



Valoración del disconfort mediante la detección automatizada de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en neonatos y en un modelo de cerdo recién nacido.

Hospital Universitario “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo, julio-noviembre 2022.

Registro MSP 7192042

Autores:

Da Luz Lucas¹, Favale Anna¹, Jaureguy Paula¹, Mederos Sofía¹, Mena Victoria¹, Ricca Esteban¹

Tutores: Prof. Dra. Fernanda Blasina², Prof. Adj. MSc. Lucía Vaamonde², Asist. Lic. Cecilia Fernández², Asist. Dra. Natalie González², Asist. Dra. Lucía Farias², Asist. Dr. Martín Badia², Asist. Dra. Tamara Cabral², Asist. Dra. Pilar Abella²

1. Ciclo de Metodología Científica II 2022 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay
2. Departamento de Neonatología. Hospital Universitario “Dr. Manuel Quintela”, Universidad de la República.

Índice

Resumen	3
Abstract	3
Introducción	3
Cambios en el paradigma del dolor en neonatos a través del tiempo	4
Maniobras nociceptivas en la práctica clínica	5
Evaluación del dolor	5
Uso de un modelo animal en la investigación biomédica	7
Objetivos	8
Objetivo general:	8
Objetivos específicos:	8
Metodología	8
Diseño del estudio	8
Estudio experimental - RN cerdos	9
RN humanos	10
Análisis estadístico	10
Resultados	11
Modelo experimental - RN cerdos	11
RN humanos:	12
Discusión	17
Conclusiones y perspectivas	18
Agradecimientos	19
Bibliografía	20
Anexos	23

Índice de Figuras

Figura 1. Herramienta de valoración de dolor validada PIPP	6
Figura 2. Valores de NIPE™ y FC normalizados en función del tiempo	11
Figura 3. Se grafica correlación FC/NIPE	12
Figura 4. Se grafica NIPE™ y FC en función del tiempo a partir del estímulo nociceptivo en RN humanos	14
Figura 5. Se grafica variación de la FC en función de los registros de NIPE™	15
Figura 6. Gráfico Box and Plot que muestra el promedio de los valores de NIPE™ pre-estímulo y de los valores mínimos post-estímulo (Figura A). Valores de NIPE™ para cada individuo durante el estímulo BCG en función del tiempo (Figura B).	16

Índice de Tablas

Tabla 1. Características perinatales de la muestra estudiada	13
Tabla 2. Valores medios de NIPE™ y de FC	14

Resumen

Introducción: La evaluación del dolor de forma objetiva y reproducible es un desafío en la práctica clínica diaria. La exposición a estímulos dolorosos y estrés en la etapa neonatal, sin un correcto tratamiento tiene consecuencias a corto y largo plazo en la etapa neonatal. **Objetivo general:** 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 de evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC) en la maternidad del Hospital Universitario. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional, en 6 cerdos RN, anestesiados, monitorizados hemodinámicamente y sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor y 12 maniobras nociceptivas mínimamente invasivas en 8 RN de término sanos. Se comparó la variabilidad de la FC a través de una herramienta con desarrollo tecnológico (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 cuadrado con corrección de Fisher, según correspondiera. **Resultados:** 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 post-estímulo en RN humanos fue significativa ($p=0,008$). **Conclusiones:** los valores de NIPE™ descienden ante estímulos nociceptivos tanto en cerdos, como en humanos. Sin embargo en cerdos bajo anestesia general las modificaciones no fueron significativas. Los cambios en la FC se relacionan con los valores de NIPE™ 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.

Palabras clave: dolor; discomfort; recién nacido; estímulos nociceptivos; NIPE™

Abstract

Introduction: Pain evaluation in an objective and reproducible way is a challenge in daily clinical practice. Exposure to painful procedures and stress in the neonatal period, without correct treatment, has short and long-term consequences. **General objective:** Assess discomfort in a newborn pig model and in human neonates (NB) exposed to nociceptive maneuvers with the use of non-invasive technology for evaluating the loss of heart rate (HR) in the maternity ward of the University Hospital. **Methodology:** An observational study was carried out in 6 newborn pigs, anesthetized, hemodynamically monitored and subjected to a major surgical procedure and 12 minimally invasive nociceptive maneuvers in 8 healthy term newborns. HR variability was compared through a tool with technological development (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). To assess the association between NIPE™ variables and HR, Spearman's correlation, the Kruskal-Wallis test or the Chi-square test with Fisher's correction were used, as appropriate. **Results:** A negative correlation was found between HR and NIPETM for both the group of human neonates ($r=-1$; $p=0.008$) and for the animal model ($r=-0.6$; $p=0.0004$). No significant association was found between NIPETM and the PIPP scale. The variation between pre- and post-stimulus NIPE™ values in human newborns was significant ($p=0.008$). **Conclusions:** NIPE™ values decrease when faced with nociceptive stimuli in both pigs and humans. However, in pigs under general anesthesia the changes were not significant. Changes in HR are related to NIPE™ values without distinguishing between species or stimulus aggressiveness. A larger number of studies are required to confirm the usefulness of NIPE™ in different clinical settings and to assess its association with clinical subjective rating scales.

Keywords: pain; discomfort; newborn; nociceptive stimuli; NIPE™

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 del 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 al 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 periodo 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 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 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 al nacimiento mayores a 1500 g sin contraindicaciones específicas.(10)

Otra maniobra nociceptiva realizada es la Pesquisa Neonatal, que sirve como herramienta para la detección temprana de enfermedades congénitas. La detección 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 (Hemoglucotest-HGT), es útil como método de tamizaje en ciertas poblaciones de riesgo ya que la alteración de glucosa en sangre puede traer problemas en el desarrollo a largo plazo. Se recomienda su realización en hijos de diabética, en RN grandes y en pequeños para la edad gestacional (EG), 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)

La misma toma en cuenta los siguientes parámetros:

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

- Surco nasolabial

En los 15 segundos previos al estímulo se toman registros de EG, comportamiento, el valor máximo de FC y mínimo de SatO₂. Luego se continúa la evaluación hasta 30 segundos posteriores al estímulo evaluando el cambio (diferencia entre dos valores máximos de FC y mínimos SatO₂), agregando el registro de los movimientos faciales (13). Cada parámetro se puntúa de 0 a 3. 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)

PIPP (PREMATURE INFANT PAIN PROFILE, STEVENS 1996)

INDICADOR (Tiempo de observación)	TIEMPO DE OBSERVACIÓN	0	1	2	3
 GESTACIÓN		36 ≥ semanas	32 a <36	28 a <32	≤ 28 semanas
 COMPORTAMIENTO	15 seg.	Despierto y activo ojos abiertos, con movimientos faciales	Despierto y inactivo ojos abiertos, sin movimientos faciales	Dormido y activo ojos cerrados, con movimientos faciales	Dormido y inactivo ojos cerrados, sin movimientos faciales
 AUMENTO DE FC	30 seg.	0 - 4 lpm	5 - 14 lpm	15 - 24 lpm	≥ 25 lpm
 DIMINUCIÓN DE SATURACIÓN O ₂	30 seg.	0 - 2.4 %	2.5 - 4.9 %	7 - 7.4%	≥ 7.5 %
 ENTRECEJO FRUNCIDO	30 seg.	0 - 3 seg.	3 -12 seg.	> 12 - 21 seg.	> 21 seg.
 OJOS APRETADOS	30 seg.	0 - 3 seg.	3 -12 seg.	> 12 - 21 seg.	> 21 seg.
 SURCO NASOLABIAL	30 seg.	0 - 3 seg.	3 -12 seg.	> 12 - 21 seg.	> 21 seg.
		NO DOLOR O DOLOR LEVE	DOLOR MODERADO		DOLOR INTENSO
			6		12

Figura 1. Herramienta de valoración de dolor validada PIPP(15)

Dado que la PIPP es una escala subjetiva, presentando variaciones interobservador, es necesario implementar un método objetivo para evaluar el discomfort. En este sentido, Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) 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 NIPE™ 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 NIPE™ utiliza una escala de 0 a 100 y estudios anteriores han demostrado que valores menores a 50 indican discomfort.(18)

Esta herramienta obtiene dos valores: NIPE™ promedio, que es la media calculada del NIPE™ en los últimos 20 minutos, y NIPE™ instantáneo, que refleja el valor medio de los últimos tres minutos. De ahora en adelante nos referiremos a este último como NIPE™.(19)

Ciertos factores pueden dificultar la interpretación de los datos obtenidos como el ruido, la luz, el estado del sueño del RN, entre otros.(20)

Uso de un modelo animal en la investigación biomédica

El modelo de cerdo y en particular en la etapa neonatal, se ha utilizado en las últimas décadas con enorme valor traslacional, por lo que se ha extendido su uso en la investigación biomédica. La expansión en diferentes aspectos relacionados a la investigación traslacional involucran el desarrollo de dispositivos médicos, xenotrasplante, la exploración de la fisiopatología y el estudio de estrategias terapéuticas en diferentes patologías. Existe también una similitud entre el sistema innato y adaptativo dando la posibilidad de utilizar el cerdo para el estudio de enfermedades infecciosas y desarrollo de vacunas.(21)

Complementariamente, las similitudes anatómicas con los humanos (tamaño corporal, sistema cardiovascular, piel, sistema urinario), similitudes funcionales (sistema gastrointestinal, sistema inmunológico) y la disponibilidad de modelos de enfermedades (diabetes, aterosclerosis, úlcera gástrica, cicatrización de heridas) han incrementado su estudio.(22)

En particular, en cuanto a la maduración del sistema nervioso central al nacer, se considera que el cerdo es equivalente al RN humano de término. Es de interés este hecho, dado que mantiene estrecha relación con la sensibilidad ante los estímulos nociceptivos y en relación a la ontogenia del sistema nervioso autónomo, siendo en este trabajo el modelo experimental seleccionado por su homología genética y similitud en los aspectos anatomo-fisiológicos con respecto al RN humano, permitiendo estudiar algunas respuestas ante un nivel de invasividad elevado, y en condiciones de inconsciencia debido a la anestesia general y profunda que se alcanza en el modelo experimental.(23)

El dolor trae consecuencias negativas a largo plazo por esto es importante su cuantificación. Existen escalas clínicas que evalúan el dolor pero con la desventaja de ser subjetivas lo que predispone a gran variación interobservador. La aparición de nuevos métodos que permitan una valoración objetiva para su correcta evaluación es un desafío para los equipos de salud,

requiriendo una curva de aprendizaje que permita conocerlos y validarlos ante los métodos de evaluación del dolor o discomfort tradicionales. En este trabajo nos hemos planteado conocer el desempeño del equipo NIPE™ en dos modalidades complementarias: en un modelo de cerdo RN en condiciones 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 discomfort 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 en la maternidad del Hospital Universitario.

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 discomfort.

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 periodo comprendido entre agosto-octubre de 2022, en el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas.

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 la actual línea de investigación del área básica del Dept. de Neonatología del Hospital de Clínicas, se utilizaron 6 cerdos RN (*Sus scrofa domestica*) obtenidos de un criadero local Granja "La Familia", 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 aporte intravenoso (iv) de fluidos para mantener aporte con suero glucosado al 5%, 100 ml/kg/día. Posteriormente se realizó monitorización continua de SatO₂ por oximetría de pulso, registro electrocardiográfico 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 antibiotioterapia profiláctica iv: 100 mg/kg de cefradina y 4 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, con el objetivo de lograr la monitorización continua de la presión pulmonar. En nuestro estudio se registraron los valores previos a la toracotomía y al momento de la misma. Este es un procedimiento quirúrgico con una duración aproximada de 30 a 40 minutos. Con el fin de facilitar el análisis de datos del NIPE™, se seleccionó como tiempo basal el valor correspondiente a 5 minutos previos al estímulo (T01 - T05) del que 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 de la Maternidad del Hospital Universitario, habiendo sido este estudio aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, con la resolución N° 7192042, en donde se incluyeron RN sanos de término (EG entre 37-41 semanas más 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 pesquisa 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 NIPE™, 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 fue también evaluada la escala PIPP.

Análisis estadístico

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

Para la comparación de las medias de los valores de NIPE™ pre-estímulo y post-estímulo en neonatos, se utilizó un test no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Para estudiar la asociación entre score PIPP y los valores del monitor NIPE™, se decidió tomar ambas variables como cualitativas nominales a dos clases, siendo las mismas: PIPP leve, PIPP moderada-severa / NIPE™ <50, NIPE™ ≥ 50. Posteriormente se estudió la asociación mediante un test exacto de Fisher. Para estudiar la variación con respecto al valor basal de NIPE™ 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 estadístico GraphPad PRISM 8.0.1 (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 a las modificaciones de la FC. A continuación se detallan los principales resultados obtenidos en el trabajo experimental con cerdos RN (n=6) y en la clínica evaluando a neonatos de término sanos (n=8).

Modelo experimental - RN cerdos

Se registraron 6 procedimientos quirúrgicos de toracotomía en 6 cerdos RN con un peso medio de (1740 ± 329) g.

Se evaluaron las variaciones de los valores medios de NIPE™ 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 NIPE™ y un aumento en la FC con respecto al basal. A la mitad del procedimiento se evidenció un descenso de NIPE™ 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 NIPE™ mostró una tendencia a retornar a los valores basales.

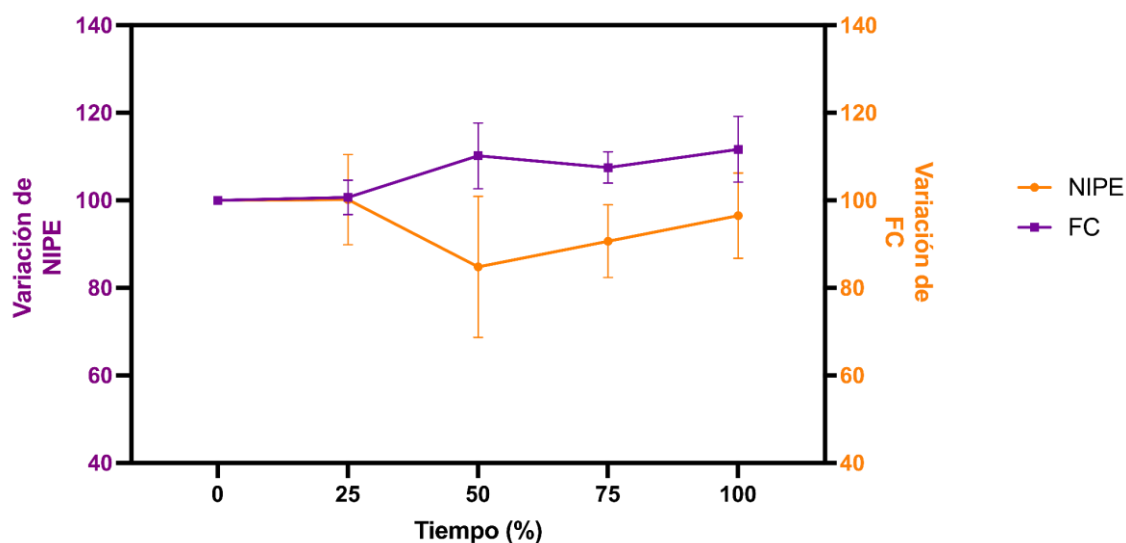


Figura 2. Valores de NIPE™ y FC normalizados en función del tiempo. La FC promedio correspondiente a 100% fue 132 cmp y su DS 19, el valor NIPE promedio correspondiente a 100% fue 69 y su DS 15.0 El tiempo corresponde al porcentaje del total registrado.

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

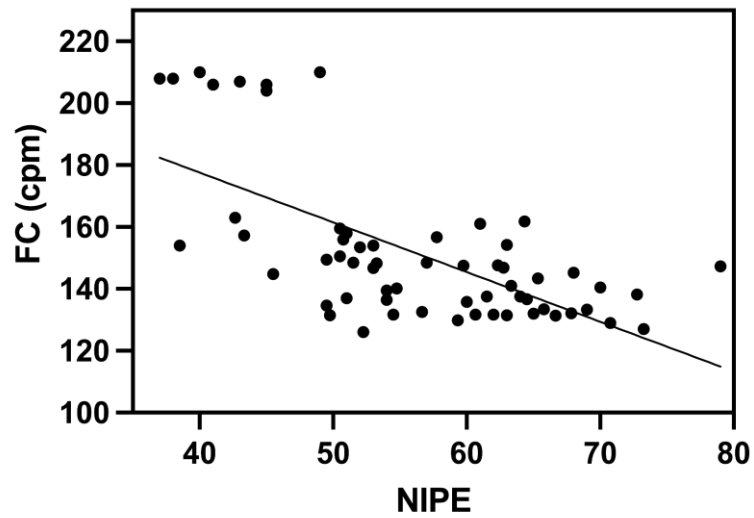


Figura 3. Se grafica correlación FC/NIPE.

RN humanos:

Se registraron 12 maniobras en 8 RN. Las características perinatales de la muestra estudiada y de las maniobras llevadas a cabo se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características perinatales de la muestra estudiada (n=8)	
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 1. Características perinatales de la muestra estudiada

Como se muestra en la Figura 4, se observó un aumento de la FC tras el inicio del estímulo y a los 4 minutos, y posteriormente una caída de la misma con retorno a los valores basales en este período. En el caso del NIPE™, 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 NIPE™ y FC en los diferentes tiempos basal (pre-estímulo) T1, T2, T3, T4 y T5 (post-estímulo en los min 1, 2, 3 4 y 5 respectivamente).

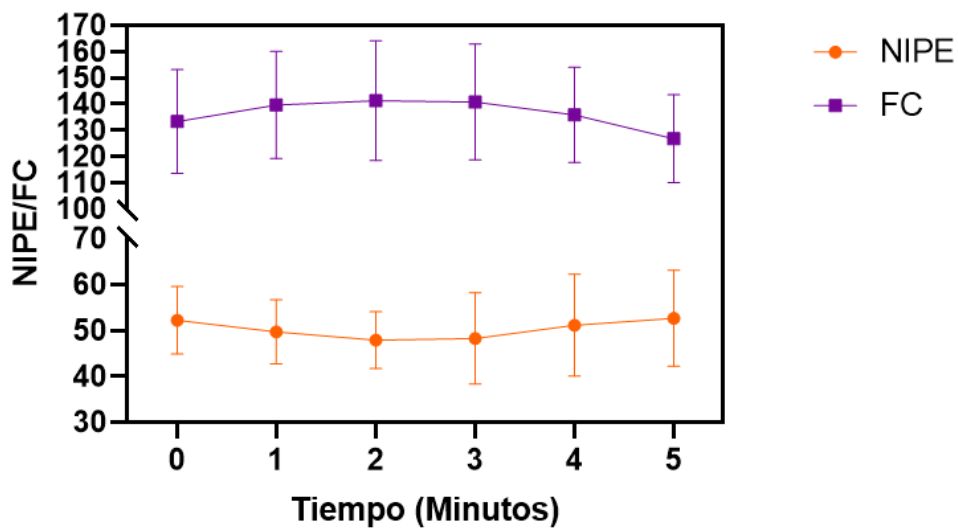


Figura 4. Se grafica NIPE™ y FC en función del tiempo a partir del estímulo nociceptivo en RN humanos

Tabla 2	Valores medios de NIPE™ y de FC	
	NIPE™	FC (lpm)
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

Tabla 2. Valores medios de NIPE™ y de FC

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

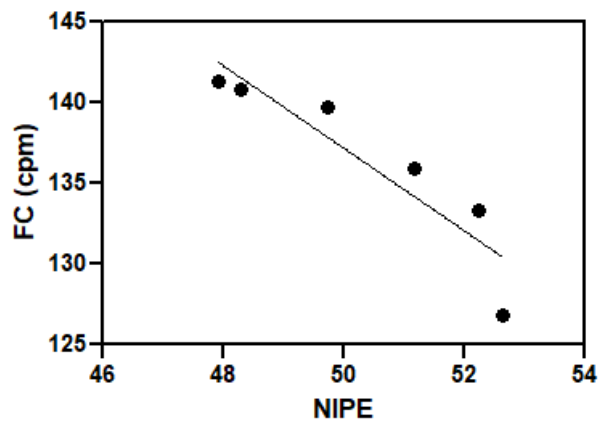


Figura 5. Se grafica variación de la FC en función de los registros de NIPE™

La Figura 6 muestra el comportamiento del NIPE™ 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 6A. Se puede observar que los individuos presentan valores basales medios por encima de 50 pre estímulo, con un descenso que fue significativo y descendió a valores medios inferiores a 50. En la Figura 6B se gráfica la evolución de cada individuo ante la maniobra de vacunación BCG, observándose variabilidad en la respuesta post estímulo de los valores de NIPE™ en el tiempo. Se calculó que el mínimo valor medio del NIPE™ se alcanzó en el minuto $2.5 (\pm 1,5)$ post estímulo.

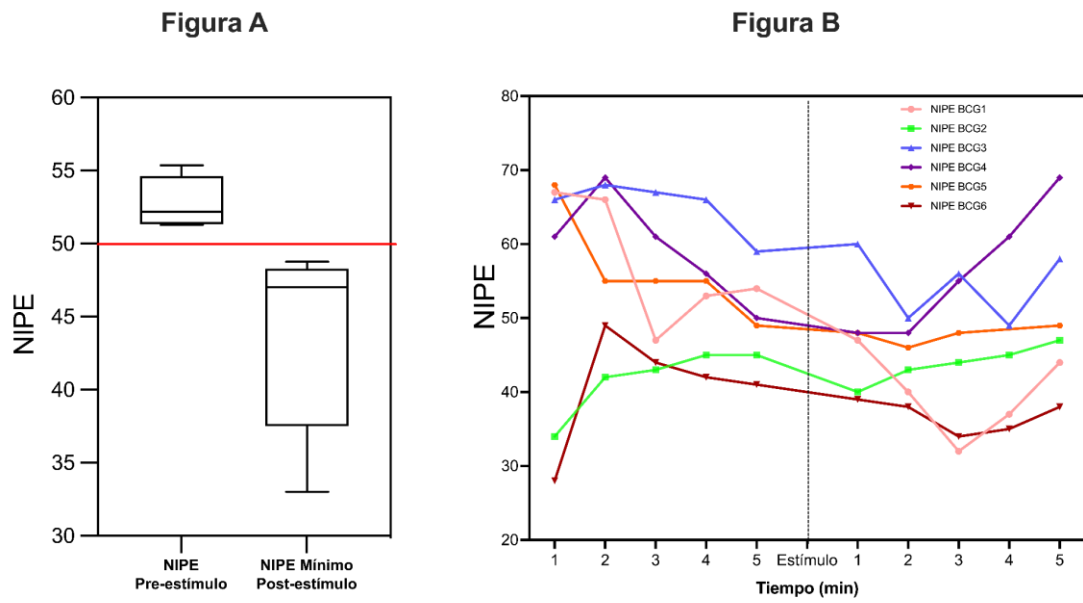


Figura 6. Gráfico Box and Plot que muestra el promedio de los valores de NIPE™ pre-estímulo y de los valores mínimos post-estímulo (Figura A). Valores de NIPE™ para cada individuo durante el estímulo BCG en función del tiempo (Figura B).

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

Discusión

Este estudio se llevó a cabo para valorar la utilidad del NIPE™ como herramienta no invasiva para la monitorización continua del dolor, estrés o discomfort, 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 mismo permitió comparar la utilidad del NIPE™ en diferentes escenarios, como son la inducción anestésica profunda y la situación de vigilia, lo que refuerza lo visto por otros estudios (24).

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 contexto, el NIPE™ 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 (25).

Si bien se ha visto en otros estudios 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 dado 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 discomfort como para valorar el nivel de sedoanalgesia.

En cuanto a los resultados obtenidos en neonatos humanos destacamos que este estudio aporta potencial información sobre la respuesta a estímulos nociceptivos en RN de término sanos. Existen estudios, por ejemplo el realizado por Walas, donde demuestra que la prematuridad se asocia con una percepción diferente del dolor en comparación con los RN término, por lo que nuestros hallazgos no son extrapolables a esta población (24). El NIPE™ demostró ser de utilidad como herramienta objetiva en la medición de discomfort en esta población, lo cual resulta atractivo dado 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 NIPE™ (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. (26)

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 NIPE™ 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 NIPE™ lo cual valida los valores especificados en el manual del fabricante.

No se logra demostrar una asociación significativa entre la herramienta del NIPE™ y la escala clínica PIPP, aunque esto podría deberse al tamaño muestral del estudio. Varios trabajos han evidenciado que no es clara la relación entre escalas clínicas y NIPE, siendo este último de mayor valor debido a su objetividad.

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 NIPE™ descienden ante estímulos nociceptivos. Los cambios en la FC se relacionan con los valores de NIPE™ sin distinguir entre especies ni agresividad del estímulo. Se requieren 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 estudio avanza en el conocimiento de la respuesta a estímulos nociceptivos en mamíferos RN, ya que se aplica en un modelo animal de alto valor translacional, 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 discomfort. 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 evaluación del discomfort, 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.

Agradecimientos

Queremos agradecer a nuestros tutores, y al resto del personal docente y no docente del Área Básica del Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas “Doctor Manuel Quintela”. Agradecemos su disposición, y su contribución a nuestro aprendizaje a lo largo del curso.

Bibliografía

1. Fleishman RA, Dennis Y, Mayock E. Dolor y estrés del neonato: evaluación y tratamiento. 2019.
2. IASP Announces Revised Definition of Pain - International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [citado 2022 nov 14]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
3. Hall RW, Anand KJS. Pain management in newborns. Vol. 41, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2014. p. 895-924.
4. Anand KJS, Coskun V, Thirivikraman K v., Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-Term Behavioral Effects of Repetitive Pain in Neonatal Rat Pups. *Physiol Behav.* 1999 jun 1;66(4):627-37.
5. Eckstein Grunau R, Oberlander TF, Whitfield MF, Fitzgerald C, Lee SK. Demographic and Therapeutic Determinants of Pain Reactivity in Very Low Birth Weight Neonates at 32 Weeks' Postconceptional Age. 2001.
6. Walker SM. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 ago 1;24(4):101005.
7. de Jonckheere J, Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? Vol. 33, *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* Springer Netherlands; 2019. p. 747-8.
8. Perry M, Tan Z, Chen J, Weidig T, Xu W, Cong XS. Neonatal Pain: Perceptions and Current Practice. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018 dic 1;30(4):549-61.
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* [Internet]. 2008 jul 2 [citado 2022 nov 14];300(1):60-70. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/182152>
10. Página 1 de 4 COMISIÓN HONORARIA PARA LA LUCHA ANTITUBERCULOSA Y ENFERMEDADES PREVALENTES [Internet]. Available from: www.pdfactory.com
11. Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre.
12. Repetto M, Eyheralde C, Moraes M, Borbonet D. Neonatal hypoglycemia in high-risk newborns, 2017 clinical guidelines for diagnosis and intervention. Available from: <http://dx.doi.org/10.31134/AP.88.6.7>
13. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, et al. The premature infant pain profile-revised (PIPP-R): Initial validation and feasibility. *Clinical Journal of Pain* [Internet]. 2014 [citado 2022 nov 14];30(3):238-43. Available from:

- https://journals.lww.com/clinicalpain/Fulltext/2014/03000/The_Premature_Infant_Pain_Profile_Revised.8.aspx
14. Vidal MA, Calderón E, Martínez E, González A, Torres LM. Dolor en neonatos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. 2005 [citado 2022 nov 14];12(2):98-111. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 15. Evaluación del dolor en el RN: escalas de valoración [Internet]. [citado 2022 nov 14]. Available from: <https://campusvygon.com/escalas-dolor-rn/>
 16. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: A clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology*. 2017 ago 1;127(2):272-83.
 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 ago 1;38:E224-30.
 18. Weber F, Roeleveld HG, Geerts NJE, Warmenhoven AT, Schröder R, de Leeuw TG. 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 abr 1;29(4):377-84.
 19. Bachiller Carnicero L, Antoñón Rodríguez M, de la Hueriga 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;
 20. de Jonckheere J, Storme L. NIPE is related to parasympathetic activity. Is it also related to comfort? Vol. 33, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. Springer Netherlands; 2019. p. 747-8.
 21. Roth JA, Tuggle CK. Livestock models in translational medicine. *ILAR J*. 2015 may 19;56(1):1-6.
 22. Gieling ET, Schuurman T, Nordquist RE, van der Staay FJ. The pig as a model animal for studying cognition and neurobehavioral disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;7(1):359-83.

23. Chen K, Baxter T, Muir WM, Groenen MA, Schook LB. Genetic Resources, Genome Mapping and Evolutionary Genomics of the Pig (*Sus scrofa*). *Int J Biol Sci* [Internet]. 2007;3. Available from: www.biolsci.org
24. 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 ago 1;38:E224-30.
25. Weber F, Roeleveld HG, Geerts NJE, Warmenhoven AT, Schröder R, de Leeuw TG. 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 abr 1;29(4):377-84.
26. Fleishman RA, Dennis Y, Mayock E. Dolor y estrés del neonato: evaluación y tratamiento. 2019.

Anexos

→ Formulario de consentimiento informado

Versión 1

Fecha de redacción: 26, Mayo , 2022

DATOS DE LA INVESTIGACIÓN

Valoración del discomfort 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: María Fernanda Blasina Viera

Instituciones participantes: Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

Teléfono de contacto: 2487 15 15 int 153

Mail: neohc2009@gmail.com

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 discomfort

3. Procedimientos a implementar:

Las maniobras asistenciales habituales incluyen: pesquisa neonatal, vacuna BCG , glicemia capilar y emisiones otoacústicas. Esta investigación agrega procedimientos no invasivos que implica 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 discomfort 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: pesquisa 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: : _____

→ **Escala PIPP:**

Premature infant pain profile

Identificación			Fecha																				
Proceso	Indicadores		T																				
Carnet obstetrico	Edad Gestacional	37 semanas y 41 semanas más 6 días	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
Observar al neonato 15 s	Estado comportamental	Reactivo, despierto, ojos abiertos movimientos faciales, llora Tranquilo, despierto, ojos abiertos, no movimientos faciales. Reactivo, despierto, ojos cerrados, facial movements Tranquilo, dormido, ojos cerrados no movimientos faciales.	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
Observar FC y O2 sats basales por 30 s	Frecuencia cardiaca	0 cpm aumentó 5-15 cpm aumentó 15-24 cpm aumentó 24 cpm aumentó	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
	O ₂ sats	92-100% 89-91% 85-88% 84% o menos	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
Observar acciones faciales por 30 s	Frunce el ceño	No min moderad max	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
	Aprieta los ojos	No mini moderad maxi	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
	Naso-labial	no min moderad max	0																				
			1																				
			2																				
			3																				
Total score																							
Procedimiento																							
Resultado	Score 0-6																						
	Score 7-12																						
	Score >12																						

→ Aprobación de la CHEA



Resoluciones del Consejo de Facultad de Medicina

Para su conocimiento y demás efectos que puedan corresponder, se remite la siguiente Resolución del Consejo de Facultad de Medicina adoptada en pasada sesión ordinaria.

Atentamente,

Sección Consejo.

EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA EN SESIÓN ORDINARIA DE FECHA 24 DE AGOSTO DE 2022, ADOPTO LA SIGUIENTE RESOLUCIÓN:

78.

(Exp. N° 070151-000015-22) - Tomar conocimiento de que la Comisión de Ética en el Uso de Animales (CEUA), aprobó el protocolo de experimentación con animales titulado: "Valoración del disconfort por detección automatizada de la variabilidad de frecuencia cardíaca en modelo de cerdo recién nacido" cuyo investigador responsable es la Prof.Dra. María Fernanda Blasina.- (8 en 8)

→ Aprobación del Comité de Ética

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 15 de Julio de 2022

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 15 de Julio de 2022

En relación al proyecto presentado por la Cátedra de Neonatología

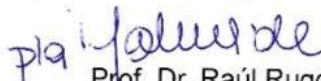
“Valoración del discomfort mediante la detección automatizada de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en neonatos y en un modelo de cerdo recién nacido, en el Hospital Universitario “Dr. Manuel Quintela”

Investigadores responsables: Bres. Lucas Da Luz, Anna Favale, Paula Jaureguy, Sofía Mederos, Victoria Mena, Esteban Ricca

Tutores: Dres. Fernanda Blasina, Lucía Vaamonde, Cecilia Fernández, Natalie González, Lucía Farías, Martín Badía, Tamara Cabral

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la Enmienda de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 15 de Julio de 2022 hasta la fecha de finalización del mismo.



Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación