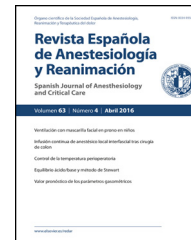




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



FORMACIÓN CONTINUADA

Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción? ☆



A. Abad-Gurumeta^{a,*}, J. Ripollés-Melchor^a, R. Casans-Francés^b y J.M. Calvo-Vecino^c

^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 20 de enero de 2017; aceptado el 25 de enero de 2017

Disponible en Internet el 22 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Monitorización de la nocicepción;
Índice de pletismografía quirúrgico;
Analgésia nociception index;
Pupílometría;
Entropía espectral;
Índice de variabilidad compuesto;
qNOX

KEYWORDS

Nociception monitoring;
Surgical pleth index;
Analgésia nociception index;
Pupillometry;
Spectral entropy;

Resumen En la actualidad han aparecido diferentes proyectos para intentar monitorizar las respuestas nociceptivas provocadas por el estrés quirúrgico y para mantener a los pacientes en las mejores condiciones analgésicas.

La respuesta sistémica al estrés quirúrgico tiene repercusiones en el postoperatorio, como son el peor control del dolor, una recuperación más tardía, mayores complicaciones, mayor tiempo de estancia en unidades de reanimación y hospitalaria, e incremento del coste de los servicios sanitarios. Sin embargo, el tratamiento con mayores dosis de opiáceos de las necesarias puede suponer situaciones de despertar más lento, mayor somnolencia y efectos adversos, pero también situaciones de hiperalgesia postoperatoria por opiáceos.

Existen 2 grandes grupos de monitorización nociceptiva según el origen del objetivo teórico de vigilancia de la respuesta al estímulo, pudiendo ser derivados de cambios en el electroencefalograma o de la respuesta del sistema nervioso autónomo.

© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Monitoring of nociception, reality or fiction?

Abstract There are currently various projects underway that attempt to monitor the nociceptive responses caused by surgical stress and ensure patients the best analgesic conditions.

The systemic response to surgical stress has repercussions in the postoperative period, such as worse pain control, delayed recovery, greater complications, longer stay in resuscitation and hospital units, and increased healthcare costs. However, treatment with higher doses of opioids than necessary may lead to slower awakening, increased drowsiness and adverse effects, as well as situations of postoperative opioid-induced hyperalgesia.

☆ Este artículo pertenece al Programa de Formación Médica Continuada en Anestesiología y Reanimación. La evaluación de las preguntas de este artículo se podrá realizar a través de internet accediendo al apartado de formación de la siguiente página web: www.elsevier.es/redar

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredoabadgurumeta@gmail.com (A. Abad-Gurumeta).

Composite variability index;
qNOX

There are 2 large groups of nociceptive monitoring according to the origin of the theoretical objective of monitoring response to the stimulus, that may derive from changes in the electroencephalogram or the response of the autonomic nervous system.
© 2017 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años se han presentado diferentes proyectos para monitorizar las respuestas nociceptivas provocadas por el estrés quirúrgico y para mantener a los pacientes en las mejores condiciones de balance nociceptivo/antinociceptivo¹.

La respuesta sistémica al estrés quirúrgico tiene repercusiones en el postoperatorio, como son el mal control del dolor, una recuperación peor y más tardía, mayores complicaciones, mayor tiempo de estancia en unidades de reanimación y hospitalaria, e incremento del coste de los servicios sanitarios. Sin embargo, el tratamiento con mayores dosis de opiáceos de las necesarias puede suponer situaciones de despertar más lento, mayor somnolencia y efectos adversos^{2,3}, pero también situaciones de hiperalgesia postoperatoria, especialmente más frecuentes con remifentanilo⁴.

Existen 2 grandes grupos de monitorización nociceptiva según el objetivo teórico de vigilancia de la respuesta al estímulo (derivado de cambios en el electroencefalograma [EEG] y de la respuesta del sistema nervioso autónomo), aunque pueden existir otras alternativas, como el estudio del reflejo flexor o de retirada a estímulos nociceptivos (tabla 1; fig. 1).

Monitorización a través de cambios en la respuesta del electroencefalograma

Índice compuesto de la variabilidad

El índice biespectral (BIS[®]; Covidien, Boulder, Colorado, EE. UU.) fue el primero en ser aprobado por la American Food and Drug Administration para medir el estado de hipnosis de los pacientes; se encontró que el electromiograma (EMG) frontal aumentaba en situaciones de estimulación nociceptiva y que podría ser útil para detectar una analgesia inadecuada⁵. Además, se encontraron cambios en el BIS[®] dependientes de los opiáceos⁶. Debido a estos resultados, se desarrolló el índice de variabilidad compuesto basándose en el análisis de un período de tiempo de 3 min del valor BIS[®] y su variación, así como la variación del EMG con el fin de reflejar el equilibrio nocicepción/antinocicepción, obteniéndose unos valores adimensionales de 0 (bajo nivel nociceptivo) a 10 (alto nivel nociceptivo). En una primera evaluación, el índice de variabilidad compuesto mostró mayor probabilidad de detectar más rápido eventos somáticos (estandarizados

mediante estímulos eléctricos y tétanos) que la vigilancia de la frecuencia cardíaca o la presión arterial^{7,8}. Sin embargo, se observó la imposibilidad de dicho índice de predecir movimiento antes de que ocurriera la estimulación y de predecir que el nivel de analgesia no era adecuado^{7,9}. Algunos factores estudiados que pudieron influir en la obtención de datos anómalos fueron el bisturí eléctrico, el bloqueo intenso o profundo neuromuscular o su completa ausencia y el tipo de hipnótico utilizado⁸.

Entropía espectral

La entropía espectral (Spectral Entropy[®], GE Healthcare, Helsinki, Finlandia) es otra variable de medición derivada del EEG y las señales de EMG frontales del estado de hipnosis del paciente. El algoritmo calcula la entropía en 2 valores diferentes: la entropía del estado (SE) y la entropía de respuesta (RE). La descripción completa del algoritmo fue publicada al inicio de su aparición¹⁰. La SE refleja la actividad del EEG en el dominio espectral entre 0 (hipnosis profunda) y 91 (despierto), mientras que la RE refleja una mayor parte del espectro e incluye además las frecuencias más altas procedentes del EMG frontal (ondas y bucles gamma, de 0 a 50 Hz y de 50 a 150 Hz), que muestra los valores hasta 100. Por lo tanto, la SE es utilizada para medir el estado cortical y el componente hipnótico de la anestesia¹⁰. Por otro lado, la RE y la diferencia RE – SE fueron propuestas como medidas indirectas de la analgesia al reflejar la actividad EMG frontal. En un estudio comparativo durante la anestesia con sevoflurano, los valores de SE fueron significativamente alterados en los pacientes que se movían en comparación con los que no se movían en respuesta a la estimulación¹¹. Se encontró, además de una posible detección de la nocicepción, una predicción moderada de respuesta motora, pero no de respuesta hemodinámica¹². La incorporación de señales de EMG en el EEG podría proporcionar un análisis de información adicional importante. Por lo tanto, la diferencia RE – SE reflejaría la actividad del EMG y podría ser integrada con éxito en un algoritmo automatizado para la administración de opiáceos¹³. La orientación de la anestesia mediante la monitorización de la entropía, con el objetivo aleatorio en una SE (40-60) para una adecuada hipnosis y diferencia RE – SE (< 10) para una analgesia controlada, se asoció con una reducción significativa de consumo de remifentanilo y eventos no deseados¹⁴. Las limitaciones de medición fueron las mismas que con el BIS[®].

Tabla 1 Resumen de los sistemas de monitorización de nocicepción

Monitor	Base	Valores de referencia	Ventajas	Desventajas
<i>Monitorización por cambios en el EEG</i>				
Índice de variabilidad compuesto	Variación de BIS® y EMG durante 3 min	0 (bajo nivel nociceptivo) a 10 (alto nivel nociceptivo)	Detección de eventos somáticos y respuesta motora Detección y predicción de posible respuesta motora	No predice respuesta hemodinámica a la nocicepción Limitado por bisturí eléctrico, bloqueo neuromuscular profundo o intenso e hipnótico usado
Entropía espectral	Diferencia entre entropía de estado y entropía de respuesta	Entropía de estado 40-60 y diferencia entre entropía de estado y entropía de respuesta < 10 para hipnosis y analgesia adecuada		
Índice qNOX	EEG frontal monocanal, análisis espectral por modelo ANFIS de 4 ratios de frecuencias	0 (bajo nivel nociceptivo) a 99 (alto nivel nociceptivo)		
<i>Monitorización por cambios en el sistema nervioso autónomo como respuesta al estímulo nociceptivo</i>				
Nociception Level Index®, PMD100™, SPI	Amplitud de onda de pletismografía	SPI: 0 (bajo nivel nociceptivo) a 100 (alto nivel nociceptivo)	No invasivo	Estudiado en condiciones ideales a respuestas eléctricas, tétanos y primera incisión quirúrgica Estudios no concluyentes en pacientes conscientes Limitado por hipotermia, vasoconstricción distal, cambios posturales, presencia de arritmia o marcapasos y fármacos de acción cardiaca o vasoactiva
Med-Storm-Innovation AS	Aumento de conductabilidad cutánea por sudoración por estimulación simpática Detección de picos de aumento de conductabilidad por segundo (dolor) y área bajo la curva (analgesia) durante 15 s	<i>Picos por segundo:</i> blanco (sin dolor) a rojo (dolor grave) <i>Área bajo la curva:</i> blanco (analgesia adecuada) a azul oscuro (analgesia inadecuada)	Ofrece algoritmos especiales para bebés, dolor postoperatorio, UCI, anestesia general o investigación	No índice numérico continuo Posible sesgo de interés en el desarrollo

Tabla 1 (continuación)

Monitor	Base	Valores de referencia	Ventajas	Desventajas
Pupilometría	Respuesta simpática de incremento del diámetro pupilar ante un estímulo nociceptivo	<i>Modo flash:</i> medición del reflejo fotomotor (críticos, neurotraumatológicos) <i>Índice de pupilometría/tétanos:</i> predicción de nivel analgésico <i>Reflejo de dilatación pupilar:</i> monitorización de efectividad tras suministrar analgesia	Respuesta rápida Predice el estado analgésico previo al estímulo Útil antes de despertar para predecir analgesia posquirúrgica	Discontinuo Requiere mediciones repetidas Requiere humidificación corneal Alterado por pomadas epitelizantes, luz ambiental, fármacos No útil en menores de un año
Índice Cardean	Medición de la supresión del reflejo de los barorreceptores cardiacos	0 a 100 Superiores a 60: taquicardia Inferiores a 60: bradicardia	Posible mejor respuesta frente a frecuencia cardiaca y presión arterial	Poca evidencia disponible Alterable por arritmias y fármacos
Analgesia nociception index	Medición del predominio del parasimpático en ECG (distancia RR, amplitud de onda) y frecuencia respiratoria	Valores de 0 a 100 adimensionales 4 m (últimos 4 min): Menor de 30 por 5 min: dolor 50-70: normal Mayor de 70: exceso de analgesia	Continua Comprobación de éxito de bloqueo regional	Retraso de 4 min Gran variabilidad interindividual No predice valor previo a estrés Debe estar bajo ventilación mecánica Limitado por fármacos, arritmias y bisturí eléctrico
<i>Otras alternativas de medición</i>				
Reflejo RIII	Reflejo de retirada del músculo bíceps femoral a la nocicepción por electromiografía	Intensidad de la estimulación para provocar una respuesta		Solo tiene resultados experimentales Alterado por bloqueo, impedancia o enfermedad neuromuscular

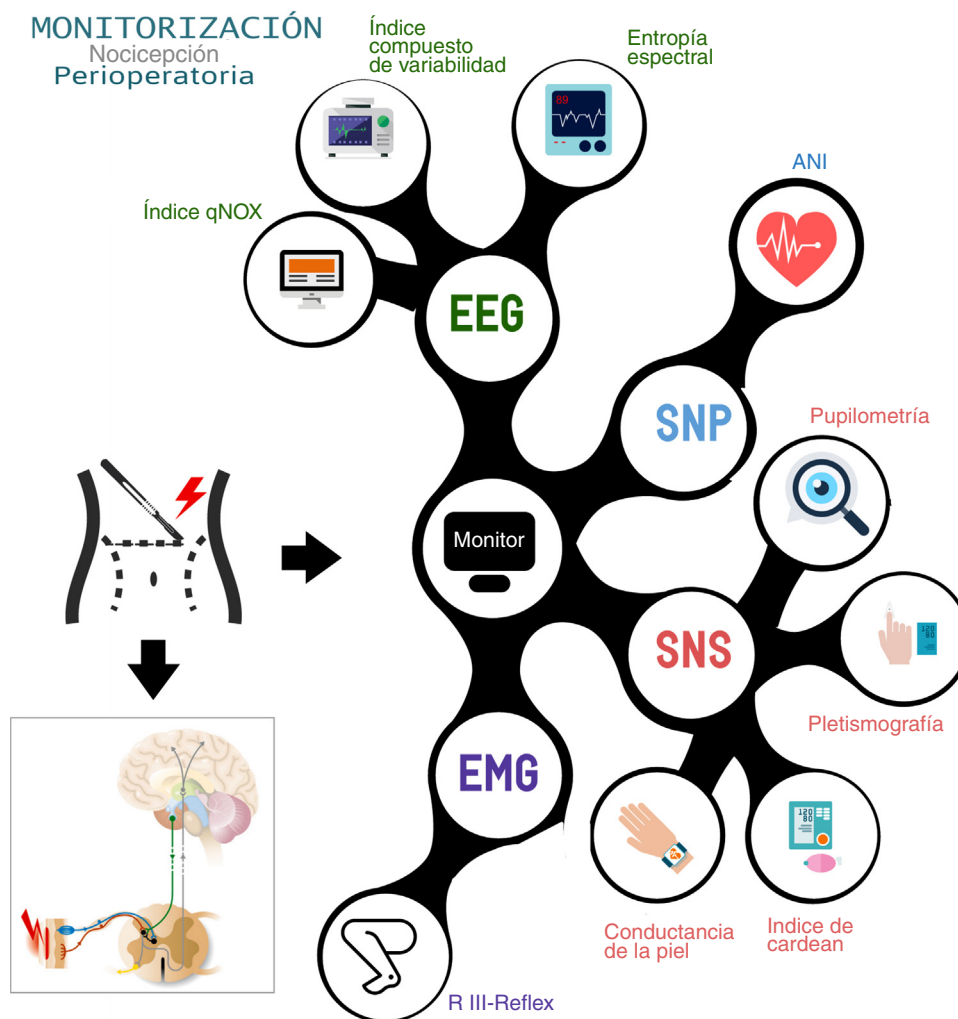


Figura 1 Infografía de la monitorización de la nocicepción perioperatoria según el origen de la medición. ANI: Analgesia Nociception Index; EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; SNP: sistema nervioso parasimpático; SNS: sistema nervioso simpático.

Índice qNOX

El índice qNOX (Quantum Medical, Mataró, Barcelona, España) fue implementado opcionalmente en los monitores de profundidad anestésica qCON. El índice qNOX proviene de la señal EEG frontal registrada a través de un solo canal. El índice qNOX se basó en la incorporación de 4 ratios de frecuencia derivados del análisis espectral en un modelo de lógica difusa generado por el modelo Adaptive Neuro-Fuzzy Interference System –ANFIS–. El valor del índice está comprendido en una escala entre 0 y 99, donde valores cercanos a 99 indican un alta nocicepción, mientras que valores cercanos a 0 refieren una baja nocicepción^{15,16}.

Monitorización por cambios en el sistema nervioso autónomo como respuesta al estímulo nociceptivo

Existen múltiples tipos según se monitoricen la respuesta del simpático o del parasimpático. Los problemas de los monitores que actúan sobre el sistema nervioso autónomo es que

dependen de que el paciente esté bajo anestesia, ya que durante la vigilia los estímulos externos ambientales y emocionales pueden alterar los valores medidos con mucha más facilidad. La mayor parte de los sistemas de monitorización disponibles dependen de la respuesta autonómica simpática.

Onda de pletismografía

Existen varios tipos comercializados: Nociception Level Index[®], PMD100[™] (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Israel)^{17,18} y Surgical Pletismography Index[®] (SPI; GE Healthcare, Helsinki, Finlandia), que dependen de la amplitud de la onda de pulso de la pletismografía, de manera que, ante una respuesta simpática a un estímulo quirúrgico, la onda se estrecha y la distancia entre ondas se acorta. La supresión de la amplitud de la onda de pletismografía se correlaciona con la intensidad del estímulo quirúrgico y la concentración efecto (Ce) de remifentanilo^{19,20}. El algoritmo del dispositivo calcula los cambios y obtiene unos valores que indican la probabilidad de respuesta nociceptiva a dicho estímulo. El intervalo entre latidos cardiacos mostró una correlación con las Ce de remifentanilo. Los valores de SPI varían de 0-100.

Para una correcta interpretación, la magnitud de un cambio SPI mayor de 10 es probablemente tan importante como el valor absoluto (SPI > 50), para indicar analgesia inadecuada.

Son sistemas no invasivos sin complicaciones para su colocación, pero pueden ser alterados por algunas condiciones externas, como la hipotermia del paciente o de las zonas distales. Son poco útiles en pacientes con arritmias, especialmente en fibrilación auricular y marcapasos, y presentan variaciones con los fármacos inotrópicos y cronotrópicos, pudiendo verse afectados por la atropina, los betabloqueantes y los fármacos vasoactivos. Situaciones de hipovolemia pueden alterar la onda de pletismografía, al igual que los cambios posturales, de forma que las condiciones que se han estudiado son en situaciones ideales de respuesta a estímulos eléctricos pautados, tétanos y primera incisión quirúrgica. En pacientes conscientes los resultados no han sido concluyentes²⁰⁻²⁶.

Conductabilidad de la piel

Otra forma propuesta de monitorización del simpático es a través de la sudoración y de los cambios de impedancia cutáneos de la palma de la mano. El detector de esfuerzo (Med-Storm-Innovation AS, Oslo, Noruega) se basa en el principio de la actividad galvánica^{27,28}. Factores de estrés emocional o físico conducen a una estimulación del sistema nervioso simpático en las glándulas sudoríparas de las áreas palmar y plantar. El aumento de la secreción de fluidos y de iones a su vez conduce a cambios en la conductabilidad de la piel. La intensidad de la activación simpática instantánea determina la altura del pico de conductabilidad de la piel. El detector de tensión calcula picos, picos por segundo (pps) y el área bajo la curva durante 15 s. Se evalúa utilizando 3 electrodos particulares unidos a la piel de las áreas palmar y plantar. Se aplica una corriente alterna utilizando un electrodo y se detecta utilizando una unidad de medición conectada a un ordenador. El monitor ofrece algoritmos especiales para bebés, para el dolor postoperatorio o en la Unidad de Cuidados Intensivos, para uso en anestesia general y con fines de investigación. La intensidad del dolor basado en pps se presenta utilizando 5 escalas de color marcadas del siguiente modo: blanco (0-0,07 pps, sin dolor), de color amarillo claro (0,14 puntos porcentuales), amarillo (0,21-0,27 pps), naranja (0,33 puntos porcentuales) y rojo (>0,4 pps, dolor grave). El área bajo la curva se muestra utilizando 3 etapas de color marcadas de color blanco (0-2) que reflejan una analgesia suficiente sobre azul claro (2-5) a azul (5-10) para la analgesia inadecuada. No proporciona ningún índice numérico continuo. Los resultados no fueron muy prometedores y resultaron poco útiles, tanto con el paciente anestesiado como tras la intervención quirúrgica^{29,30}. La mayor parte de las publicaciones tienen el sesgo de conflicto de intereses de los autores, que fueron los mismos desarrolladores del monitor³¹.

Pupilometría

Mide la respuesta simpática de incremento del diámetro pupilar ante un estímulo nociceptivo realizando la medición a través de una cámara de infrarrojos³². Existen varios modelos comerciales: NeurOptics PLR-100® (NeurOptics

Inc., Irvine, Canadá), VideoalgesiGraph® (Synapsys, Marsella, Francia) y AlgiScan® (IDMed, Marsella, Francia), siendo este último el más conocido en nuestro país y del que se detalla específicamente su funcionamiento³²⁻³⁶. Dispone de 4 modos. El primero, el modo flash, mide la respuesta al reflejo fotomotor (tiene su utilidad para los pacientes neurocríticos y politraumatizados, y suele ser más lento tras la administración de hipnóticos y fármacos que causen somnolencia). El modo índice de pupilometría nos da un valor de respuesta pupilar a una serie de estímulos conocidos del nervio cubital, de creciente intensidad y repetido a la frecuencia de 1 Hz, en un rango entre 10 y 60 mAmp, en el que, tras un breve periodo de latencia de unos pocos segundos, obtiene un valor a modo de predicción del nivel de analgesia del paciente bajo anestesia general. Cuando se estima un estímulo más intenso se puede hacer una predicción del nivel de analgesia con la monitorización del modo de tétanos, 100 Hz en 5 s, pudiendo elegir la intensidad del estímulo en un rango entre 10-60 mAmp. También permite monitorizar de forma continua durante un minuto con el modo de reflejo de dilatación pupilar a la respuesta de un estímulo de estrés quirúrgico, lo que permitiría conocer si la analgesia administrada era suficiente.

Es una respuesta rápida y permite predecir el estado analgésico previo al estímulo, siendo la respuesta al estímulo mucho más rápida que los cambios en la frecuencia cardiaca y la presión arterial³²⁻³⁴. Una vez realizado el estímulo nociceptivo, la pupila se mantiene dilatada tras la respuesta, por lo que es útil conocer los valores basales previos. En su contra tiene que es un sistema discontinuo, requiere mediciones repetidas –antes de la intervención quirúrgica y durante la misma–, requiere cuidados sobre la humidificación corneal, y las pomadas epitelializantes pueden alterar la medición hasta 5 min después por la diferencia de temperatura^{32,35}. No es útil en niños menores de un año, ya que el reflejo fotomotor no está todavía bien instaurado al nacimiento, aunque sí existe algún trabajo en niños más mayores³⁶. Hay que tener en cuenta que el diámetro pupilar se altera por la luz ambiental, fármacos simpático o parasimpaticomiméticos y antagonistas de la dopamina del receptor D2 (metoclopramida), y que la neostigmina puede retardar el reflejo, al igual que las lentes intraoculares, algunas enfermedades pupilares (pupila de Adie, miosis senil, el síndrome de Horner, la pupila tónica), y la ceguera¹. Puede ser útil al final de la intervención para saber el estado del nivel analgésico del paciente previo al despertar³⁷ o para comprobar la efectividad de bloqueos regionales realizados bajo anestesia general³⁸. Podría presentar mayor utilidad cuando se administran perfusiones continuas de remifentanilo³⁴, por su corta vida media, y la posibilidad de realizar modificaciones de las Ce o del ritmo de perfusión, comparado con opiáceos de mayor vida media como el fentanilo o el cloruro mórfico.

Supresión barorrefleja cardiaca: índice Cardean

El índice de la profundidad de la analgesia cardiovascular CARdiovascular Depth of Analgesia (Cardean; Alpha-2 Ltd., Lyon, Francia) es un método basado en un algoritmo que utiliza la supresión del reflejo de los barorreceptores cardíacos. Fisiológicamente, una presión arterial elevada es

contrarrestada por una frecuencia cardiaca disminuida con el fin de mantener constante el gasto cardiaco. Durante un estímulo nociceptivo, la respuesta autonómica provoca un pequeño incremento de la presión sanguínea seguida por un aumento de corta duración de la frecuencia cardiaca. Se obtiene la presión arterial continua utilizando un análisis latido a latido de otro dispositivo (Finapres®; Ohmeda, Madison, Wisconsin, EE. UU.). El índice tiene un rango de 0 a 100, en el que los valores superiores a 60 reflejan hipertensión y taquicardia, y los menores de 60, bradicardia e hipertensión. La evidencia disponible sobre el índice es pequeña^{39,40}. Se presentó una reducción del 51% de movimiento con una administración de opioides guiada por Cardean durante la anestesia con propofol-alfentanilo para la colonoscopia³⁹. Durante la anestesia con propofol con diferentes valores de Ce de remifentanilo, los valores del índice fueron significativamente diferentes después de la intubación y mostraron una correlación negativa con la Ce de remifentanilo⁴⁰. En la actualidad, solo un pequeño número de estudios llevados a cabo principalmente por los desarrolladores del proyecto describen respuestas a la nocicepción con movimiento del paciente en el análisis retrospectivo de datos de pequeños grupos de estudio. Los pacientes con arritmias o marcapasos no son susceptibles de ser monitorizados y el uso de fármacos inotrópicos, cronotrópicos y vasoactivos altera las mediciones.

Parasimpático

Actualmente existe un sistema de medición del sistema autonómico dependiente del x par craneal consistente en 2 electrodos conectados a un monitor, el analgesia nociception index (ANI; Metrodoloris, Lille, Francia), que mide el predominio del parasimpático en el electrocardiograma, con la distancia RR, la amplitud de la onda y la frecuencia respiratoria y ventilatoria⁴¹. Como es conocido el predominio del simpático durante la inspiración y del parasimpático durante la espiración, el algoritmo del monitor calcula el predominio o ausencia de influencia del sistema nervioso parasimpático sobre el ritmo cardiaco durante la respiración. Cuando existe un predominio del simpático la actividad parasimpática en el ritmo cardiaco durante la respiración disminuye⁴². La media de esas mediciones durante el último minuto es el sumatorio o índice parasimpático con valores de 0 a 100 adimensionales. La media de los últimos 4 min es el ANI, cuyos valores normales están entre 50-70, siendo los valores inferiores a 30, mantenidos durante más de 5 min, indicativos de un manejo analgésico insuficiente, y los mayores de 70, evidenciarían un posible exceso de fármacos analgésicos. Tiene la ventaja de ser una medición continua, aunque lleva un retraso importante, pues el índice parasimpático mide la media del último minuto, y el ANI la media de los últimos 4 min⁴³.

El ANI es el que parece que podría tener más relación con eventos postoperatorios⁴⁴. También podría ser de utilidad para la comprobación del éxito de bloqueos regionales realizados bajo anestesia general^{38,45}. Parece que tiene una correlación con los niveles de Ce de remifentanilo, pero existe una gran variabilidad interindividual⁴⁶. Existe una versión adaptada a neonatos y prematuros que está en estudio, pero existe algún estudio en niños algo más mayores⁴⁷. No

predice el valor analgésico previo al estrés, y no se puede monitorizar sin el paciente en ventilación mecánica (no siendo útil en la intubación, ya que el paciente permanece en apnea)⁴⁸. Hay controversia en el paciente despierto ya que las emociones pueden alterar el ritmo cardiaco. Sus principales limitaciones son las arritmias, los marcapasos, los fármacos vasoactivos, los betabloqueantes y las interferencias por electrocauterio. Además, puede estar influido por respuestas autonómicas no relacionadas con la nocicepción.

Otras alternativas de medición de nocicepción

Reflejo medular nociceptivo de flexión medido por electromiografía (reflejo RIII)

Se han estudiado los cambios del electromiograma muscular de los reflejos espinales polisinápticos, como el reflejo de retirada a la nocicepción, valorando el grado de analgesia en la supresión de las respuestas motoras a un estímulo nociceptivo⁴⁹.

El reflejo RIII se ha propuesto como otra vía para la valoración de la capacidad de respuesta del EMG a un estímulo nociceptivo. A pesar de que el reflejo RIII puede ser registrado desde todas las extremidades, las mediciones estándar utilizan el EMG del músculo bíceps femoral después de la estimulación del nervio sural ipsilateral en el espacio retromaleolar. La estimulación eléctrica incluye trenes (200-300 Hz) de 5-10 pulsos de onda rectangular de 1 ms, aplicados al azar entre 5 y 15 s para evitar la habituación⁴⁹. Hay estudios que examinaron el reflejo RIII como una medición de nocicepción utilizando el valor umbral reflejo RIII, la intensidad de la estimulación para provocar una respuesta reflejo RIII. El umbral del reflejo RIII aumenta después de la administración de morfina, remifentanilo o paracetamol, y disminuye después de la aplicación de capsaicina^{50,51}. Hasta ahora solo tiene resultados experimentales. Sus limitaciones dependen del grado de bloqueo neuromuscular, la impedancia de la piel, alteraciones nerviosas periféricas, polineuropatía diabética o atrofas musculares.

Conclusión

A pesar del avance en el balance de la nocicepción/antinocicepción con los nuevos sistemas de monitorización, su uso clínico todavía es controvertido. Los mecanismos involucrados a nivel del sistema nervioso central no son totalmente conocidos; las interacciones farmacológicas de hipnóticos, analgésicos y bloqueantes neuromusculares influyen en los monitores de medición del EEG, y la medicación concomitante y las arritmias pueden alterar los valores de medición de los monitores dependientes del sistema autonómico. La individualización del tratamiento analgésico e hipnótico de los pacientes monitorizados podría mejorar la aparición de eventos intraoperatorios indeseados, acortar los tiempos de recuperación y disminuir las posibles complicaciones postoperatorias. Se precisan estudios multicéntricos con numerosos pacientes para que este tipo de monitores puedan aportar sólidas evidencias de su utilidad en la práctica clínica.

Autoría

AAG: redacción inicial del manuscrito, lectura crítica y aprobación final del manuscrito.

JRM: creación de infografía, lectura crítica y aprobación final del manuscrito.

RCF: creación de tabla resumen, lectura crítica y aprobación final del manuscrito.

JMCV: redacción inicial del manuscrito, lectura crítica y aprobación final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores son miembros del equipo editorial de REVISTA ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN en calidad de director (AAG), secretario (JRM, RCF) y editor (JMCV). Los autores no han intervenido en el proceso editorial del manuscrito, el cual ha sido gestionado por otro editor de forma independiente. Los autores declaran no tener ningún otro tipo de conflicto de interés relacionado con el contenido científico del artículo.

Bibliografía

- Gruenewald M, Illies C. Monitoring the nociception-antinociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27:235-47.
- Steyaert A, de Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25:584-8.
- Finley MJ, Happel CM, Kaminsky DE, Rogers TJ. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cell Immunol*. 2008;252:146-54.
- Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD. Remifentanyl-acute opioid tolerance and opioid induced hyperalgesia: A systematic review. *Am J Ther*. 2015;22:e62-74.
- Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17:86-90.
- Shoushtarian M, Sahinovic MM, Absalom AR, Kalmar AF, Vereecke HE, Liley DT, et al. Comparisons of electroencephalographically derived measures of hypnosis and antinociception in response to standardized stimuli during target-controlled propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg*. 2016;122:382-92.
- Ellerkmann RK, Grass A, Hoefl A, Soehle M. The response of the composite variability index to a standardized noxious stimulus during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesth Analg*. 2013;116:580-8.
- Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg*. 2012;114:759-70.
- Von Dincklage F, Correll C, Schneider MH, Rehberg B, Baars JH. Utility of nociceptive flexion reflex threshold, bispectral index, composite variability index and noxious stimulation response index as measures for nociception during general anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012;67:899-905.
- Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:154-61.
- Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, Huiku M, Lötjönen JM, Korttila KT, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:284-92.
- Weil G, Passot S, Servin F, Billard V. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanyl anesthesia? *Anesth Analg*. 2008;106:152-9.
- Mathews DM, Cirullo PM, Struys MM, de Smet T, Malik RJ, Chang CL, et al. Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy. *Br J Anaesth*. 2007;98:785-91.
- Gruenewald M, Zhou J, Schloerker N, Meybohm P, Weiler N, Tonner PH, et al. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: A randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2007;62:1224-9.
- Jensen EW, Valencia JF, López A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:933-41.
- Melia U, Gabarron E, Agustí M, Souto N, Pineda P, Fontanet J et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*. 2016. [consultao 8 Mar 2017]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10877-016-9948-z>.
- Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the nociception level index: A noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology*. 2016;125:193-203.
- Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the nociception level, a multi-parameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2015;123:524-34.
- Illies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Höcker J, Hanss R, et al. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010;105:533-7.
- Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: Skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia*. 2009;64:727-31.
- Chen X, Thee C, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Gruenewald M, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anaesthesia: A pilot study. *Anesthesiology*. 2010;112:1175-83.
- Bergmann I, Gohner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanyl administration reduces remifentanyl and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2012;110:622-8.
- Hocker J, Broch O, Grasner JT, Gruenewald M, Illies C, Steinfath M, et al. Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *Br J Anaesth*. 2010;105:150-4.
- Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:787-96.
- Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichtant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;106:101-11.
- Illies C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, et al. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia*. 2012;67:508-13.
- Christie MJ. Electrodermal activity in the 1980: A review. *J R Soc Med*. 1981;74:616-22.
- Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:796-804.
- Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation,

- tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:8–15.
30. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, et al. Monitoring of intra-operative nociception: Skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia.* 2010;65:1001–6.
 31. Storm H, Stoen R, Klepstad P, Skorpen F, Qvigstad E, Raeder J. Nociceptive stimuli responses at different levels of general anaesthesia and genetic variability. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57:89–99.
 32. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:1358–64.
 33. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: A prospective and observational study. *Anesthesiology.* 2012;116:1006–12.
 34. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth.* 2003;91:347–52.
 35. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: From consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth.* 2015;25:73–82.
 36. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: A non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Arch Dis Child.* 2014;99:1125–31.
 37. Abad Torrent A, Rodríguez Bustamante V, Carrasco Fons N, Roca Tutusaus FJ, Blanco Vargas D, González García C. The use of pupillometry as monitoring of intraoperative analgesia in the consumption of analgesics during the first 12 hours after surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2016;63:253–60.
 38. Lucena-Delgado J, Abad-Gurumeta A, Huercio-Martínez I, López-Quesada T, Brogly N, Gilsanz-Rodríguez F. Pupillometry and analgesia nociception index (ANI) utility during epidural and general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33 (e-Suppl 54): 09AP 03-6.
 39. Martínez JY, Wey PF, Lions C, Cividjian A, Rabilloud M, Bissery A, et al. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: A prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. *Anesth Analg.* 2010;110:765–72.
 40. Rossi M, Cividjian A, Fevre MC, Oddoux ME, Carcey J, Halle C, et al. A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: A randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012;26:441–9.
 41. Jeanne M, Clement C, de Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012;26:289–94.
 42. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013;110:1024–30.
 43. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, et al. Postoperative pain assessment in children: A pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth.* 2015;115:890–5.
 44. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput.* 2016;30:977–84.
 45. Huercio I, Abad-Gurumeta A, Gilsanz F. Regional blocks for breast surgery: Is it enough? *Minerva Anesthesiol.* 2016;82: 369–70.
 46. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D et al. A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016. [consultado 8 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352556816301722?np=y&npKey=7a545646ccf5a16431542d892d9d795c5dc778e2d7dde976189805b72d73aca3>.
 47. Avez-Couturier J, de Jonckheere J, Jeanne M, Vallée L, Cuisset JM, Logier R. Assessment of procedural pain in children using analgesia nociception index: A pilot study. *Clin J Pain.* 2016;32:1100–4.
 48. Papaioannou V, Chouvarda I, Gaertner E, Benyamina M, Ferry A, Maurel V, et al., PRONOBURN Group. Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients. *Burns.* 2016;42:1445–54.
 49. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans—Review article. *Pain.* 2002;96:3–8.
 50. Von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth.* 2010;104:740–5.
 51. Von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth.* 2010;104: 201–8.