto M, Eyheralde C, Moraes M, Borbonet D. Hipoglucemia en el recién nacido de riesgo, guías clínicas de diagnóstico e intervención 2017. *Arch Pediatr Urug* 2017; 88(6):341-4. doi: 10.31134/ap.88.6.7.
13. Stevens B, 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. doi: 10.1097/AJP.0b013e3182906aed.
14. Vidal M, Calderón E, Martínez E, González A, Torres L. Dolor en neonatos. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12(2):98-111. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000200006. [Consulta: 14 noviembre 2022].

15. Porras L. Evaluación del dolor en el RN: escalas de valoración. Disponible en: <https://campusvygon.com/escalas-dolor-rn/>. [Consulta: 14 noviembre 2022].
16. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt H, Saugel B, Bremer K, Reuter D, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: a clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology* 2017; 127(2):272-83. doi: 10.1097/ALN.0000000000001670.
17. Walas W, Latka-Grot J, Maroszyńska I, Malinowska E, Rutkowska M, Piotrowski A, et al. Newborn infant parasympathetic evaluation index for the assessment of procedural pain in nonanesthetized infants: a multicenter pilot study. *Am J Perinatol* 2021; 38(S 01):e224-e230. doi: 10.1055/s-0040-1709458.
18. Weber F, Roeleveld H, Geerts N, Warmenhoven A, Schröder R, de Leeuw T. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia: a prospective observational pilot study. *Paediatr Anaesth* 2019; 29(4):377-84. doi: 10.1111/pan.13613.
19. Bachiller Carnicero L, Antoñón Rodríguez M, de la Huerga López A, Martín Ramos S, Morales Luengo F, Marín Urueña SI, et al. Parasympathetic evaluation for procedural pain assessment in neonatology. *An Pediatr (Engl Ed)* 2022; 97(6):390-7. doi: 10.1016/j.anpede.2022.08.013.
20. De Jonckheere J, Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? *J Clin Monit Comput* 2019; 33(5):747-8. doi: 10.1007/s10877-019-00276-1.
21. Roth J, Tuggle C. Livestock models in translational medicine. *ILAR J* 2015; 56(1):1-6. doi: 10.1093/ilar/ilv011.
22. Gieling E, Schuurman T, Nordquist R, van der Staay F. The pig as a model animal for studying cognition and neurobehavioral disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2011; 7:359-83. doi: 10.1007/7854_2010_112.
23. Chen K, Baxter T, Muir W, Groenen M, Schook L. Genetic resources, genome mapping and evolutionary genomics of the pig (*Sus scrofa*). *Int J Biol Sci* 2007; 3(3):153-65. doi: 10.7150/ijbs.3.153.

Correspondencia: Dra. Fernanda Blasina.
Correo electrónico: fblasina@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentran disponibles en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Sofía Mederos, ORCID 0009-0002-7099-3688.

Lucía Vaamonde, ORCID 0000-0003-0583-869X.

Cecilia Fernández, ORCID 0000-0002-4098-0109.

Natalie González, ORCID 0009-0000-3248-2890.

Pilar Abella, ORCID 0000-0002-8794-0374.

Martín Badía, ORCID 0000-0001-9586-102X.

Tamara Cabral, ORCID 0000-0002-8252-4531.

Lucía Farías, ORCID 0000-0002-1951-4349.

Lucas Da Luz, ORCID 0009-0001-2554-478X.

Anna Favale, ORCID 0009-0005-0545-4575.

Paula Jauregui, ORCID 0009-0007-7302-8994.

Victoria Mena, ORCID 0009-0008-2179-8097.

Esteban Ricca, ORCID 0009-0000-3342-2742.

Fernanda Blasina, ORCID 0000-0001-6697-5570.

Anexo

Formulario de consentimiento informado

Fecha de redacción: 26, mayo, 2022

DATOS DE LA INVESTIGACIÓN

Valoración del disconfort mediante la detección automatizada de la variabilidad de la FC en neonatos y en un modelo de cerdo recién nacido, en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo, julio-noviembre 2022.

Investigadores:.... Instituciones participantes:.... Teléfono de contacto:.... Mail:....

1. Información general y breve sobre la investigación:

Una de las limitaciones más importantes para tratar de forma eficaz el dolor en neonatos es la carencia de herramientas que permitan detectar y cuantificar de manera objetiva el dolor, actualmente la valoración se realiza mediante escalas sujetas a la subjetividad del cuidador.

El dolor repercute negativamente en la fisiología del neonato generando diversas consecuencias: elevación de las concentraciones de cortisol, catecolaminas y lactato, hipertensión arterial, taquicardia, inestabilidad respiratoria, alteración de la glucosa, variaciones en el flujo sanguíneo cerebral, etc. A raíz de lo mencionado hay una afectación de los órganos que se encuentran en desarrollo, en especial del cerebro.

Para lograr tratar el dolor efectivamente es necesario detectar y cuantificar adecuadamente, esto justifica la importancia de incluir en la práctica clínica la nueva tecnología disponible que permite detectar la variabilidad de la FC en respuesta a procedimientos invasivos que activan vías del dolor.

2. Objetivos

- Evaluar la variabilidad de la FC medida con un método no invasivo en humanos neonatos durante estímulos nociceptivos.
- Comparar el indicador variabilidad de la FC con una escala validada en humanos expuestos a maniobras que generan disconfort.

3. Procedimientos a implementar

Las maniobras asistenciales habituales incluyen: pesquiza neonatal, vacuna BCG, glicemia capilar y emisiones otoacústicas. Esta investigación agrega procedimientos no invasivos que implican la colocación de electrodos a nivel del tórax previo a la realización de las maniobras antes mencionadas.

4. Selección de participantes

Se invita a participar de la investigación a todos los RN de término, que hayan nacido en la maternidad del Hospital Universitario, en el período comprendido entre julio y septiembre del corriente año.

El objetivo de esta invitación es poder monitorizar la variabilidad en la FC al momento de realizar maniobras asistenciales habituales durante la estancia hospitalaria, que pueden generar disconfort o dolor al neonato.

Se excluirán a los RN de término que hayan sido hospitalizados previamente en la unidad neonatal, portadores de cromosomopatías, alteraciones congénitas mayores, trastornos del ritmo cardíaco, injuria cerebral, enfermedades de transmisión vertical tales como VIH, sífilis y enfermedad de Chagas.

5. Duración de la participación

El neonato participará de la investigación cuando se le realicen maniobras asistenciales habituales durante su estancia hospitalaria.

6. Beneficios

Esta investigación no tiene ningún beneficio directo para usted o su hijo/a, pero permitirá obtener a futuro nuevos conocimientos asociados al dolor en RN.

7. Eventos adversos, riesgos y molestias

La colocación de los electrodos previo a las maniobras de asistencia habitual pueden llegar a causar molestias mínimas en el recién nacido, pero esto no genera riesgos ni efectos adversos.

8. Garantía de privacidad e información

Los datos que extraemos serán manejados con total anonimato, no revelando datos identificatorios (nombre, apellido, cédula de identidad, dirección, teléfono). Se cuidará en todo momento la confidencialidad. Los datos de esta investigación posiblemente serán comunicados mediante publicaciones científicas.

9. Participación voluntaria

Su participación es voluntaria. No recibirá ningún tipo de recompensa por participar de esta investigación. Si bien esta investigación no tiene ningún beneficio directo para usted o su hijo/a, tampoco tendrá ningún riesgo. Tendrá derecho a retirar de la investigación a su hijo/a en cualquier momento sin que esto afecte su asistencia médica de ninguna forma.

Formulario de aceptación para participar en la investigación:

Somos estudiantes de grado de Medicina y junto a nuestros docentes tutores estamos realizando una investigación sobre una nueva tecnología de valoración del dolor a utilizarse en RN de término.

En Uruguay no hay experiencia con esta tecnología y conocer en mayor profundidad los beneficios podría mejorar la calidad de asistencia de los RN.

Queremos informarle e invitarle a participar de esta parte de la investigación. La misma consistirá en:

Colocación de electrodos para registrar la respuesta ante el dolor o disconfort de las maniobras asistenciales habituales y obligatorias para todos los RN. Se registrará en simultáneo en una planilla de escala del dolor validada. Comprendo que las maniobras habituales son: pesquiza neonatal, vacuna BCG, glicemia capilar y emisiones otoacústicas.

Los datos que extraemos serán manejados con total anonimato, no revelando datos identificatorios (nombre, apellido, cédula de identidad, dirección, teléfono). Se cuidará en todo momento la confidencialidad. Los datos de esta investigación posiblemente serán comunicados mediante publicaciones científicas, pero le aseguramos que se mantendrá el anonimato y confidencialidad.

Su participación es voluntaria. No recibirá ningún tipo de recompensa por participar de esta investigación. Si bien esta investigación no tiene ningún beneficio directo para usted o su hijo/a, tampoco tendrá ningún riesgo.

Entiendo que es mi derecho poder retirar de la investigación a mi hijo/a en cualquier momento sin que esto afecte su asistencia médica de ninguna forma.

He sido informado, comprendí, pude realizar preguntas aclaratorias y quiero participar de esta investigación.

Fecha:

Nombre y apellido del familiar o cuidador responsable:

Firma del responsable de la investigación: