

Monitorización de la nocicepción durante la cirugía

Monitoring Nociception During Surgery

Fernando Gilsanz Rodríguez*, Emilia Guasch Arévalo**

fernando.gilsanz@uam.es

RESUMEN

La respuesta ante un estímulo nocivo tiene varios componentes: somático, autonómico, endocrino-metabólico, inflamatorio e inmunológico. La anestesia general engloba la hipnosis (inconsciencia y amnesia), la analgesia y la relajación muscular. La nocicepción intraoperatoria, un término fisiológico, se puede medir con monitores del sistema nervioso central (entropía espectral y electroencefalografía, electromiografía), del sistema nervioso autónomo (índice CARDEAN, índice pletismográfico, pupilometría, variabilidad de la frecuencia cardiaca, conductancia de la piel, índice multiparamétrico NoL) y el nociceptivo flexor.

PALABRAS CLAVE: Nocicepción. Monitorización. Sistema Nervioso Autónomo. Sistema Nervioso Central.

ABSTRACT

The response of a nociceptive stimulus has a somatic, autonomic, endocrine-metabolic, inflammatory, and immunologic component. General anaesthesia has three components, hypnosis (unconscious, amnesia), analgesia and muscular relaxation. Intraoperative nociception, a physiologic term, can be monitored with central nervous system monitors (spectral entropy, electroencephalography and electromyography), autonomic response monitoring (CARDEAN index, photoplethysmographic index, pupillometry, heart rate variability, skin conductance, multiparametric NoL index) and nociceptive flexion reflex.

KEYWORDS: Nociception. Monitoring. Autonomic Nervous System. Central Nervous System.

* Académico de Número de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España. Catedrático de Anestesiología-Reanimación. Académico de la Real Academia Nacional de Medicina de España

** Jefe de Sección de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario la Paz/Cantoblanco/Carlos III. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los términos dolor y nocicepción, tienen significados distintos. La nocicepción es un término fisiológico, que engloba un proceso complejo múltiple del sistema nervioso autónomo y sistema nervioso central, mediante el cual se codifican y procesan los estímulos potencialmente dañinos contra los tejidos. La nocicepción engloba la transducción, transmisión, modulación, y percepción. (1)

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el término dolor: “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial o descrita en los términos de dicha lesión”. En 2020, la IASP, propuso una nueva definición: “El dolor es un experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial. (2)

La respuesta del organismo ante un estímulo nocivo (quirúrgico) tiene dos componentes (3):

1. Somático.

- a) Sensorial (fibras A δ y C), responsables de la percepción del dolor.
- b) Motor (fibras A α y β), se encargan de producir el movimiento de retirada de la extremidad.

2. Autonómico.

- a) Modificación del patrón respiratorio. Taquipnea.
- b) Respuesta hemodinámica con hipertensión arterial y taquicardia.
- c) Respuesta sudoro-motora, que puede originar sudor, pilo-erección, lagrimeo etc.
- d) Respuesta endocrino-metabólica, inflamatoria e inmunológica. Aumento hormonal al estrés, catecolaminas, cortisol, interleuquinas, etc.

La anestesia general engloba tres componentes:

- Hipnosis (inconsciencia y amnesia);
- Analgesia (anti-nocicepción, inmovilidad, estabilidad del sistema nervioso autónomo);
- Relajación neuro-muscular.

En la anestesia general, al existir inconsciencia, no hay percepción consciente del estímulo nocivo, hay nocicepción. Los anestesiólogos tradicionalmente han relacionado la taquicardia, la hipertensión arterial y el movimiento del enfermo para guiarse en la dosificación de los analgésicos intra-operatorios

Un monitor ideal de nocicepción debe optimizar la administración de analgésicos en el intra-operatorio, reducir los efectos secundarios de la sobre e infra dosificación de estos

fármacos, ayudar a decidir la calidad de los bloqueos regionales realizados en el acto quirúrgico, y evitar una innecesaria o excesiva sedación. (4)

No existe una unanimidad en la comunidad científica respecto a cuál es el mejor monitor de nocicepción, “un patrón oro”, durante la cirugía, como existe con la monitorización de la transmisión neuromuscular (relación T1/T4, contaje post-tetánico, DBS, etc).

El objetivo de esta revisión es analizar los fundamentos de los monitores de nocicepción disponibles en la actualidad. Estos monitores pueden ser multiparamétricos o solo monitorizar un parámetro. Asimismo, su tecnología obtiene registros del sistema nervioso central, o del sistema nervioso autónomo.

MONITOR ÍNDICE CARDEAN

El índice CARDEAN (*CARDiovascular DEpth ANalgesia. Alpha 2, Lyon, Francia*) integra la frecuencia cardíaca y la presión arterial medida de manera incruenta en un monitor con intención de medir la nocicepción (sistema nervioso autónomo). Lo lleva a cabo en una escala de cero a cien. Un valor > 60 se relaciona con un reflejo somato-simpático (hipertensión y taquicardia). Un dígito en el monitor < 60 expresa un reflejo vaso-vagal (hipertensión y bradicardia). En clínica, con una adecuada inconsciencia (hipnosis y amnesia), la monitorización con el índice CARDEAN se asocia con una menor incidencia intraoperatoria de taquicardia, y con menos dosis de fármacos opioides. Este índice CARDEAN, se ha instalado en el monitor *Philips Intellivue*. El tratamiento con fármacos con efectos inotrópicos, cronotrópicos y vasopresores y los trastornos del ritmo alteran la fiabilidad de este índice. (5)

MONITOR DE RESPUESTA NOCICEPTIVA. NOCICEPTIVE RESPONSE NR

El monitor de respuesta nociceptiva incluye la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y un índice de perfusión. En la cirugía del aparato digestivo y torácico se han correlacionado las complicaciones postoperatorias con esta monitorización. También, se ha correlacionado este monitor de nocicepción en cirugía gastrointestinal con el estrés quirúrgico y con valores de la proteína C reactiva. (6-7)

MONITOR DE ENTROPÍA ESPECTRAL

El registro del electroencefalograma (EEG), se ha incorporado a varios monitores de nocicepción: “*Brain Anaesthesia Response Monitor*” (BAR, *the Cortical Dynamics Ltd; North Perth; Australia*), el qNOX, y el “*Spectral Entropy*”. Los electroencefalogramas intraoperatorios agrupan las señales en cuatro grupos: < 4Hz (ondas delta), 4-8 Hz (ondas theta), 8-13Hz (ondas alfa), 13-25Hz (ondas beta), 25-40Hz (ondas gamma). De estos registros se obtienen índices específicos, DSA (*Density Spectral Array*). (8)

Las ondas β (indican una anestesia superficial) mientras las δ y la disminución de los ritmos α (indican anestesia profunda). Sin embargo, existen importantes limitaciones de interpretación.

El monitor de entropía espectral analiza el EEG (aleatoriedad o grado de perturbación) y el electromiograma, EMG, para calcular dos parámetros y medir la analgesia intraoperatoria. El monitor de entropía espectral (GE Healthcare, USA,) nos visualiza dos parámetros. Uno de los índices es la entropía de estado, la hipnosis (*state entropy SE*) y el segundo evalúa la nocicepción a un estímulo nocivo, entropía de respuesta (*response entropy RE*). El rango de frecuencias de la entropía de estado es 0,8 – 32 Hz, y en la entropía de respuesta 0,8 - 47 Hz. La entropía de respuesta incluye el análisis espectral integrado del EEG y del EMG. Las señales del EMG, en los monitores de entropía y CONOX pueden informarnos de hipnosis insuficiente o de nocicepción. Las dos escalas que podemos visualizar son: para la entropía de estado (0 anestesia profunda, 91 enfermo consciente) y en la entropía de respuesta (de 0 a 100). Una diferencia entre la entropía de respuesta menos la entropía de estado inferior a 10, se correlaciona con una disminución de la administración de opioides. (4)

Durante la anestesia general con propofol y remifentanilo, una RE >55 antes del estímulo, aumenta el riesgo de tener una respuesta motora. La monitorización con la tecnología de la entropía reduce la dosis de remifentanilo. Aunque se supone que la diferencia entre la entropía de respuesta y la de estado mide sólo la profundidad anestésica. Únicamente existen estudios con este monitor en la anestesia general en adultos. (9)

MONITOR CONOX. ÍNDICE qNOX

Es un monitor parecido al de la entropía. El monitor CONOX (*Fresenius Kabi AG, Alemania*) nos aporta dos índices derivados del EEG. El qCON nos informa de la profundidad anestésica, (hipnosis). El dígito qNOX se relaciona con la probabilidad que tiene el enfermo anestesiado de responder a un estímulo nociceptivo. Se fundamenta en el EEG y el EMG, una red artificial neuronal con un sistema de lógica difusa. La escala qNOX tiene un rango de 0 a

100. El valor que debemos tener durante una anestesia general del qNOX es entre 40 – 60. Un índice qNOX > 60 se correlaciona con una elevada probabilidad de respuesta a un estímulo nocivo externo. Un qNOX < 40 se relaciona con una mínima probabilidad de respuesta a un estímulo nociceptivo. Si los índices qCON y qNOX registran un cero, significa que el EEG es isoelectrico, y una supresión de ondas del 100%. (4)

MONITOR ÍNDICE PLETISMOGRÁFICO QUIRÚRGICO. SURGICAL PLETH INDEX. SPI.

Las glándulas sudoríparas de las palmas de las manos y las arteriolas distales tienen receptores simpáticos α_1 . La nocicepción ocasiona una vasoconstricción, que modifica la amplitud de la onda de flujo, que se puede medir con fotopletismografía.

El SPI, índice pletismográfico quirúrgico o índice de estrés quirúrgico, es otro monitor que aporta dos parámetros, como el CONOX. Los parámetros que mide son el HBI (*heart beat intervals*), los intervalos normalizados de la frecuencia cardiaca y el PPGA, la amplitud fotopletismográfica del pulso. Ambos parámetros son derivados de las innovaciones tecnológicas en la oximetría de pulso. La combinación de estos dos parámetros nos señala el balance entre el tono simpático y parasimpático.

$$\text{SPI} = 100 - (0,3 \times \text{HBI}_{\text{norm}} + 0,7 \times \text{PPGA}_{\text{norm}}).$$

Esta ecuación da lugar a un valor adimensional entre 0 -100. Los valores inferiores indican menos nocicepción. Así, el 0 infiere ausencia de estrés y el 100 el nivel máximo de estrés o de nocicepción. El rango aceptable del SPI durante la anestesia es 25 – 50, que informa de una adecuada analgesia intraoperatoria. También se recomienda mantener las cifras del SPI menores de 50 y evitar aumentos de este de 10 puntos bruscamente. Los estudios realizados concluyen que la analgesia intraoperatoria guiada con SPI presenta ventajas clínicas en comparación con los que se basan en la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Se ha correlacionado la monitorización del SPI con la respuesta al estrés quirúrgico (cortisol, adrenalina, noradrenalina, actividad simpática). Las limitaciones del monitor SPI, situaciones que afectan esta medición son: la volemia, las arritmias, el tratamiento con fármacos anti-arrítmicos y crono-trópicos, los antihipertensivos, la hipotermia, los marcapasos. En pediatría los resultados del SPI tienen menos fiabilidad. La distensibilidad vascular, las concentraciones basales de catecolaminas, y la actividad simpática es diferente en el niño en comparación a la del adulto. Los niños tienen una menor contractilidad vascular y una más elevada distensibilidad vascular, con respecto a los adultos. En la anestesia pediátrica una activación del sistema nervioso simpático por un estímulo nociceptivo no disminuye la amplitud de la onda de pletismografía (PPGA), lo cual infraestima el valor del SPI. (10-13)

MONITOR DE PUPILOMETRÍA

Este monitor portátil (*ANeuroOptics PRL-100, Neuroptics, USA o el Algiscan System IDmed, Francia*) visualiza el reflejo de dilatación pupilar con el estímulo nocivo. La pupilometría es un monitor incruento que mide la dinámica, las fluctuaciones del diámetro pupilar con una cámara de infrarrojos. La pupila se constriñe y se dilata, controlada por el balance simpático-parasimpático. Los músculos pupilares están inervados por nervios simpáticos y vágales. El diámetro de la pupila aumenta con el estímulo nociceptivo. También mide la amplitud ante un estímulo nociceptivo. (12)

Estos monitores aportan información, al tener una cámara y una unidad de estímulo eléctrico, de cuatro maneras: a) modificaciones durante sesenta segundos en el diámetro pupilar en respuesta a la incisión o el electrocauterio, b) mide el diámetro pupilar durante un segundo después de iluminar el globo ocular con un haz de luz (320 lux), c) y d) respuesta del diámetro pupilar a un estímulo tetánico y otros estímulos eléctricos en el nervio cubital, respuesta tetánica y PPI (*pupillary pain index* ò índice de dolor pupilar). Con este monitor el estímulo varía: frecuencia, tiempo de duración, y tipo de la amplitud del estímulo (constante o variable, amplitudes de 10 mA/s a una máxima de 60 mA). El índice PPI es adimensional, con un rango de 0-10. Los valores inferiores significan que la reactividad pupilar es menor, el paciente tiene una mejor analgesia. Un valor del PPI > 7 indica una analgesia insuficiente. (11)

Se ha correlacionado en la anestesia general (fármacos inhalatorios, propofol, remifentanilo y ketamina), el diámetro pupilar con la intensidad del estímulo nociceptivo. La administración de opioides y una hipnosis más profunda disminuyen el diámetro pupilar. Los fármacos antieméticos, la neostigmina, los $\alpha 2$ agonistas y la ansiedad interfieren, todos ellos, en el reflejo y en el diámetro pupilar. La pupilometría es una monitorización intermitente. Las pupilas del síndrome de Horner y Holmes-Adie y la ceguera impiden la utilización de este monitor. Los niños menores de dos años tienen una incompleta maduración del nervio óptico, por lo tanto, los datos que aporta este monitor son inconsistentes. (4) (12)

MONITOR DE NOCICEPCIÓN. ANALGESIA NOCICEPTION INDEX. ANI. HIGH FREQUENCY VARIABILITY INDEX. HFVI

El monitor ANI (*MDoloris Medical Systems, Lille, Francia*) aporta un índice cuantitativo, en una escala de 0 a 100. El ANI se fundamenta en el análisis espectral a altas frecuencias de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV), específicamente el intervalo R-R entre complejos QRS durante el ciclo respiratorio. El algoritmo del ANI se establece para frecuencias cardiacas 30-89 latidos/minuto. Este monitor visualiza el tono parasimpático

intraoperatorio. Un valor adimensional “cero” indica un elevado tono parasimpático (una baja respuesta al estrés), un valor 100 nos sugiere un bajo tono parasimpático (una alta respuesta al estrés). Los valores del ANI durante la cirugía deben estar en el rango 50 -70. Un valor por encima de este rango indica una baja dosificación de los fármacos opioides. Un valor por debajo del rango señalado nos orienta a una sobredosificación de opioides durante el intraoperatorio. (14)

El monitor ANI se basa en las fluctuaciones respiratorias del ECG. Por lo tanto, no es fiable en los pacientes con: alteraciones del ritmo cardiaco, fibrilación auricular, marcapasos, by-pass cardiopulmonar. Asimismo, si se administran fármacos anti-muscarínicos, efedrina, agonistas alfa uno y beta uno y probablemente las dosis altas de ketamina, son también otras limitaciones del ANI. En la intubación, el enfermo está en apnea, no es fiable como monitor de nocicepción el ANI.

En el paciente consciente el estrés, la ansiedad, el temor, la música, etc. influyen en el valor adimensional del ANI. (11) (14)

El monitor NIPE (*MDoloris Medical Systems, Lille, Francia*) es una modificación del ANI, para pediatría (los niños tienen frecuencias cardiacas más altas), analiza la variabilidad a > 0,15Hz. Informa mediante dos dígitos el “average” medido durante los 20 minutos previos, y el actual calculado durante 60 segundos, NIPEc. El diseño del monitor es para frecuencias cardiacas 80-250 latidos/minuto. En anestesia general pediátrica, niños < 2 años, un NIPE< 50 nos puede guiar para la administración de opioides. (11)

MONITOR DE CONDUCTANCIA. ALGESIMETROS DE LA PIEL

Los monitores, algesímetros de conductancia (*SCA Med-Storm innovations, AS, Oslo, Noruega*) miden la conductancia de la piel tras un estímulo galvánico, valoran la actividad del sistema nervioso simpático. Un aumento de la actividad del simpático se expresa con sudoración de las palmas de las manos y plantas de los pies. Las glándulas sudoríparas están innervadas únicamente por neuronas simpáticas post-ganglionares en conexión con neuronas pre-ganglionares de los núcleos del sudor en el hipotálamo. Un incremento en la actividad simpática aumenta la sudoración, elevando la frecuencia y la amplitud de la conductancia de la piel. El monitor mide las micro-fluctuaciones en la permeabilidad del agua, la conductancia de la piel, en picos por segundo (PPS), en respuesta a un estímulo en la región palmar y plantar. La conductancia de la piel aumenta transitoriamente antes de la evaporación del sudor y disminuye con el sudor, el monitor mide así esta alternancia. La respuesta es rápida < 2 segundos y de corta duración < 0,7 segundos. En el enfermo adulto

la conductancia se mide en las palmas de las manos. En pediatría se monitoriza la región plantar del pie. (11-12)

La escala de valoración de este monitor nociceptivo es: PPS entre 0 - 0,07 (no dolor), PPS entre 0,13 - 0,21 (se corresponde con una escala visual analógica, VAS < 40), PPS entre 0,21 - 0,26 (VAS entre 40 - 50), PPS 0,26 - 0,33 (VAS entre 60 - 80), PPS 0,40 - 0,7 (VAS 80 - 100). (11-12)

La monitorización de la conductancia de la piel, según el fabricante, no se afecta con la temperatura (22-42°C), la hipoxia, la volemia, los beta-bloqueantes o la adrenalina.

MONITOR MULTIPARAMÉTRICO NoL. NOCICEPTION LEVEL INDEX

Este monitor multiparamétrico NoL (*Medasense, Biometrics Ltd; Ramat, Israel*) se fundamenta en la acelerometría, la onda del pulso de la fotopletiografía, la conductancia y la temperatura periférica de la piel. La escala de valores es de 0 a 100. Un valor > 25 indica nocicepción. El rango del índice NoL adecuado es 10 - 25. (11)

Este monitor, el único multiparamétrico, mide: la amplitud de la onda pletismográfica (PPGA, *photoplethysmographic waveform amplitude*), la variabilidad de la frecuencia cardiaca con análisis de las bandas de frecuencias elevadas (HRV-HF, *high frequency band heart rate variability*) y el número de fluctuaciones de la conductancia de la piel (NSCF, *number of skin conductance fluctuations*). El análisis de la HRV, variabilidad R-R, se realiza en la misma banda de frecuencias que el monitor ANI (0,15-0,4 Hz), pero se calcula de la fotopletiografía y en el monitor ANI del ECG. (11) (15)

Durante la anestesia general en pacientes adultos la monitorización con NoL disminuye en un 30% la administración de opioides y se observa un mejor control hemodinámico. (15)

Es muy importante el diseño del protocolo anestésico en los estudios clínicos. Así, Ruetzler et al, 2023, señala que los enfermos monitorizados con NoL recibieron más fentanilo en el intraoperatorio y ligeramente menos opioide en la primera hora del postoperatorio, pero sin que detectaran diferencias en las escalas de dolor postoperatorio. Según estos autores el monitor NoL no mejora la analgesia ni las escalas de dolor, en la primera hora del postoperatorio. (16)

REFLEJO NOCICEPTIVO FLEXOR

El reflejo nociceptivo flexor mide la actividad del EMG, después de la estimulación eléctrica del músculo bíceps crural o femoral (NFR o RIII réflex, Dolosys GmbH, Berlin, Alemania). La intensidad, los mA, que se precisan para producir este reflejo poli-sináptico de retirada se ha correlacionado con la nocicepción. La probabilidad de predecir nocicepción con este monitor es del 63%. Un valor > 31,9 mA sugiere leve nocicepción (inserción de una mascarilla laríngea), y si es > 42,9 mA se asocia con un estímulo nociceptivo intenso (incisión de la piel). Factores que interfieren en la fiabilidad de esta monitorización son: la edad, el sexo, el peso (obesidad), los fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular, la impedancia de la piel, las miopatías. Es un monitor que se ha utilizado para estudiar la sensibilización central y el dolor crónico. (10) (17)

En las unidades de cuidados críticos no son demasiado útiles los signos vitales para la monitorización del dolor y los estudios con los monitores reseñados con anterioridad no son concluyentes. Se deben buscar alternativas, al igual que se intenta durante la anestesia general, para detectar precozmente la nocicepción e iniciar su tratamiento idóneo. (18)

La trascendencia de la monitorización de la nocicepción durante la anestesia general es la dosificación óptima de los opioides, para evitar la infra y sobredosificaciones de los fármacos analgésicos. Los adelantos tecnológicos de la monitorización de la nocicepción permiten encaminarnos hacia una anestesia personalizada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- LOESER JD, TREEDE RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*.2008;137:473-477.
- 2- RAJA SN, CARR DB, COHEN M, FINNERUP NB, FLOR H, GIBSON S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain*.2020;161(9):1976-1982.
- 3 GILSANZ RODRÍGUEZ F, GUASCH ARÉVALO E, FLORES CRESPO M, CHAMORRO GARCÍA E, TAMAYO GÓMEZ E. Anestesia General Inhalatoria. En *Anestesiología, Medicina Crítica y Emergencias*. Ediciones Universidad de Valladolid. 2019. Pág. 49-57.
- 4 MARTINEZ-VAZQUEZ P, JENSEN EW. Different perspectives for monitoring nociception during general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*. 2022;75(2):112-123.
- 5 DUBIN EA, PATAPOUTIAN A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J Clin Investig*. 2010;120:3760-3770.

- 6 OGATA H, MATSUKI Y, OKAMOTO T, UEKI R, KARIYA N, TATARA T, SHIGEMI K, HIROSE M. Intra-operative nociceptive responses and postoperative major complications after gastrointestinal surgery under general anaesthesia: A randomised cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38:1215-1222.
- 7 HIROSE M, OKUTANI H, HASHIMOTO K, UEKI R, SHIMODE N, KARIYA N, TAKAO Y, TATARA T. Intraoperative assessment of surgical stress response using nociception monitor under general anesthesia and postoperative complications: A narrative review. *J Clin Med.* 2022;11:6080.
- 8 PURDON PL, SAMPSON A, PAVONE KJ, BROWN EN. Clinical Electroencephalography for anesthesiologists: Part I: Background and basic signatures. *Anesthesiology.* 2015;123:937-960.
- 9 WEIL G, PASSOT S, SERVIN F, BILLARD V. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanil anesthesia? *Anesth Analg.* 2008;106:152-159.
- 10 LEDOWSKI T. Objective monitoring of nociception: A review of current commercial solutions. *Br J Anaesth.* 2019;123:e312-e321.
- 11 BERTOLIZIO G, GARBIN M, INGELMO PM. Evaluation of nociception during pediatric surgery: A topical review. *J Pers Med.* 2023;13:260.
- 12 LIM GB. Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients. *Anesth Pain Med.* 2019;14:380-392.
- 13 GOFF J, HINA M, MALIK N, MCLARDY H, REILLY F, ROBERTSON M, RUDDY L, WILLOX F, FORGET P. Can opioid –free anaesthesia be personalised? A narrative review. *J Pers Med.* 2023;13:500.
- 14 YOSHIDA K, OBARA S, INOUE S. Analgesia nociception index and high frequency variability index: promising indicators of relative parasympathetic tone. *Journal of Anesthesia.* 2023;37:130-137.
- 15 BERTOLIZIO G, MOLLIEUX S, RICHEBÉ P. Evaluation of nociception: if one parameter can do so little, can multiple parameters do so much? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 2023; 42(3):101236
- 16 RUETZLER K, MONTALVO M, BAKAL O, ESSBER H, RÖSSLER J, MASCHA EJ, HAN Y, RAMACHANDRAN M, KEEBLER A, TURAN A, SESSLER DI. Nociception level index-guided intraoperative analgesia for improved postoperative recovery: A randomized trial. *Anesth Analg.* 2023;136:761-771.
- 17 SKLJAREVSKI V, RAMADAN NM. The nociceptive flexion reflex in humans-review article. *Pain* 2002;96:3-8.
- 18 SHAHIRI ST, GÉLINAS C. The validity of vital signs for pain assessment in critically ill adults: A narrative review. *Pain Management Nursing.* 2023;24:318-328.