



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Monitorización de la nocicepción en anestesia Monitoring nociception in anesthesia

Autora

Teresa Briceño Torralba

Directora

Ana María Pascual Bellosta

Codirectora

Sonia Ortega Lucea

Facultad de Medicina

Departamento de cirugía

Año 2023-2024

INDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
NEUROFISIOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN	5
FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	6
NOCICEPCIÓN Y ANESTESIA	7
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	8
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODOS	9
I. BÚSQUEDA EN BASE DE DATOS	9
II. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
III. CRITERIOS DE EXCLUSION	9
RESULTADOS	10
CONTROL DE LA NOCICEPCIÓN Y DOLOR POSTOPERATORIO	10
ANALGESIA MULTIMODAL	11
MONITORIZACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN	12
TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN	14
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFIA	30

RESUMEN

El acto anestésico comprende cualquier tipo de técnica que produzca, entre otros objetivos, la disminución de la sensibilidad del dolor (nocicepción), desde la sedación consciente hasta la anestesia general, que puede ser administrada tanto dentro del quirófano para la realización de una operación quirúrgica como fuera del entorno tradicional de quirófano. Pero, aunque sea paliar el dolor el principal de sus objetivos y parezca sencillo gracias a la sistematización de la anestesia, el anestesiólogo debe tener en cuenta muchos más parámetros de los que se ven a simple vista para conseguir cumplir con éxito estos objetivos. Entre los fármacos más utilizados en la anestesia general se encuentran los opioides, que como demuestra la bibliografía no están exentos de efectos secundarios, tales como la depresión respiratoria, el íleo paralítico y las náuseas y vómitos postoperatorios, entre otros.

El proceso de anestesia comienza en el momento de la consulta prequirúrgica que debe pasar todo paciente, y acaba meses después de la cirugía, para comprobar que no ha habido efectos no deseados de la medicación. Es por eso, que hoy en día los avances en anestesia van dirigidos a intentar reducir el uso de fármacos para conseguir menos efectos secundarios y por tanto recuperaciones más rápidas, menos días de hospitalización y mayor seguridad para el paciente.

Se conocen muchos beneficios acerca de la reducción del uso de fármacos anestésicos durante las intervenciones. Por lo que se han desarrollado técnicas y sistemas de monitorización que están permitiendo poco a poco realizar una anestesia más personalizada en función de las características del paciente y ajustar las dosis de fármacos para evitar tanto la sobredosificación como la infra dosificación, que también tiene consecuencias no deseadas.

Esta revisión tiene como objetivo examinar las distintas técnicas que han aparecido hasta ahora para monitorizar el dolor. Algo que hace años parecía imposible de realizar de forma precisa, pero que cada día estamos más cerca de conseguir. Se van a repasar las ventajas y desventajas de cada técnica valorando su eficacia y su seguridad, así como sus limitaciones, con el objetivo de reducir los eventos adversos asociados a métodos anestésicos y contribuir a la mejora de la seguridad de los pacientes, colaborando en la evolución de la anestesia.

Palabras clave: anestesia multimodal, nocicepción, opioides, monitorización, sistema nervioso central, frecuencia cardiaca, dolor, analgesia.

ABSTRACT

The anesthetic act includes any type of technique that produces, among other objectives, a decrease in pain sensitivity (nociception), from conscious sedation to general anesthesia, which can be administered both inside the operating room to perform a surgical operation as well as outside the traditional operating room environment. But, although reducing pain is the main objective and seems simple the anesthesiologist must take into account many more parameters to successfully meet these objectives. The most used drugs in general anesthesia are opioids, which, as the literature shows, are not exempt from side effects, such as respiratory depression, paralytic ileus, and postoperative nausea and vomiting, among others.

The anesthesia process begins at the time of the pre-surgical appointment that every patient must undergo and ends months after surgery, to verify that there have been no unwanted effects of the medication. That is why today's advances in anesthesia are aimed at trying to reduce the use of drugs to achieve fewer side effects, fewer days of hospitalization, faster recoveries, and more safety for the patient.

Many benefits are currently known from reducing the use of anesthetic drugs during operations, which is why techniques and monitoring systems have been developed that are gradually allowing more personalized anesthesia based on the patient's characteristics and adjustment of drug doses to avoid both overdosing and underdosing, which also has undesirable consequences.

This bibliographic review aims to examine the different techniques that have appeared so far to monitor pain, something that years ago seemed impossible to do and every day we are closer to achieving it. The advantages and disadvantages of each of them will be reviewed and their effectiveness, safety and, limitations will be assessed to reduce adverse events of anesthetic methods and contribute to improving patient safety and collaborating in the evolution of anesthesia.

Keywords: multimodal anesthesia, nociception, opioids, central nervous system, heart rate.

INTRODUCCIÓN

NEUROFISIOLOGÍA DE LA NOCICEPCIÓN

Los términos de nocicepción y dolor parecen estar íntimamente ligados e incluso en ocasiones se utilizan indistintamente. No obstante, son términos con grandes diferencias. La nocicepción es el proceso neural de codificación y procesamiento de estímulos nocivos que van a provocar respuestas conductuales, autonómicas y hormonales en individuos conscientes e inconscientes.⁽¹⁾ En cuanto a los estímulos nocivos, son acontecimientos considerados reales o potencialmente dañinos para los tejidos.^(1,2)

El proceso nociceptivo se inicia en los tejidos periféricos cuando se lesionan las distintas células. Estos cambios son captados por los nociceptores, cuya principal función es diferenciar los estímulos inocuos de los lesivos. Esta función van a realizarla ignorando los estímulos de poca intensidad y codificando el estímulo lesivo dentro de un rango de intensidades para luego transmitirlos al sistema nervioso central (SNC).⁽¹⁾ Este proceso es considerado como uno de los más complejos del organismo. Su estudio debe realizarse multidisciplinariamente y apoyarse en técnicas relacionadas con la inmunología, la genética o la bioquímica, entre otras.⁽²⁾

Por otro lado, el dolor se describe como la experiencia subjetiva y emocional que resulta de la integración y percepción de esas señales nociceptivas por el cerebro.^(2,3)

Para el dolor agudo y de aparición rápida el estímulo va a ser transportado por las fibras A δ , las cuales son fibras mielinizadas que llegan a alcanzar velocidades de 2 a 20m/s y los mecanorreceptores donde desembocan son llamados de umbral alto ya que son capaces de actuar frente a estímulos de muy alta intensidad. Por otro lado, las fibras C, que son de menor diámetro y amielínicas, van a alcanzar velocidades de 0,5 a 2 m/s representando el 80% de fibras que desembocan en nociceptores periféricos, transmitiendo de ese modo información nociceptiva mecánica, térmica y química.⁽³⁾

Los nociceptores aferentes transmiten las señales periféricas hacia el cerebro liberando neurotransmisores específicos como el glutamato y la sustancia P. Las fibras nerviosas aferentes primarias por su parte harán sinopsis en el asta dorsal espinal (niveles I, II y V) con la neurona correspondiente de segundo orden, la cual se proyecta dentro del tracto espinotalámico anterolateral para hacer sinopsis en el tálamo con las neuronas de tercer orden, donde se inicia la interpretación de la mayoría de los estímulos nociceptivos.⁽²⁾

Las zonas involucradas en la interpretación del dolor son la corteza somatosensorial primaria y secundaria, el óperculo parietal, la ínsula, la corteza cingular anterior y la corteza prefrontal. El sistema de modulación endógena del dolor se conforma de neuronas dentro de la capa superficial

de la medula espinal y por tractos descendentes neurales que pueden incluso llegar a inhibir el dolor, usando distintos neurotransmisores como la serotonina y norepinefrina, los cuales pueden incluso inhibir la liberación de transmisores del dolor en señales aferentes nociceptivas si fuese necesario. La respuesta que se produzca va a depender del tipo de estímulo que la ha desencadenado. ^(2,3)

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor es una sensación desagradable que se experimenta a consecuencia de una lesión o una enfermedad. Se caracteriza por ser una experiencia subjetiva y multidimensional (abarca las esferas sensorial, afectiva y cognitiva), dado que cada persona lo experimenta de una manera diferente. ⁽⁴⁾

La Asociación Internacional del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial”. La importancia de su estudio, en la actualidad, radica mayoritariamente en que es uno de los principales motivos de consulta. ⁽⁴⁾

Dentro de la sensación de dolor existen distintos tipos. Si lo clasificamos por el mecanismo neurofisiológico que los originan podemos hablar de dolor nociceptivo y neuropático. El nociceptivo engloba los mecanismos que hemos descrito hasta ahora y dentro podemos encontrar el dolor somático, que se origina por una lesión a nivel de piel, musculo, ligamentos, articulaciones o huesos, y el dolor visceral, cuando el estímulo viene de las vísceras. Suele ser un dolor localizado y sin reacciones vegetativas asociadas. ^(2,4)

El dolor neuropático, aparece como resultado de lesión del sistema nervioso, ya sea periférica o central, relacionado con una alteración de la transmisión de información nociceptiva. Una de las características típicas de este dolor es la falta total de relación causal entre la lesión tisular y el dolor, así como la existencia de alodinia, que es la aparición de dolor frente a estímulos que normalmente no son dolorosos. ⁽³⁾

Por otro lado, podemos clasificarlos en dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo es la consecuencia inmediata de que se active el sistema nociceptivo, generalmente por un daño al tejido somático o visceral, este es autolimitado. Tiene como principal objetivo la protección y supervivencia, al actuar como señal de alarma intentando provocar una respuesta evitativa. ⁽³⁾

El dolor crónico, por otro lado, no tiene función protectora y se entiende más que como un síntoma como una enfermedad en sí misma. Puede persistir durante mucho tiempo después de la lesión inicial y suele ser refractario a tratamientos y con repercusión psicológica en múltiples ocasiones. Una activación excesiva de las vías de nocicepción y de los sistemas facilitadores descendentes del dolor, así como una sensibilización desmesurada de la medula espinal, pueden desencadenar un estado de dolor crónico. El dolor crónico, puede tener un desencadenante tanto inflamatorio

como neuropático. Su característica principal es la experimentación de gran dolor cuando existe hiperalgesia. Aunque también puede producirse esa sensación cuando no hay ni siquiera estímulo nociceptivo, lo cual se llama alodinia. ⁽⁴⁾

La existencia de distintos tipos de dolores, sus distintos procesamientos y el aumento de patologías que generan síntomas dolorosos, han hecho que tengamos que buscar distintas opciones terapéuticas dedicadas a resolver los distintos mecanismos del dolor. ^(3,4)

NOCICEPCIÓN Y ANESTESIA

La anestesia general es un estado inducido y reversible que se provoca para producir inconsciencia, analgesia, amnesia y, en los casos que se necesite, acinesia. Todo ello sin generar deterioro de las funciones básicas y homeostáticas del paciente. ⁽⁵⁾

Cuando hay un estímulo nociceptivo en un individuo se desencadenan respuestas desde distintos sistemas fisiológicos como son la somática, la autonómica, la neuroendocrina o la del estrés. Son respuestas involuntarias y son indicadores de que se produce un proceso de nocicepción. ⁽⁶⁾ Estos procesos o respuestas pueden ser muy importantes, sobre todo en el caso de pacientes anestesiados durante un procedimiento quirúrgico, al no poder comunicarse se ha de intentar saber si siente dolor o no mediante otros indicadores. ^(5,6)

Actualmente, la monitorización del dolor no forma parte del cuidado estándar en la monitorización anestésica obligatoria, pero poco a poco se van conociendo las ventajas de su uso y se está empleando cada vez más. ⁽⁶⁾ La principal ventaja de esta técnica es la administración de dosis ajustadas de los distintos fármacos anestésicos, adaptándose a las necesidades del paciente durante la intervención pudiendo conseguir así un equilibrio adecuado o balance óptimo de la nocicepción ^(5,6)

Además, en el futuro permitirá una mejor comprensión, basado en estudios, de la relación entre la nocicepción intraoperatoria y el posterior desarrollo de dolor en el postoperatorio agudo, así como la hiperalgesia persistente. ⁽⁶⁾

Por otro lado, el tener datos objetivos y medibles de nocicepción asociado a las distintas técnicas anestésicas puede ser muy valioso para la evaluación y efectividad de estas, así como para la investigación clínica y para desarrollar mejores tratamientos o medidas. ⁽⁷⁾

Se considera también que al controlar bien el dolor durante las intervenciones se podrían reducir los riesgos de tener complicaciones postoperatorias. No solo porque se reducen los efectos secundarios de los fármacos al administrar menores dosis, si no también gracias a que se podría disminuir la estancia hospitalaria, incrementándola calidad de vida. ^(3,7)

Los cambios que se dan en un paciente durante una intervención quirúrgica se deben principalmente al aumento de actividad simpática o disminución de la parasimpática, lo cual se traduce en contracción de los músculos lisos del cuerpo, la secreción de la mayoría glándulas del organismo, así como el aumento de la actividad cardiovascular. No obstante, ninguno de estos cambios puede traducirse en que el paciente este sintiendo dolor, ya que son muy inespecíficos.⁽⁸⁾

Finalmente, es crucial reconocer las múltiples variables que pueden influir en las respuestas clínicas del paciente. Entre estas se encuentran el tipo de fármacos administrados previamente, la naturaleza de la intervención quirúrgica a realizar e incluso el estado emocional del paciente.^(5,7,8)

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la monitorización de la nocicepción no forma parte del cuidado estándar en la monitorización anestésica obligatoria, cada vez hay más autores que abogan por su uso, defendiendo que la monitorización de la nocicepción durante la anestesia general es esencial para optimizar la gestión del dolor intraoperatorio y mejorar los resultados quirúrgicos.^(2,6)

Una de las ventajas de evaluar de manera precisa la respuesta nociceptiva es que permitiría ajustar de forma individualizada la administración de anestésicos y analgésicos, evitando tanto la sobredosificación, que puede llevar a efectos secundarios indeseados, como la infra dosificación, que puede resultar en dolor intraoperatorio y complicaciones posteriores.^(3,6,7)

Además, una monitorización eficaz de la nocicepción contribuye a una recuperación más rápida y a una menor incidencia de dolor crónico postoperatorio, lo que en conjunto mejora la seguridad y el bienestar del paciente.⁽⁷⁾

OBJETIVOS

- Determinar las claves de la monitorización de la nocicepción durante la anestesia para demostrar la necesidad de su uso en la actualidad.
- Explicar los distintos tipos de monitores que existen hoy en día para su medición y valoración, así como su utilidad e importancia en la anestesia general actual.
- Conocer los posibles efectos postoperatorios relacionados con la infra dosificación y sobredosificación de fármacos durante la anestesia.

MATERIAL Y MÉTODOS

La aprobación por parte del Comité de Ética en la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) no fue necesaria al tratarse de una revisión sistemática y no utilizar datos de pacientes.

I. BÚSQUEDA EN BASE DE DATOS

Se realiza una búsqueda bibliográfica exhaustiva en marzo de 2024 acerca de la nocicepción y la evolución de los distintos métodos que se han utilizado para su monitorización y su utilidad en la práctica clínica. Principalmente se seleccionaron ensayos aleatorizados, metaanálisis, estudios de casos y controles y revisiones sistemáticas y bibliográficas, publicados desde enero de 2014.

La búsqueda se realizó en “Alcorze”, una herramienta de búsqueda unificada proporcionada por la Universidad de Zaragoza que permite acceder a fuentes internas de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza, así como a fuentes externas (bases de datos) como Science Citation Indes, Medline, Scopus y Science Direct. También se utilizaron otras bases de datos como Pubmed, Cochrane, Google Académico, y otras páginas web como fuentes de información.

Las palabras clave fueron: anestesia, nocicepción, monitorización, opioides, NoL, ANI, SPI, pupilometría, posoperatorio.

II. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Fechas de publicación: entre 2014 hasta 2024
- Publicaciones revisadas por expertos
- Texto completo
- No restricción de idiomas

Para identificar aquellos artículos que cumplieran las características de inclusión se revisaron los títulos y resúmenes de todos los estudios que se encontraron. Si no contaban los resúmenes con la información suficiente o necesaria se revisó el texto completo.

III. CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron todos aquellos artículos que no cumplieran las características expuestas anteriormente. También aquellos cuyo contenido no tuviera relación con nuestros objetivos y los que solo tenían disponible el resumen.

Estos criterios se establecieron con el objetivo de aclarar el uso actual de los métodos de la nocicepción y principalmente conocer las ventajas que nos ofrecen en la anestesia.

Los estudios fueron exportados a Mendeley (gestor de referencias bibliográficas).

RESULTADOS

CONTROL DE LA NOCICEPCIÓN Y DOLOR POSTOPERATORIO

El objetivo principal de un buen control farmacológico consiste en optimizar la eficacia del mismo y reducir la toxicidad. Las posibilidades del tratamiento farmacológico del dolor han aumentado significativamente en las últimas décadas debido al crecimiento de la industria farmacológica, así como al aumento de conocimiento sobre los distintos transmisores que participan en la nocicepción.⁽⁸⁾

Los agentes administrados para controlar mejor el dolor posoperatorio se agrupan en analgésicos opioides o no opioides

Los analgésicos opioides actúan sobre distintos tipos de receptores (μ , δ , κ , σ), uniéndose a ellos con distinta afinidad, lo cual dará respuestas determinadas. El principal efecto analgésico de estos fármacos deriva de la capacidad que tienen para inhibir la transmisión ascendente de la información nociceptiva a nivel de la medula espinal, y a la vez, activan circuitos de disminución del dolor descendente desde el mesencéfalo hasta la medula.⁽⁸⁾

Los opioides son usados en multitud de técnicas anestésicas. Se pueden usar tanto en situaciones donde el paciente está consciente para controlar el dolor como en la anestesia regional. Es cierto que, para disminuir las dosis necesarias, y con ello los efectos secundarios, que son bastante nocivos, es mejor administrarlos junto con otro tipo de fármacos como son los fármacos sedantes (por ejemplo, el Propofol) que tienen efecto sinérgico. De esta forma se consigue la pérdida de consciencia y la anestesia adecuada y necesaria durante los posibles estímulos nocivos que se reciben durante la cirugía.⁽⁹⁾

Estos efectos secundarios que tanto se temen son, entre otros, la somnolencia, el estreñimiento, las náuseas y vómitos, la retención urinaria, el prurito y, en situaciones extremas, la parada cardiorrespiratoria. Al recetar estos medicamentos de forma ambulatoria, siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan secundariamente estos eventos, y, por lo tanto, saber de la posibilidad de recetar laxantes o antieméticos a su vez, avisando siempre de que si aparece alguno de estos vuelvan a consulta.⁽⁹⁾

El opioide ideal es distinto en cada momento, ya que cada uno tiene sus propios efectos. La morfina y el fentanilo, que tienen acción más lenta y prolongada, se pueden usar para la anestesia, pero funcionan aún mejor para la analgesia. Sin embargo, el remifentanilo o el alfentanilo, tienen un inicio de acción más rápido y duran mucho menos tiempo, con lo que es preferible usarlos en infusión durante las intervenciones quirúrgicas.⁽⁹⁾

Como último dato importante sobre los opioides es que existen fármacos que actúan desplazándolos, lo que puede salvar la vida del paciente en situaciones de sobredosificación. Los antagonistas opioides, siendo el más conocido y usado la naloxona, se utilizan en la práctica clínica para recuperar la ventilación espontánea en pacientes que sufren sobredosis de opioides por un exceso durante la anestesia, o incluso en intoxicación voluntaria por administración parenteral. ^(8,9)

Como se ha comentado, existen otro tipo de analgésicos que son los analgésicos no opioides y suelen usarse como coadyuvantes durante la anestesia.

Dentro de este grupo entran múltiples familias muy conocidas como son los antiinflamatorios no esteroides (AINES) que inhiben la ciclooxigenasa, los bloqueantes de los canales de sodio como la lidocaína o la carbamazepina, y los bloqueantes de los canales de calcio como la gabapentina y la pregabalina. Estos fármacos son utilizados de manera individual para el tratamiento del dolor leve-moderado, así como para el tratamiento de los dolores crónicos tanto aislados como en combinación, o en el dolor neuropático. También se emplean como vía para evitar o reducir el uso de opioides, en busca de reducir sus efectos secundarios. ^(8,9,10)

ANALGESIA MULTIMODAL

El manejo del dolor con un único analgésico ha demostrado reducirlo hasta cierto punto, pero no acaba de tener beneficios suficientes a largo plazo, ya que no llega a reducir la hiperalgesia, lo cual deja claro la necesidad de cambiar las técnicas. ⁽¹¹⁾

La nueva tendencia en anestesia consiste en realizar un abordaje multimodal del dolor para conseguir una analgesia más efectiva al actuar sobre varios puntos de las vías de señales nociceptivas. ⁽¹¹⁾

La analgesia multimodal permite conseguir una analgesia de calidad y con menos efectos secundarios, principalmente gracias a la combinación, no solo de distintos fármacos, sino también de distintas técnicas. El principal objetivo de este tipo de analgesia es potenciar los efectos sinérgicos de cada fármaco usando las mínimas dosis posibles reduciendo de esta manera los efectos secundarios así como las también posibles complicaciones. Se ha comprobado desde hace años que el uso de estas técnicas ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de una manera sorprendente tras la cirugía, consiguiendo una recuperación más rápida. ⁽¹¹⁾

Técnicas tempranas y quizás algo más agresivas previas a la cirugía han demostrado eliminar en muchos pacientes el dolor crónico postoperatorio. ⁽¹¹⁾

Empezando por cosas que actualmente parecen tan sencillas y comunes como es la introducción del uso de ultrasonidos para realizar ciertas técnicas de anestesia regional han llevado a desarrollar

nuevos bloqueos nerviosos, los cuales no podían realizarse previamente utilizando únicamente la neuroestimulación o las referencias cutáneas. Esto ha permitido hacer cirugías únicamente con el uso de un bloqueo neuro axial. Es fundamental tener en cuenta que aun teniendo un bloqueo efectivo es recomendable asociar otros fármacos por otras vías, consiguiendo de esta manera disminuir las dosis requeridas de forma individual e intentando incluso que el efecto sea sinérgico y no tan solo aditivo. ⁽¹¹⁾

La combinación de técnicas regionales de anestesia junto con la analgesia sistémica esta principalmente recomendada en intervenciones quirúrgicas de las extremidades, del tórax y del abdomen. ⁽¹²⁾

Las técnicas de anestesia regional en el contexto de un abordaje multimodal del dolor deberían mantenerse hasta que sea requerido por el paciente en el postoperatorio, como por ejemplo los catéteres epidurales. Se ha demostrado que, en pacientes con apneas del sueño, el riesgo de complicaciones postoperatorias se redujo significativamente en comparación con pacientes que recibieron solo anestesia general. ⁽¹³⁾

En el manejo pre y postoperatorio, aparte del bloqueo regional, también se pueden emplearlos bloqueadores de la ciclooxigenasa, mórficos (en la menor dosis posible), anestésicos locales o infiltraciones en la herida quirúrgica, analgesia intravenosa y catéteres epidurales para lograr disminuir la activación de los receptores nociceptivos o la conducción de la señal hasta los centros superiores, lo cual disminuye la respuesta neuroendocrina al estrés, así como la respuesta inflamatoria. ^(12,13)

En resumen, la analgesia multimodal, implica una nueva forma de tratar a los pacientes. H demostrado principalmente una mejoría en su calidad de vida y un postoperatorio con menor número de complicaciones. Para poder llevar a cabo esta técnica es realmente importante la monitorización de la nocicepción durante los procedimientos. ⁽¹³⁾

MONITORIZACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN

En la anestesia general, al existir inconsciencia, no hay percepción consciente del estímulo nocivo, es decir, no hay dolor, hay nocicepción. ⁽¹⁴⁾

Como se ha comentado anteriormente, un mal control de la nocicepción durante la anestesia puede generar efectos adversos en el transcurso de la cirugía. Estos van desde la activación de mecanismos autonómicos o el aumento de la liberación de catecolaminas, hasta incluso un despertar precoz o movimientos involuntarios por un mal uso de bloqueantes musculares. ⁽¹⁴⁾

Por otro lado, un exceso de medicación, en concreto de opioides, puede dar efectos tan graves como una depresión cardiovascular con bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria e incluso

una parada cardiorrespiratoria. La hiperalgesia también se relaciona con un efecto de la sobredosis de opioides.

Con un buen control de la nocicepción se ha comprobado que mejora mucho las tasas de sobre e infra dosificación, disminuyendo así la posibilidad de que ocurran los efectos adversos ya nombrados. ⁽¹⁴⁾

Métodos tradicionales de monitorización

Clásicamente la monitorización para poder cuantificar la nocicepción se ha basado en medir los distintos signos clínicos que sabemos que se relacionan de manera indirecta con la respuesta de nuestro organismo al estímulo nociceptivo. Sabemos que el estrés quirúrgico va a comprometer el correcto funcionamiento del sistema metabólico-endocrino, de la homeostasis, así como la activación del catabolismo celular y del sistema inmunitario. ⁽¹⁵⁾

Estos cambios se ven reflejados en la presión arterial y frecuencia cardíaca, que son fácilmente monitorizables con instrumentos como el manguito de tensión. Un incremento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca reflejan que el paciente tiene dolor. Otros cambios son el aumento de trabajo respiratorio (estando el paciente en respiración espontánea), incremento del diámetro de la pupila, el lagrimeo, la sudoración o el temblor. Todos estos signos, que pueden ser cuantificados con métodos más antiguos o incluso con la observación clínica, indican la presencia de estímulo nociceptivo y, por tanto, de falta de analgesia durante el procedimiento quirúrgico. ^(2,7,15)

Estas estimaciones son imprecisas ya que están sujetas a muchas variables que no tienen que ver con la nocicepción como son el tipo de cirugía, patologías asociadas, posiciones durante la cirugía, medicación previa, etc. En concreto los fármacos hipnóticos normalmente bajan las cifras de tensión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que se debe tener en cuenta en el control de estos. Los bloqueantes musculares inhiben el movimiento, de manera que este no puede valorarse si se administran. Otros fármacos administrados durante la cirugía o que tome el paciente previamente de forma crónica, también pueden interferir en las medidas. Un ejemplo serían los betabloqueantes, que son consumidos por gran parte de la población, ya que inhiben la acción de las catecolaminas que se producen como respuesta a la señal nociceptiva, interfiriendo por tanto en la interpretación de estos signos. ^(7,15)

No solo la medicación administrada puede interferir, también algunas patologías que padezcan los pacientes nos impiden utilizar los métodos antiguos. Se sabe, por ejemplo, que en las arritmias la frecuencia cardíaca puede estar afectada, o que los pacientes con EPOC pueden tener modificados los patrones respiratorios. ⁽¹⁵⁾

La anestesia actual tiene que saber amoldarse a los pacientes, ofreciendo un abordaje individualizado, teniendo en cuenta las patologías previas y los fármacos administrados. Así mismo se han desarrollado monitores que permiten adaptarse a las distintas situaciones, lo cual hace que la valoración sea mucho más preciso. ^(14,15)

Se considera que el monitor de nocicepción ideal debería cumplir al menos las siguientes características: hacer una distinción adecuada e inequívoca de los signos de nocicepción, evidenciar los cambios que se producen tras un estímulo nociceptivo y revelar los cambios en el nivel de efecto analgésico de un fármaco o técnica analgésica en presencia de un estímulo considerado como estándar. ^(7,15)

TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN

La investigación en este sector durante los últimos años ha evolucionado mucho debido a la necesidad de desarrollar técnicas no invasivas, objetivas e independientes de observador que puedan estandarizar la presencia de estímulos nociceptivos y tener una visión más objetiva del proceso anestésico.

Actualmente muchas técnicas de monitorización han sido introducidas para conseguir cuantificar la activación del sistema autonómico y poder valorar el grado de balance nocicepción/anti-nocicepción. ⁽¹⁵⁾

Uno de los sistemas más simples de monitorización se basa en un sistema de puntuación, que va del 0-8, creado por Evans et al. ⁽¹⁶⁾ Realizaron una escala midiendo la contracción del esófago inferior que se provocaba por un estímulo parasimpático como respuesta al estímulo nociceptivo. Esta técnica al ser invasiva no está exenta de complicaciones y en la práctica diaria tiene poca utilidad. Para este último propósito, desarrollaron la escala comparando la contractilidad del esófago con signos clínicos como la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, el sudor o la secreción de lágrimas. La escala queda representada en la tabla 1.

En base a esta técnica, se obtiene una puntuación del 0 al 8, sin identificar un límite claro para clasificar una analgesia como insuficiente. Estas escalas tienen una gran ventaja que es la comodidad y sencillez de su utilización. ⁽¹⁶⁾

Pero a su vez, presentan muchas desventajas en la práctica, empezando principalmente porque estos parámetros dependen de muchas variables incontrolables, inespecíficas y dependientes de cada paciente. ⁽¹⁶⁾

Ítem	Condición	Puntuación
Presión arterial sistólica (PAS) (mmHg)	< Control +15	0
	< Control +30	1
	> Control +30	2
Frecuencia cardiaca (FC) (latidos minutos)	< Control +15	0
	< Control + 30	1
	> Control +30	2
Sudoración	Nada	0
	Piel húmeda al tacto	1
	Piel visiblemente húmeda	2
Lágrimas	Sin exceso de lágrimas en el ojo abierto	0
	Exceso de lágrimas con el ojo abierto	1
	Desbordamiento de lágrimas con el ojo cerrado	2

Tabla 1. Escala de nocicepción de Evans et al. ⁽¹⁶⁾

En líneas generales, la monitorización de la nocicepción intraoperatoria se puede llevar a cabo mediante distintos monitores que van a medir uno, dos o múltiples parámetros. Los sistemas que actualmente más se utilizan, son los dispositivos que cuantifican de manera objetiva la activación del sistema autónomo, la mayoría basados en la respuesta cardiovascular al estímulo nociceptivo.

Se han desarrollado varios monitores de nocicepción más evolucionados que difieren, principalmente, en el número de variables implementadas en los algoritmos y en el tipo de monitorización. ⁽¹⁶⁾

I. ANI

Este monitor se basa en la medición de la frecuencia cardiaca a través de sensores que se colocan en el tórax o en la espalda del paciente. Es un monitor uniparamétrico. ⁽¹⁷⁾

La frecuencia cardiaca es un parámetro relacionado con la actividad del sistema nervioso autónomo. Se va a calcular a través de la medición en el electrocardiograma del intervalo R-R mediante un análisis del algoritmo. Cuando no hay estímulo nociceptivo predomina el tono parasimpático en el corazón y habrá más variabilidad de la frecuencia cardiaca, mientras que cuando hay estímulo se hace predominante la respuesta simpática y disminuye la variabilidad. ⁽¹⁷⁾

El ANI traslada esta variabilidad de la frecuencia cardiaca en una escala numérica donde los valores altos representan tono parasimpático creciente y niveles nociceptivos decrecientes. La escala va de 0 a 100 siendo el punto de corte 50. Cuando los valores están por debajo de 50 no estamos consiguiendo una privación de la nocicepción adecuada y deberemos intervenir bloqueando los estímulos nociceptivos desde cualquiera de las formas a través de las cuales podemos actuar.⁽¹⁷⁾

En un primer momento, el monitor ANI se desarrolló para predecir la reactividad hemodinámica del paciente bajo anestesia general. Sin embargo, luego demostró que podía también cuantificar el comportamiento ante el estímulo nociceptivo; si el ANI del paciente disminuye, la probabilidad de tener un evento hemodinámico en los próximos 10 minutos aumenta.⁽¹⁸⁾

Se calcula el valor de ANI cada segundo, y luego se obtienen un promedio de dos periodos de tiempo, uno corto de dos minutos y uno más largo de cuatro minutos. Estos promedios van a permitir adelantarse a una reactividad hemodinámica del paciente ante un estímulo nociceptivo. La interpretación de los valores que obtenemos aplicando la herramienta ANI son:⁽¹⁸⁾

- Inferior a 50: indica que un episodio de reactividad hemodinámica en los próximos 10 minutos es muy probable
- En el rango de 50-70: la aparición de un episodio de reactividad hemodinámica en los 10 minutos siguientes será poco probable. Estos valores corresponden a una analgesia adecuada.
- Superior a 70: es muy probable que se esté produciendo una sobredosis de opiáceos.

Existen ciertos medicamentos y situaciones que interfieren en el reflejo parasimpático y por lo tanto dificultan una buena lectura del ANI.

Valores ANI	Nocicepción	Reacción hemodinámica
<50	Presente	Muy probable
50 – 70	Ausente	Ausente
>70	Ausente	Muy probable

Tabla 2. Interpretación de los resultados de la herramienta ANI.⁽¹⁸⁾

El monitor ANI se ha probado en distintos tipos de procedimientos quirúrgicos, así como en diversas técnicas anestésicas. También se empleó durante el COVID en distintas unidades de cuidados intensivos para valorar su funcionamiento.⁽¹⁹⁾

Uno de los problemas de este sistema es que ofrece mucha variabilidad entre los individuos, lo cual puede limitar su uso en la práctica clínica.

Gracias a el uso de la variación del ANI para evaluar la nocicepción, se ha demostrado una mayor correlación con escalas de dolor en pacientes que están conscientes a los cuales se les cuantificó el dolor con la herramienta ANI y a su vez con escalas del dolor subjetivas. Se objetivo que esta herramienta es más sensible en la interpretación de la respuesta al estímulo nociceptivo que la medición de la presión arterial y frecuencia cardiaca de manera aislada. ⁽¹⁹⁾

Está demostrado que ha habido una disminución en la administración de opioides en las intervenciones quirúrgicas donde se ha empleado el monitor ANI y también una disminución del dolor postoperatorio. ⁽¹⁵⁾

Sin embargo, la interpretación del ANI puede ser compleja, ya que factores como la edad, la medicación concomitante u otras condiciones médicas pueden influir en los resultados. Por ejemplo, son especialmente complicados los pacientes en los que no podemos medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca, como las patologías arritmogénicas, pacientes con marcapasos o con medicamentos que afectan al tono autonómico. ⁽²⁰⁾ En estos pacientes el uso del monitor ANI no nos permite tener la exactitud que desearíamos para un buen control de la nocicepción y es por ello por lo que se ha ido investigando, tratando de mejoras estas técnicas.

II. Surgical Pleth Index (SPI)

Este monitor nace como una alternativa para la monitorización objetiva del dolor en pacientes inconscientes durante una operación en el año 2007 de manos de Huiku y cols. ⁽²¹⁾ Su objetivo era mejorar la sensibilidad y sobre todo especificidad del dolor durante una intervención quirúrgica con anestesia general. ⁽²¹⁾

El SPI es una herramienta de monitorización que usa las señales de fotoplethismografía de las arteriolas de los dedos y así detectan el balance entre nocicepción/anti-nocicepción durante la anestesia general. Los valores de SPI se calculan siguiendo la siguiente ecuación: $SPI = 100 - (0,33 \times HBI + 0,67 \times PPGA)$ donde PPGA es la amplitud de onda de fotoplethismografía y HBI es el latido. ⁽²¹⁾ Una ventaja de este método es que es muy sencillo de utilizar, solo se requiere la colocación de un pulsioxímetro en el dedo, evitando así una técnica invasiva.

Los valores varían del 0 al 100 siendo los más altos indicación de respuesta nociceptiva. El rango objetivo durante una anestesia general suele ser de 20 a 50. Se debe intentar mantener los valores por debajo de 50 durante la operación y evitar un aumento rápido de $SPI > 10$. ^(21,22)

Durante un tiempo los estudios no encontraron asociación entre la reducción en el consumo de opioides intraoperatorios y la analgesia guiada por SPI. Sin embargo, los estudios más recientes

han comprobado la reducción del dolor postoperatorio al mantener niveles en torno a 30. También sugieren un beneficio en la administración de opioides en los minutos previos al despertar en aquellas situaciones donde el índice sea superior a 30, disminuyendo el dolor postoperatorio con un riesgo bajo de sobredosificación ^(23,24).

Existe variabilidad entre adultos y niños, no siendo posible aplicar esta técnica de la misma manera. A edades más tempranas valores más elevados pueden ser considerados suficiente, pero este valor irá disminuyendo conforme avanza la edad. En los niños se propone poner como referencia valores menos de 40 para evitar dolores postoperatorios. ⁽²⁵⁾

No solo se consigue reducir el consumo de opioides durante la cirugía y tiempos de extubación más cortos, sino que también el SPI ayuda a reducir la incidencia de eventos adversos intraoperatorios como cambios hemodinámicos tales como la hipertensión o hipotensión, taquicardia, o movimientos somáticos no deseados, consiguiendo así mejores resultados. Por otro lado, en pacientes de edad avanzada el uso del SPI se asocia con menor incidencia de delirio en la URPA que cuando se utiliza analgesia convencional sin monitorización de la nocicepción. ⁽²²⁾

El SPI también tiene sus inconvenientes, ya que este parámetro se ve alterado por factores que influyen en la activación del sistema nervioso autónomo que no se relacionan con la nocicepción. De manera que solo va a poder ser empleado en pacientes sometidos a anestesia general, ya que, por ejemplo, en anestesia loco regional en las que pueda aparecer ansiedad, podrían confundir la medición del SPI y ser considerado un estímulo nociceptivo. ^(24,25)

Esta técnica de monitorización de la nocicepción tiene cuantiosas limitaciones. Cualquier elemento que varíe el intervalo entre latidos, la presencia de un marcapasos o arritmias y extrasístoles, la disminución del volumen intravascular, la atropina, los medicamentos antihipertensivos, la hipotermia, las posiciones durante la operación (tales como trendelenburg y anti-tren), el despertar operatorio o el estrés emocional, son factores que influyen en la medida del SPI ya que están relaciones con una afectación del tono simpático. ^(22,25)

III. Nociception level index (NoL)

Al contrario que el resto de los monitores que hemos repasado hasta ahora el NoL monitoriza la nocicepción utilizando distintos parámetros. Esta es la técnica más novedosa para monitorizar la nocicepción actualmente. Desarrollada por Ben-Isral et al. ⁽²⁶⁾, la mayor novedad de este sistema sería que es multiparamétrico.

El NoL integra en una escala distintos marcadores clínicos de la nocicepción. Además de incluir la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la amplitud de la onda de la fotopleletismografía (PPGA), implemente la medida de los cambios en las propiedades eléctricas de la piel del paciente al incluir la sudoración causado por el estímulo nociceptivo.

Se va a basar en un análisis de la activación del circuito medular nociceptivo-autónomo a partir de información conseguida de forma no invasiva. El índice se calcula con un monitor PM-200 (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Israel) ⁽²⁶⁾ Cuyo esquema simplificado se muestra en la figura 1.

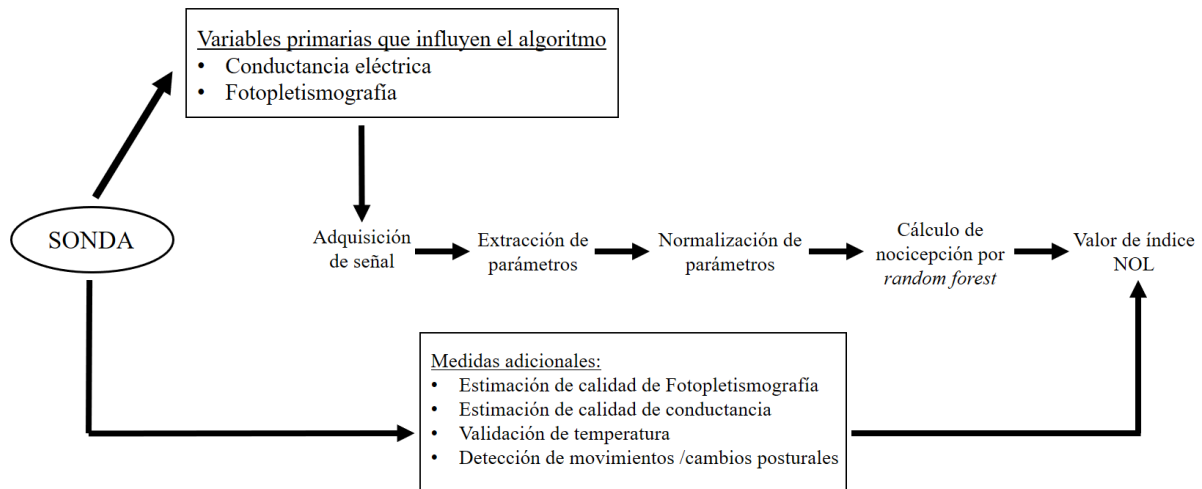


Figura I. Esquema del cálculo del índice NOL mediante el monitor PM – 200 ⁽²⁶⁾

El dispositivo en si es muy sencillo dado que consiste en un dedil que contiene un fotopleletismógrafo de reflexión, un sensor de conductibilidad eléctrica, un acelerómetro y un sensor de temperatura. En la fotopleletismografía hay una luz infrarroja que emite un haz que se refleja en los vasos en dependencia de los hematíes que pasan. La luz se refleja en un transductor que genera un voltaje proporcional a la cantidad de sangre que pasa por los vasos. La conductibilidad se mide por electrodos separados y representa la facilidad que ofrece la piel al paso de la corriente eléctrica. De esta manera obtendremos 5 parámetros: ^(26,28)

- Frecuencia cardiaca la cual se lleva usando para monitorizar la nocicepción durante décadas.
- Variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- Amplitud de onda de fotopleletismografía: cuando hay estímulos nociceptivos hay una disminución de la onda que se relaciona con la intensidad del estímulo y la analgesia que tiene el paciente. ⁽²⁷⁾
- Conductibilidad eléctrica de la piel: cuando se activa el sistema nervioso simpático se va a estimular la secreción de fluidos y salida de iones por las glándulas sudoríparas. El aumento de esto va a mejorar la conductibilidad eléctrica de manera proporcional a la activación simpática.
- Temperatura.

En el estudio original se integraban estos parámetros de dos formas, se realizaba una integración lineal de los parámetros y otra no lineal mediante la técnica *random forest*, una técnica de regresión con la capacidad de conocer incluso las relaciones no lineales que existen entre todos estos parámetros nombrados anteriormente. ⁽²⁶⁾

Estos resultados se formularon en una escala de 0 a 100 y los valores altos indican más nocicepción. Se recomienda unos valores de NoL objetivo de 10 a 25. Los resultados se compararon con los datos que se habían medido durante la cirugía relacionados con la nocicepción, la presencia de algún posible evento nociceptivo (por ejemplo, la intubación) y la concentración de opioides que se había administrado al paciente. Estos resultados demostraron buena correlación entre el nivel de nocicepción real con el que había percibido el índice NoL calculado por los dos tipos de regresión, aunque se mostró más correlación con la regresión no lineal. ⁽²⁹⁾

Al medir tantos parámetros a la vez una de las ventajas del NoL es que no solo detecta el estímulo nociceptivo, sino que encima es capaz de diferenciar la intensidad del estímulo o detectar estímulos leves. ⁽³⁰⁾

La sensibilidad del índice NOL es superior a cualquier parámetro clínico usado anteriormente, incluido la medición de la tensión arterial de manera continua. A diferencia de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, con el índice NoL no se van a ver reflejados los efectos hemodinámicos derivados del aumento de las concentraciones de los opioides, y puede por ello detectar estímulos nociceptivos incluso con mayores dosis de remifentanilo o fentanilo ^(30,31). Sin embargo, cuando se han utilizado estímulos de otro tipo (no nociceptivos) en pacientes bajo distintos regímenes controlados, los cambios en el índice NoL son proporcionales a los estímulos y sabe discriminar los que no son nociceptivos de los que si con alta sensibilidad y especificidad, respondiendo proporcionalmente a la intensidad de estos y atenuándose al administrar fármacos analgésicos. El hecho de poder ver la respuesta que tiene cada paciente ante distintos estímulos gracias a la herramienta NoL puede ayudar también a conocer la sensibilidad nociceptiva de cada paciente y al saber eso anticiparse a la situación y tratar el pre, intra y postoperatorio de manera más individualizada. ⁽³²⁾

Otra de sus grandes ventajas es que la anestesia guiada por NoL se ha relacionado con menores dosis de remifentanilo y otros opioides, así como menor incidencia de hipotensión intraoperatoria, sin modificar las puntuaciones del dolor ni los requerimientos de medicación para el dolor en el posoperatorio inmediato. Si se extrapola esto a estudios que estiman la repercusión de la hipotensión sobre tasas de infarto o insuficiencia renal aguda en el perioperatorio estaríamos hablando de que el NOL podría reducir estos episodios en 20 eventos por cada 1000 pacientes

sometidos a cirugía no cardíaca y ahorraría 83 días de hospitalización con sus consecuentes gastos. ⁽³³⁾

Gracias al uso de monitores de la nocicepción en la anestesia multimodal son capaces de captar el efecto de las técnicas regionales y, combinando el electroencefalograma frontal y el NoL, pueden estimar de manera independiente los efectos hipnóticos y analgésicos en la combinación de opiáceos con otros fármacos que tienen también actividad analgésica. ^(34,35)

El NoL puede usarse no solo de manera intraoperatoria. Se ha demostrado que el uso de este en pacientes en unidades de reanimación o cuidados intensivos permite hacer un seguimiento objetivo de las maniobras nociceptivas y así poder optimizar su tratamiento analgésico. De manera especial en pacientes a los que se les administran analgésicos no opioides como AINE, ketamina o dexmedetomidina o técnicas loco-regionales, que pueden reducir la necesidad de opioides. ⁽³⁶⁾

A pesar de que las ventajas de esta herramienta son múltiples, también presenta muchas limitaciones que no se han podido resolver. Por un lado, los criterios de exclusión son numerosos e incluyen el uso crónico de opioides, trastornos psiquiátricos severos, IMC>40, tratamiento con betabloqueantes, marcapasos, cirugías de urgencia, etc. Además, aunque gracias al acelerómetro y el termómetro se modulaban las interferencias, no se pueden eliminar del todo y al ser un mecanismo que se pone en el dedo como un pulsioxímetro puede afectarse por condiciones externas como el movimiento, temperatura del quirófano, hipotermia en zonas distales que provoca hipoperfusión distal, u otras causas. ^(37,38)

Como en otros monitores, los pacientes con arritmias severas, fibrilación auricular principalmente, que lleven marcapasos o tratamiento con fármacos inótrpos o cronotopos, situaciones que provocan gran liberación de catecolaminas endógenas no relacionadas con la nocicepción, van a poder generar modificaciones en la respuesta del índice NoL. Probablemente la mayor de sus limitaciones es que al ser un monitor tan novedoso no están fijadas por unos expertos las maneras de validar los monitores usando parámetros clínicos claramente definidos. ⁽³⁸⁾

Cabe destacar, que a pesar de todo esto, el monitor NoL ha demostrado ser superior frente a otros monitores ya que permite regular y ajustar la dosis administrada de distintos fármacos, principalmente los opioides intraoperatorios, así como una mayor estabilidad hemodinámica. Esto es un gran paso, como ya hemos dicho, sustancialmente porque reduce las complicaciones postoperatorias más habituales y lo más importante, mejoran la calidad de vida de los pacientes. ⁽³⁸⁾

Con el objetivo de ilustrar de manera clara y precisa los hallazgos obtenidos en nuestra revisión acerca de la monitorización de la nocicepción mediante el sistema NoL, se presenta a continuación una tabla resumen (tabla 3).

Esta tabla recopila una selección de estudios relevantes en los que se ha empleado el monitor NoL, destacando sus resultados significativos. Los datos aquí mostrados subrayan la robustez y fiabilidad del sistema NoL, pudiendo consolidarlo como la herramienta más avanzada y eficaz actualmente disponible en los sistemas sanitarios para la monitorización de la nocicepción.

Los resultados recopilados de manera esquematizada en la tabla 3 refuerzan nuestra conclusión de que el monitor NoL no solo proporciona una medición lo más precisa y consistente posible del dolor nociceptivo, sino que también mejora significativamente la calidad de la atención al paciente.

ESTUDIO	PARÁMETROS MEDIDOS	N	MÉTODOS	RESULTADOS
Ben-Israel N ⁽²⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia cardiaca (FC) - Variabilidad de FC - Amplitud de onda de pletismógrafo - Nivel de conductancia e la piel - Número de fluctuaciones de la conductancia de la piel y sus derivadas temporales 	25	<ul style="list-style-type: none"> - NoL líneal basado en la regresión lineal ordinaria - NoL no lineal basado en una regresión random forest 	El índice NoL discrimino mejor los eventos quirúrgicos nocivos en comparación con los parámetros individuales. NoL no líneal clasifico mejor el nivel de nocicepción en comparación con el NoL líneal
Loggia ML ⁽²⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> - FC - Conductancia de la piel - Calificaciones verbales 	39	<p>Evaluaron estos parámetros en varonessanos durante la aplicación de 12 estímulos de calor de 6 segundos de diferentes intensidades en el antebrazo</p>	La conductancia de la piel es más sensible para detectar cambios de percepción dentro del sujeto, pero la FC parece predecir mejor las calificaciones del dolor a nivel grupal. Los monitores multiparamétrico se serían la solución.
Jildenstål P ⁽²⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - FC - Variabilidad de FC - Amplitud de onda de pletismógrafo - nivel de conductancia de la piel - Número de fluctuaciones de la conductancia de la piel y sus derivadas temporales 	7	Cirugía electiva de cabeza y cuello bajo anestesia general	En índice NoL captó las respuestas nociceptivas las antes que las alteraciones hemodinámicas. Existe relación entre la nocicepción y la sensibilidad del NoL y es un buen marcador para la analgesia óptima.
Saunders R ⁽³³⁾	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión intraoperatoria - Daño miocárdico postoperatorio - Daño renal postoperatorio 	1000	Procedimientos no cardiacos que requirieron anestesia general	Evidencio que el NoL podría reducir estos episodios en 20 eventos por cada 1000 pacientes sometidos a cirugía no cardiaca y ahorraría 83 días de hospitalización.
Coeckelenbergh S ⁽³⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> - FC - Variabilidad de FC - Amplitud de onda de pletismógraf - Nivel de conductancia de la piel 	58	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego: pacientes sometidos a cirugía maxilofacial bajo	En pacientes ASA 1y 2 la monotorización combinada con el BIS y el NoL puede medir los efectos hipnóticos de los fármacos utilizados y controlar la infusión de anestesia

	- Número de fluctuaciones de la conductancia de la piel y sus derivadas temporales		anestesia de infusión controlado por propofol-remifentanilo.	
Ghanty I ⁽³⁷⁾	- Medida continuada de la presión arterial (PA) - Medida continuada de FC - Índice NoL	72	Uso del NoL durante cirugías generales con inducción anestésica con remifentanilo y propofol.	Mostró que el NoL discriminaba mejor los eventos nocivos (incisión cutánea e intubación) y no nocivos, en comparación con la FC y la PAM.
Meijer FS ⁽⁶⁾	- Nivel de nocicepción (mediante NoL) - La PA no invasiva - FC	80	Estudio aleatorizado simple ciego programado para procedimientos abdominales mayores bajo anestesia de remifentanilo o propofol mediante la infusión controlada por objetivo.	La analgesia guiada por el nivel de nocicepción durante la cirugía abdominal mayor resultó en un 30% menor de consumo de remifentanilo.
Sbeghen V ⁽³¹⁾	- Nivel de nocicepción (NoL) - Parámetros hemodinámicos	50	Comparar la respuesta nociceptiva inducida usando el NoL, por GVL o MAC durante la laringoscopia con o sin intubación.	El NoL fue más sensible que el HR para detectar respuestas nociceptivas a MAC frente a GVL.
Treister R ⁽³⁰⁾	- FC y su variabilidad - Potencia espectral de alta frecuencia - Nivel de conductancia de la piel - N° de fluctuaciones de la conducción cutánea - Amplitud de onda de pulso fotopleletismográfica	45	Comparar la combinación de múltiples parámetros autónomos y cada parámetro por si solo en su capacidad para diferenciar entre 4 categorías de intensidad del dolor.	Ningún parámetro por si solo diferenciaba entre las categorías de dolor. Sin embargo, la combinación de parámetros diferenció significativamente entre dolor y ausencia de dolor, sino también entre todas las categorías.
Lavand'homme P ⁽³²⁾	- Índice NoL - Movilización de pacientes tras cirugía	75	Comparar el postoperatorio de los pacientes tras una artroplastia de rodilla usando el índice NoL.	El control de la nocicepción intraoperatoria en las artroplastias es importante para reducir el dolor postoperatorio y los días de hospitalización.

Tabla 3. Resumen de los principales estudios que analizan la herramienta NoL incluidos en nuestra revisión. FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media, PA: presión arterial; MAC: Macintosh blade; GVL: Spectrum LoPro blade; ASA: American Society of Anesthesiologists; BIS: monitor de índice bispectral

IV. Pupilometría

La pupila modula la entrada de luz que alcanza la retina gracias a su capacidad de dilatarse y contraerse para permitir una buena visión. El diámetro que adopta la pupila va a depender fundamentalmente de los músculos lisos que contraen o dilatan el iris, lo cual es controlado por el sistema nervioso autónomo. El musculo constrictor está innervado por el sistema parasimpático a través de sus fibras colinérgicas y el dilatador del iris por el simpático. ⁽³⁹⁾

Esto nos hace llegar a la conclusión de que, ante estímulos nociceptivos o dolorosos, así como por estrés emocional, la pupila va a dilatarse, tanto en el paciente despierto como en el paciente anestesiado. En estos últimos el reflejo se debe a que el tono parasimpático se encuentra reducido mientras recordamos que en pacientes despiertos es por activación del simpático. No está muy claro como ocurre, pero parece ser que el estado de inconsciencia interrumpe el impulso que sale del ganglio supraespinal del que va a depender la innervación simpática de la pupila. Lo cual se traduce en falta de sensibilidad a las catecolaminas y la influencia exclusiva del estímulo neuronal de la pupila provoca su contracción. En resumen, en un paciente anestesiado la pupila va a estar contraída en un tamaño aproximado de 2 milímetros. Los estímulos nociceptivos van a provocar, tal como haría el reflejo fotomotor, que se inhiba este sistema y se produzca dilatación de la pupila. ⁽⁴⁰⁾

En varios estudios, desde 1997 hasta ahora se ha estudiado la relación entre el reflejo pupilar y las concentraciones plasmáticas de opioide en personas bajo anestesia general. Se ha observado que, aunque los opioides producen una atenuación del reflejo pupilar ante un estímulo doloroso dosis-dependiente, el reflejo pupilar no se ve inhibido totalmente al usar opioides y halogenados a la vez y, por lo tanto, en esos casos, podría ser fiable la pupilometría. ^(41,42)

En comparación con el resto de los monitores que hemos visto la pupilometría no se ve afectada por las variaciones hemodinámicas que se puede sufrir durante las intervenciones quirúrgicas, lo cual supone una ventaja. No es solo el reflejo simpático lo que genera el reflejo de dilatación pupilar, sino que detrás existen múltiples reacciones bioquímicas, neurotransmisores y núcleos como el locus coeruleus, que permiten ver que hay muchas estructuras del sistema nervioso central involucradas en este reflejo y que también forman parte de las vías del dolor. ⁽⁴²⁾

Si bien no es inhibido el reflejo por el uso de opioides, sí que se ha visto que se ve afectado por medicaciones como la atropina o la metoclopramida, usados también frecuentemente en intervenciones quirúrgicas. ⁽⁴³⁾

A pesar de la escasez de estudios que existen cuantificando el beneficio clínico de la pupilometría, sí que se ha observado que cuando se usa hay una disminución en el consumo de opioides, no solo durante las cirugías sino también en el postoperatorio. ⁽⁴³⁾

En distintos estudios con pacientes ginecológicas también se ha demostrado disminución del dolor a largo plazo. ^(44,45) Por otro lado se identificaron mayores episodios hipertensivos debido a la disminución en la administración de opioides.

Si es cierto que tiene menor tiempo de latencia, ya que no depende del simpático para determinar su acción, pero también es cierto que una de sus grandes limitaciones es que no puede ser monitorizado de manera continua hoy en día. También hay otras limitaciones prácticas como la posibilidad de movimientos oculares o posiciones quirúrgicas que no permitan la medida de esta, como el decúbito prono, así como ciertas enfermedades oftalmológicas y neurológicas, que si afectan al nervio oculomotor pueden impedir una medida precisa.

Todos estos argumentos nos hacen llegar a la conclusión de que es necesario incrementar la investigación y el estudio en este ámbito de monitorización, para poder evaluar su eficacia de forma más precisa. ^(17,46)

DISCUSIÓN

La monitorización de la nocicepción es un elemento clave en el proceso anestésico actual, que poco a poco va a ir cobrando mayor importancia en el ámbito quirúrgico.

El uso de los parámetros antiguos para intentar valorar el dolor no era eficiente ni suficiente, por ello no se percibía la importancia de este procedimiento. Pero gracias a las novedades que hemos explicado en esta revisión se ha podido comprobar las ventajas de tener controlado el dolor.

La mayoría de los métodos que hemos revisado son uniparamétricos; el ANI capta la frecuencia cardiaca que aumenta al activarse el sistema simpático con el dolor, en el SPI se valora la onda de fotopletismografía que se genera en las arteriolas cuando hay estímulos dolorosos y la pupilometría consiste en la valoración de la midriasis que se genera al sentir dolor. Todos ellos han sido muy útiles y pueden ser usados hoy en día, pero tienen una serie de desventajas que hacen que no sean el método de elección. ^(18,21,22)

Como método de elección existe el NoL, que es el único método multiparamétrico que se ha desarrollado en el mundo actual de la medicina. Midiendo la frecuencia cardiaca, la onda de fotopletismografía, los cambios de temperatura y la conductibilidad de la piel se valora de manera más exacta los cambios del paciente y los momentos en los que se activa el sistema simpático cuando hay estímulos nociceptivos. Además de ser el método más específico y completo es fácil de usar dado que consiste solo en un dedal que se coloca en la mano del paciente como si fuese un pulsioxímetro, observando los valores en un monitor. ^(26,28)

El NoL se está utilizando actualmente desde la entrada a quirófano hasta su salida para valorar el dolor del paciente. De esta manera desde que se inicia la inducción anestésica se irá evaluando junto con la profundidad anestésica (el BIS) la nocicepción del paciente, pudiendo adecuar de esta manera la medicación para que sea más efectiva, e individualizando las dosis necesarias. ⁽³⁹⁾

Antes del NoL, la cantidad de anestésicos, analgésicos o relajantes musculares que necesitaban los pacientes se calculaba según el peso, sexo y distintos parámetros anteriormente comentados. Aplicando las mismas técnicas de manera generalizada en todos los pacientes. Pero actualmente el NoL nos permite ver cómo va disminuyendo la sensibilidad del paciente prácticamente a la vez que se va introduciendo el fármaco y por lo tanto se puede adecuar mejor el tratamiento y evitar efectos adversos. ⁽³⁹⁾

Uno de los principales objetivos es disminuir los efectos no deseados de la sobredosificación de opioides entre los cuales se encuentran la somnolencia, la pérdida de apetito, el estreñimiento, los mareos, las náuseas y vómitos, la obstrucción intestinal, la sequedad de boca, cefalea, sudoración, retención urinaria, reducción del gasto cardiaco, confusión, depresión respiratoria, prurito,

tolerancia por insensibilización e hiperalgesia inmediata que podría evolucionar a síndrome del dolor crónico. ⁽⁹⁾

Hoy en día, está comprobado que el menor uso de opiáceos y la individualización del tratamiento anestésico han mejorado los postoperatorios, reduciendo los efectos secundarios nombrados y las secuelas de estos, como por ejemplo la hipotensión y su repercusión sobre las tasas de infarto o insuficiencia renal aguda ⁽³³⁾ en el perioperatorio, que antes eran desgraciadamente muy frecuentes. La combinación de los parámetros medidos antiguamente de manera individual en un solo monitor (el NoL) ha demostrado la exactitud en la monitorización de la nocicepción ⁽³⁰⁾ y gracias a ella la titulación de fármacos anestésicos se puede individualizar hoy en día de manera que reduzca tanto los efectos secundarios, como los días de ingreso, con los consecuentes los gastos del sistema sanitario. ^(6,34)

Gracias a estos avances hemos llegado a la conclusión de la importancia que tiene la percepción de la nocicepción durante la cirugía y como llega a cambiar la situación del paciente cuando se monitoriza. Todos estos estudios nos llevan a la evidencia de que es necesario incrementar la investigación en este campo, ya que en poco tiempo se han conseguido desarrollar monitores multiparamétricos convirtiéndose los mismos en método de elección, reduciendo los efectos secundarios.

Para ello es necesario implantar el uso de estos monitores como algo básico en la práctica clínica diaria en los quirófanos, para conseguir más experiencia y evidencias de sus ventajas, pudiendo explorarlas y potenciarlas en un futuro.

CONCLUSIONES

La nocicepción ha sido el último parámetro en desarrollarse en el ámbito de la monitorización anestésica, representando uno de los avances más actuales para los anestesiólogos. Gracias a esta monitorización, se están implementando nuevas técnicas anestésicas que ayudan a reducir la sobredosificación. En la actualidad, el objetivo es practicar una anestesia multimodal, la cual permite un abordaje individualizado de los pacientes, con el objetivo de utilizar la menor dosis de fármacos analgésicos posibles en cada caso.

Según la bibliografía revisada los efectos secundarios más significativos de los opioides podrían evitarse mediante el uso de monitores de nocicepción y el ajuste adecuado de sus dosis. Estos efectos secundarios no son desdeñables e incluyen íleo paralítico, náuseas y vómitos postoperatorios, y depresión respiratoria. La prevención de estos efectos adversos permite reducir la duración de la estancia hospitalaria y los costes asociados al cuidado de la salud.

Los estímulos nociceptivos inducen alteraciones en el sistema nervioso autónomo independientemente del estado de consciencia del sujeto. Estas alteraciones pueden ser cuantificadas mediante monitores especializados. En los últimos años, se han desarrollado diversos sistemas de monitorización basados en diferentes respuestas fisiológicas. Entre los métodos de monitorización documentados en la literatura se encuentran el Índice Analgésico/Nociceptivo (ANI), el Índice de Estrés Postoperatorio (SPI), el Índice Nociceptivo (NoL) y la pupilometría.

Basándose en la revisión de la literatura, se concluye que el Índice Nociceptivo (NoL) representa el método de monitorización óptimo, dada su naturaleza multiparamétrica y su reciente desarrollo. Este método se fundamenta en la aplicación de técnicas de regresión no lineal sobre múltiples parámetros autonómicos, evidenciando una correlación superior con la nocicepción en comparación con otros sistemas que emplean un único parámetro. Estudios han demostrado que la implementación del NoL durante el periodo intraoperatorio podría disminuir hasta un 33% las complicaciones asociadas a la sobredosificación de opioides.

No obstante, se requiere la realización de más ensayos clínicos y estudios multicéntricos para evaluar exhaustivamente las ventajas del uso del monitor NoL durante el periodo intraoperatorio y su impacto en el postoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Romera, E., Perena, M. J., Perena, M. F., & Rodrigo, M. D. (2000). Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*, 7(Supl II), 11-17.
2. Eblen-Zajjur, A. (2005). Neurofisiología de la nocicepción. *Gaceta Médica de Caracas*, 113(4), 466-473.
3. Zegarra Piérola, J. W. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta médica peruana*, 24(2), 35-38.
4. Shahiri, T. S., Richebé, P., Richard-Lalonde, M., & Gélinas, C. (2022). Description of the validity of the Analgesia Nociception Index (ANI) and Nociception Level Index (NOL) for nociception assessment in anesthetized patients undergoing surgery: a systematized review. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1-13.
5. Ferreira, A. L., Nunes, C., Mendes, J. G., & Amorim, P. (2019). Do we have today a reliable method to detect the moment of loss of consciousness during induction of general anaesthesia?. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 66(2), 93-103.
6. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. (2019). Nociception-guided versus standard care during remifentanyl-propofol anesthesia: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 130(5), 745-755.
7. Meijer F, Honing M, Roor T, Toet S, Calis P, Olofsen E, et al. (2020). Reduced postoperative pain using nociception level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 125(6), 1070-1078.
8. Ghiyasinab M, Morisson L, Laferriere-Langlois P, Geraldo-Demers M, Gelinas C, Nadeau-Valle M. (2022). Identification of the intraoperative antinociceptive effect of intravenous fentanyl using the Nociception Level (NOL) index versus clinical parameters in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a secondary analysis of the NOLGYN study. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 41(4), 101102
9. National Collaborating Centre for Cancer. (2012). Opioids in Palliative Care Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults [140]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115251/>
10. Rosa-Díaz, J., Navarrete-Zuazo, V., & Díaz-Mendiondo, D. M. (2014). Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva, 37(1) 18-26. Medigraphic.com. Recuperado el 19 de mayo de 2024, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cma141c.pdf>
11. Martins, T. P., Souza, D. M., & Souza, D. M. (2023). Use of multimodal anesthesia in the treatment of postoperative pain. *BrJP*, 6, 427-434.

12. Tornero, C. T., Rodríguez, L. F., & Valls, J. O. (2017). Analgesia multimodal y anestesia regional. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 64(7), 401-405.
13. Memtsoudis, S. G., Stundner, O., Rasul, R., Sun, X., Chiu, Y. L., Fleischut, P., ... & Mazumdar, M. (2013). Sleep apnea and total joint arthroplasty under various types of anesthesia: a population-based study of perioperative outcomes. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 38(4), 274-281.
14. Martini, C. H., Boon, M., Broens, S. J., Hekkelman, E. F., Oudhoff, L. A., Buddeke, A. W., & Dahan, A. (2015). Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol–remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 123(3), 524-534.
15. Gruenewald, M., & Dempfle, A. (2017). Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva anesthesiologica*, 83(2), 200-213.
16. Evans, J. M., Bithell, J. F., & Vlachonikolis, I. G. (1987). Relationship between lower oesophageal contractility, clinical signs and halothane concentration during general anaesthesia and surgery in man. *British journal of anaesthesia*, 59(11), 1346-1355.
17. Ghanty, I., & Schraag, S. (2019). The quantification and monitoring of intraoperative nociception levels in thoracic surgery: a review. *Journal of Thoracic Disease*, 11(9), 4059.
18. Julien, M., Décary, E., Olivier Verdonck, M. D., Fortier, L. P., Drolet, P., & Philippe Richebé, M. D. (2017). Evaluation of the analgesia nociception index (ANI) in healthy awake volunteers. *Canadian Journal of Anesthesia*, 64(8), 828.
19. Hum B, Christophides A, Jin Z, Elias M, Taneja K, Bergese SD. (2023). The validity and applications of the analgesia nociception index: a narrative review. *Frontiers in Surgery*, 10.
20. Santana Fuentes, L. (2022). Utilización del monitor Analgesia Nociception Index (ANI) para optimizar la analgesia en pacientes sometidos a sedación: proyecto de investigación.
21. Merino Julián, I. (2016). Evaluación de SPI (Surgical Pleth Index) como monitorización intraoperatoria nociceptiva durante la anestesia general.
22. Oh, S. K., Won, Y. J., & Lim, B. G. (2024). Surgical pleth index monitoring in perioperative pain management: usefulness and limitations. *Korean Journal of Anesthesiology*, 77(1), 31.
23. Ledowski, T., Schneider, M., Gruenewald, M., Goyal, R. K., Teo, S. R., & Hruby, J. (2019). Surgical pleth index: prospective validation of the score to predict moderate-to-severe postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e328-e332.
24. Ledowski, T., Burke, J., & Hruby, J. (2016). Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(3), 371-374.
25. Ledowski, T., Sommerfield, D., Slevin, L., Conrad, J., & von Ungern-Sternberg, B. S. (2017). Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children? *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 119(5), 979-983.

26. Ben-Israel, N., Kliger, M., Zuckerman, G., Katz, Y., & Edry, R. (2013). Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *Journal of clinical monitoring and computing*, 27, 659-668.
27. Korhonen, I., & Yli-Hankala, A. (2009). Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(8), 975-985.
28. Loggia, M. L., Juneau, M., & Bushnell, C. M. (2011). Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *Pain*, 152(3), 592-598.
29. Jildenstål, P., Hallén, K., Almskog, K., Sand, J., & Warren Stomberg, M. (2018). Monitoring the nociception level intraoperatively-an initial experiences. *J Anaesth Intensive Care Med*, 7(2), 555709.
30. Treister, R., Kliger, M., Zuckerman, G., Goor-Aryeh, I., & Eisenberg, E. (2011). S513 A COMBINATION OF MULTIPLE AUTONOMIC PARAMETERS, RATHER THAN EACH PARAMETER ALONE, YIELDS SIGNIFICANT DIFFERENTIATION BETWEEN HEAT PAIN INTENSITIES. *European Journal of Pain Supplements*, 5(S1), 264-264.
31. Sbeghen V, Verdonck O, McDevitt J, Zaphiratos V, Brulotte V, Loubert C, et al. (2021). A randomized controlled trial comparing nociception level (NOL) index, blood pressure, and heart rate responses to direct laryngoscopy versus videolaryngoscopy for intubation: the NOLint project. *Canadian Journal of Anesthesia*, 68(6), 855-867.
32. Lavand'homme, P., Thienpont, E., & France, M. N. (2018). Intraoperative nociception monitoring and postoperative recovery after knee arthroplasty. *Medasense.com*. Recuperado el 19 de mayo de 2024, de <https://medasense.com/wp-content/uploads/2019/12/IASP18-NoL-Intraoperative-nociception-monitoring-and-postoperative-recovery-after-knee-arthro-1.pdf>
33. Saunders, R., & Weissbrod, R. (2020). PPM3 COST-BENEFIT OF PERSONALIZING INTRAOPERATIVE PAIN MANAGEMENT. *Value in Health*, 23, S326.
34. Coeckelenbergh, S., Doria, S., Patricio, D., Perrin, L., Engelman, E., Rodriguez, A., ... & Kapessidou, P. (2021). Effect of dexmedetomidine on nociception level index-guided remifentanyl antinociception: a randomised controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 38(5), 524-533.
35. Coulombe, M. A., Décary, E., Maximos, S., Brulotte, V., Drolet, P., Tanoubi, I., ... & Richebé, P. (2021). Assessing the antinociceptive effect of nitrous oxide to tetanic stimulation in anaesthetised patients with new intra-operative nociception monitors: an observational study. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 38(5), 512-523.
36. Puntillo, K., Gélinas, C., & Chanques, G. (2017). Next steps in ICU pain research. *Intensive care medicine*, 43, 1386-1388.
37. Ghanty, I., & Schraag, S. (2019). The quantification and monitoring of intraoperative nociception levels in thoracic surgery: a review. *Journal of Thoracic Disease*, 11(9), 4059.

38. Ruetzler, K., Montalvo, M., Bakal, O., Essber, H., Rössler, J., Mascha, E. J., ... & Sessler, D. I. (2023). Nociception level index–guided intraoperative analgesia for improved postoperative recovery: a randomized trial. *Anesthesia & Analgesia*, 136(4), 761-771.
39. Arevalo-Martinez, Y., Cortecero-Sabalza, E., Gil-Barrera, S., Morales-Núñez, M. A., Quintana-Pajaro, L., & Moscote-Salazar, L. R. (2019). Pupilometría: conceptos fisiológicos y clínicos aplicados al paciente neurocrítico. *Rev. argent. neurocir*, 47-51.
40. Larson, M. D., & Behrends, M. (2015). Portable infrared pupillometry: a review. *Anesthesia & Analgesia*, 120(6), 1242-1253.
41. Guglielminotti, J., Grillot, N., Paule, M., Mentré, F., Servin, F., Montravers, P., & Longrois, D. (2015). Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology*, 122(5), 985-993.
42. Larson, M. D., Kurz, A., Sessler, D. I., Dechert, M., Bjorksten, A. R., & Tayefeh, F. (1997). Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 87(4), 849-855..
43. Rivera García, A., & Sánchez Vergara, J. (2016). Pupilometría por infrarrojos para el monitoreo de la analgesia transoperatoria en pacientes bajo anestesia general. *Acta médica grupo Ángeles*, 14(2), 69-76.
44. Sabourdin, N., Barrois, J., Louvet, N., Rigouzzo, A., Guye, M. L., Dadure, C., & Constant, I. (2017). Pupillometry-guided intraoperative remifentanil administration versus standard practice influences opioid use: a randomized study. *Anesthesiology*, 127(2), 284-292.
45. Torrent, A. A., Bustamante, V. R., Fons, N. C., Tutusaus, F. R., Vargas, D. B., & García, C. G. (2016). Utilización de la monitorización analgésica intraoperatoria mediante pupilometría en el consumo de analgésicos durante las primeras 12 horas del postoperatorio. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 63(5), 253-260.
46. Meijer, F. S., Niesters, M., van Velzen, M., Martini, C. H., Olofsen, E., Edry, R., ... & Boon, M. (2020). Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of clinical monitoring and computing*, 34, 629-641.