

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

## TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**MONITORIZACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN MEDIANTE EL ÍNDICE DE NIVEL DE  
NOCICEPCIÓN (NOL) PARA GUIAR LA ANALGESIA INTRAOPERATORIA:  
UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**AUTOR: RAQUEL M<sup>a</sup> CASCALES RUBIO**

**TUTOR: MARÍA GALIANA IVARS**

**COTUTOR: PATRICIA GUILABERT SANZ**

Departamento de Patología y Cirugía. Área de  
Cirugía Curso académico 2024 - 2025  
Convocatoria de Junio

# ÍNDICE

<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE</b>	p.3
<b>ABSTRACT AND KEYWORDS</b>	p.5
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	p.7
1.1-Mecanismos de transmisión y modulación del dolor	p.7
1.2-Tratamiento farmacológico del dolor	p.9
1.3-Técnicas de monitorización del equilibrio nocicepción-antinocicepción	p.9
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b>	p.13
2.1-Hipótesis	p.13
2.2-Objetivo principal	p.13
2.3-Objetivos secundarios	p.13
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	p.14
3.1-Identificación de estudios relevantes	p.14
3.2-Proceso de selección de estudios	p.15
<b>4. RESULTADOS</b>	p.17
4.1-Artículos incluidos	p.17
4.2-Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia	p.23
4.3-Conflicto de intereses	p.24
<b>5. DISCUSIÓN</b>	p.25
5.1-Optimización del consumo de opioides intraoperatorio	p.25
5.2-Impacto en el dolor postoperatorio	p.26
5.3-Detección estímulos nociceptivos por diferentes métodos de monitorización	p.28
5.4-Incidencia de efectos adversos	p.29
5.5-Efecto en las hormonas del estrés	p.29
5.6-Limitaciones del estudio	p.30
<b>6. CONCLUSIONES</b>	p.31
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	p.32
<b>8. ANEXOS</b>	p.37

## RESUMEN

Introducción: El adecuado manejo de la analgesia intraoperatoria es esencial para optimizar los resultados quirúrgicos y minimizar complicaciones postoperatorias. Los métodos convencionales para evaluar la nocicepción, como la presión arterial o la frecuencia cardíaca, son indirectos y poco específicos, lo que dificulta una titulación precisa de la analgesia. En respuesta a estas limitaciones, se han desarrollado dispositivos que permiten una monitorización más precisa de la nocicepción. Entre ellos, el Índice de Nivel de Nocicepción (NOL) destaca por su enfoque multiparamétrico y mayor precisión frente a otros sistemas. Este índice cuantifica la respuesta autonómica al estímulo nociceptivo y permite ajustar la analgesia de forma personalizada. A pesar de su potencial, su uso clínico aún no está estandarizado. Planteamos la hipótesis de que la administración de opioides guiada por el NOL durante la anestesia general permite reducir el dolor postoperatorio, el consumo total de opioides y la incidencia de efectos adversos, en comparación con la práctica clínica convencional.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en cuatro bases de datos principales (Medline, Embase, Scielo y Web of Science) y literatura complementaria, siguiendo criterios PRISMA, para identificar estudios sobre el uso del índice NOL en la administración de opioides durante anestesia general. De 517 registros, se seleccionaron 11 estudios que cumplían con los criterios de inclusión para el análisis final.

Resultados: Se incluyeron 11 estudios (10 ECA y 1 observacional) con un total de 717 pacientes sometidos a anestesia general. Las intervenciones evaluaron el índice NOL frente a atención estándar o métodos alternativos, en cirugías abdominales, urológicas y ginecológicas. Siete estudios mostraron reducción en el consumo de opioides intraoperatorios con el uso de NOL, y cinco reportaron menor dolor postoperatorio.

No se hallaron diferencias consistentes en efectos adversos, excepto un estudio con mayor incidencia de náuseas y vómitos. La calidad de la evidencia varió entre estudios, con limitaciones como el bajo tamaño muestral.

Conclusiones: El Índice de Nivel de Nocicepción (NOL) optimiza el uso de opioides durante la anestesia general, reduciendo el consumo intraoperatorio y mejorando la precisión de la analgesia. Aunque los efectos sobre el dolor postoperatorio y la necesidad de analgesia de rescate son variables, el NOL supera a métodos tradicionales en el control de la nocicepción. No se observó una reducción significativa en náuseas y vómitos postoperatorios. Se requieren más estudios para confirmar sus beneficios clínicos y su implementación en la práctica anestésica.

Palabras clave: monitorización de la nocicepción, analgesia intraoperatoria, índice de Nivel de Nocicepción (NOL), anestesia general, consumo opioides, dolor postoperatorio, efectos adversos, hormonas del estrés.

## ABSTRACT

Introduction: Proper management of intraoperative analgesia is essential to optimize surgical outcomes and minimize postoperative complications. Conventional methods for assessing nociception, such as blood pressure or heart rate, are indirect and nonspecific, making precise opioid titration difficult. In response to these limitations, devices have been developed to allow more accurate monitoring of nociception. Among them, the Nociception Level Index (NOL) stands out for its multiparametric approach and greater precision compared to other systems. This index quantifies the autonomic response to nociceptive stimuli and enables personalized analgesia adjustment. Despite its potential, its clinical use is not yet standardized. The hypothesis is that opioid administration guided by the NOL during general anesthesia reduces postoperative pain, total opioid consumption, and the incidence of adverse effects compared to conventional clinical practice.

Methods: A systematic review was conducted in four major databases (Medline, Embase, Scielo, and Web of Science) and supplementary literature, following PRISMA criteria, to identify studies on the use of the NOL index in opioid administration during general anesthesia. From 517 records, 11 studies meeting the inclusion criteria were selected for the final analysis.

Results: Eleven studies (10 RCTs and 1 observational) including a total of 717 patients undergoing general anesthesia were included. The interventions evaluated the NOL index versus standard care or alternative methods in abdominal, urological, and gynecological surgeries. Seven studies showed a reduction in intraoperative opioid consumption with NOL use, and five reported less postoperative pain. No consistent differences were found in adverse effects, except for one study with a higher incidence of nausea and vomiting. The quality of the evidence varied between studies, with limitations such as small sample sizes.

Conclusions: The Nociception Level Index (NOL) optimizes opioid use during general anesthesia, reducing intraoperative consumption and improving analgesia precision. Although the effects on postoperative pain and the need for rescue analgesia are variable, the NOL score is superior to traditional methods in controlling nociception. No significant reduction in postoperative nausea and vomiting was observed. More studies are needed to confirm its clinical benefits and facilitate its implementation in anesthetic practice.

Keywords: nociception monitoring, intraoperative analgesia, Nociception Level (NOL) index, general anesthesia, opioid use, postoperative pain, adverse effects, stress hormones.



# 1- INTRODUCCIÓN

El manejo adecuado de la analgesia intraoperatoria es un componente crucial en la práctica anestésica, influyendo directamente en la calidad del tratamiento, la recuperación postoperatoria y la incidencia de complicaciones. Las herramientas convencionales para evaluar la nocicepción intraoperatoria bajo anestesia general, como frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA), son indirectas, inespecíficas y susceptibles a múltiples factores no necesariamente relacionados con la nocicepción. Esto, limita la precisión en la dosificación de los principales fármacos analgésicos, los opioides, aumentando el riesgo de infradosificación o sobredosificación.

Hasta ahora, los estudios relacionados con el uso de nuevos dispositivos capaces de medir la nocicepción intraoperatoria se han centrado en sus aspectos fisiológicos, fisiopatológicos, experimentales y clínicos. Sin embargo, pese a conocer la gran relevancia de una adecuada analgesia intraoperatoria, aún no se ha estandarizado este tipo de monitorización.

La decisión de realizar este estudio de investigación surge de la necesidad de revisar la evidencia disponible para determinar si el uso de uno de estos monitores, el NOL, permite optimizar la analgesia intraoperatoria, minimizando el impacto de las respuestas fisiológicas al estímulo nociceptivo y los efectos adversos de los opiáceos.

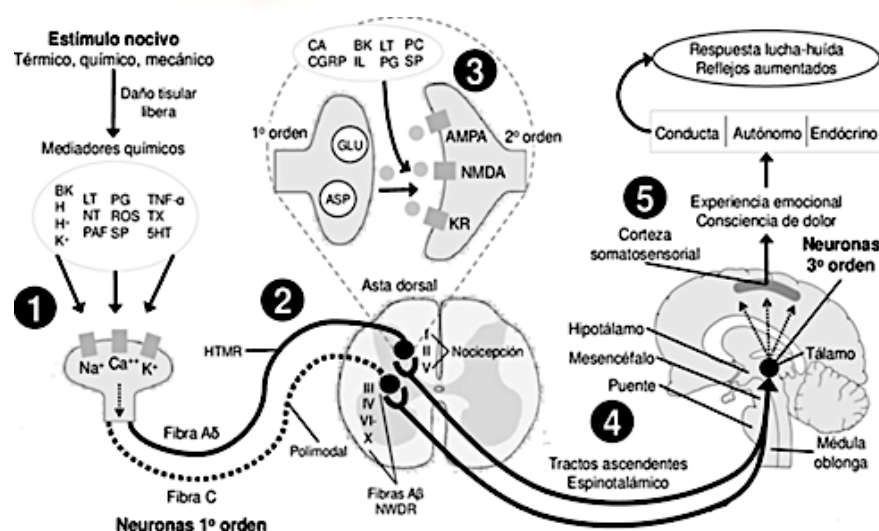
## 1.1- Mecanismos de transmisión y modulación del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor describe el **dolor** como una experiencia sensorial y emocional desagradable vinculada a un daño tisular real o potencial. En cambio, la **nocicepción** es el proceso neurofisiológico mediante el cual se codifican y procesan estímulos nocivos. Este proceso se inicia con la activación de los receptores sensoriales especializados o *nociceptores* que distinguen entre estímulos inocuos y nocivos.

Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras nerviosas aferentes primarias tipo A $\delta$  (rápidas y mielinizadas, responsables del dolor localizado) y tipo C (lentas y no mielinizadas, asociadas al dolor difuso).

Estas fibras tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos, desde donde transmiten las señales al asta dorsal de la médula espinal, donde se organizan según las láminas de Rexed.[1] Allí, liberan neurotransmisores excitatorios como sustancia P y glutamato, que activan neuronas de segundo orden. Estas neuronas proyectan sus axones hacia centros superiores del SNC mediante los tractos espinotalámico, espino-reticular y espino-mesencefálico.

La señal nociceptiva llega al tálamo, la sustancia gris periacueductal, y áreas corticales como el lóbulo cingulado, el parietal y la corteza prefrontal.[1] En la corteza somatosensorial se integra la información y se genera la experiencia consciente del dolor. Este proceso está regulado por mecanismos inhibitorios que modulan la transmisión nerviosa.



**Imagen 1.** Proceso neurofisiológico de la nocicepción (Modificado de Hernández-Avalos et al., 2019; Mota-Rojas et al., 2020; Hernández-Avalos et al., 2020)



## 1.2- Tratamiento farmacológico del dolor

El dolor, a diferencia de la nocicepción, resulta de una interacción compleja entre las vías nociceptivas, estructuras cerebrales superiores y la experiencia emocional. Debido a esta complejidad, existen múltiples sitios objetivo para los analgésicos [2]. Estos, se dividen en opioides y no opioides.[3] Los opioides, son fundamentales en la anestesia general junto con hipnóticos y relajantes musculares, actuando sobre receptores específicos ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), reduciendo la transmisión del dolor y la respuesta hemodinámica ante estímulos quirúrgicos.[3] Existen múltiples opioides, su elección depende de su potencia y vida media buscando el acoplamiento del efecto con el del estímulo doloroso. Aunque son altamente eficaces, su uso conlleva efectos secundarios, como depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, íleo paralítico, náuseas, vómitos, etc. [4], por lo que se busca reducir su uso sin comprometer la calidad analgésica, ya que una analgesia insuficiente puede aumentar el estrés quirúrgico y favorecer el dolor postoperatorio.[2]

## 1.3- Técnicas de monitorización del equilibrio nocicepción-antinocicepción

Los estímulos nociceptivos quirúrgicos, provocan el llamado “**estrés quirúrgico**” activando respuestas del sistema nervioso simpático como taquicardia, hipertensión, vasoconstricción, dilatación pupilar, sudoración, y elevación de hormonas del estrés. Aunque estos cambios se usan como indicadores indirectos de nocicepción [5], son poco sensibles y específicos, y pueden alterarse por diversos factores. Esto genera variabilidad en la administración de analgesia entre profesionales.[6] Para mejorar este manejo, se han desarrollado monitores de nocicepción que traducen las respuestas nociceptivas en datos cuantificables, permitiendo ajustar de forma más precisa y personalizada el uso de opioides intraoperatorios.[7]

El monitor de nocicepción ideal debería identificar de manera precisa los signos de nocicepción, reflejar los cambios tras un estímulo nociceptivo, y mostrar las variaciones que provoca el efecto analgésico de un fármaco o técnica. [2] Algunos de estos monitores serían:

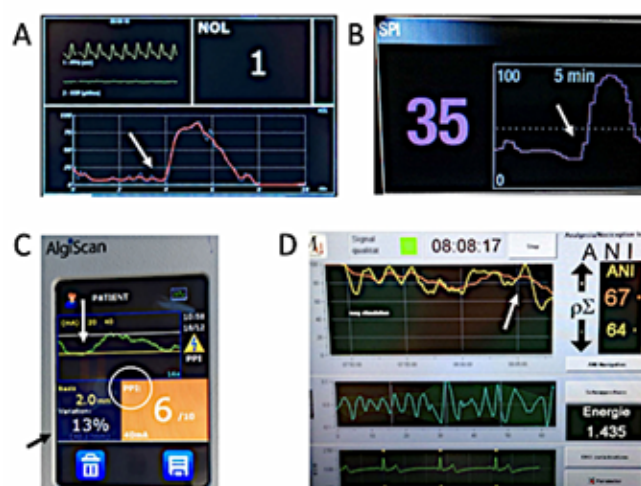
-*Índice de Nocicepción Analgésica (ANI)*: Mide las variaciones de la FC para cuantificar el tono parasimpático, usando el balance simpático-vagal para medir la nocicepción. [8]

-*Conductancia cutánea*: Mide microfluctuaciones relacionadas con la actividad simpática de las glándulas sudoríparas detectando respuestas al estrés intraoperatorio.[8]

-*Índice de dolor pupilar (IPP)*: Evalúa cambios en la dilatación pupilar como respuesta a estímulos nociceptivos.[8]

-*Índice Pletismográfico Quirúrgico (SPI)*: Valora la amplitud de la onda del pulso y el intervalo entre latidos mediante fotopletismografía.[8]

-*qNOX*: Mediante un análisis electroencefalográfico y electromiográfico, estima la probabilidad de respuesta a estímulos nocivos.[8]



**Imagen 2.** Visualización de 4 monitores de nocicepción tras un estímulo nociceptivo (flechas blancas). a) NOL, b) SPI, c) IPP, d) ANI. [2]

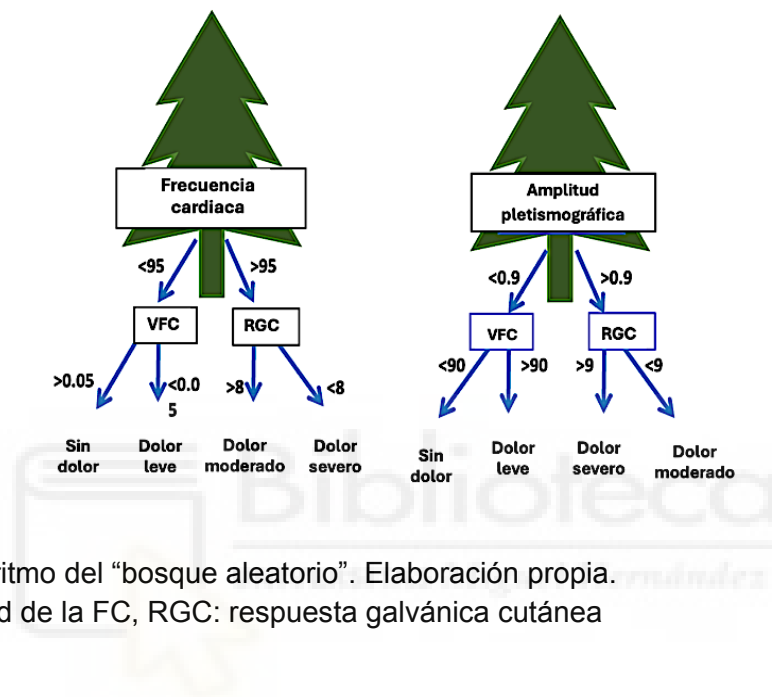
**-NOL:** es el único que utiliza un análisis multiparamétrico. Registra respuestas autonómicas y hormonales asociadas al sistema nervioso simpático y parasimpático (PA, FC y sudoración). [2]

En 2013, Ben-Israel et al. publicaron el primer estudio sobre el NOL, demostrando mayor sensibilidad y especificidad en la evaluación de la respuesta nociceptiva multiparamétrica en comparación con cualquier parámetro individual.[9] Estudios posteriores demostraron su capacidad de diferenciar estímulos nocivos de no nocivos [10] y mayor precisión que la variación de la FC y PA para identificar estos estímulos. [11] Además, no se afecta por los efectos hemodinámicos derivados de altas concentraciones de opioides, detectando estímulos nociceptivos con dosis superiores. [12]

El análisis multiparamétrico se realiza de manera no invasiva mediante un dedil con sensores que capturan los parámetros primarios: FC y su variabilidad (disminuye con estímulos nociceptivos en pacientes anestesiados), amplitud de la onda fotopletismográfica (disminuye en respuesta al dolor) y conductividad eléctrica cutánea (aumenta con la activación simpática).

Sus principales limitaciones incluyen artefactos por movimiento, hipotermia y mala perfusión periférica. Para reducir estos errores, el sensor incorpora un acelerómetro y un termómetro que filtran interferencias y aseguran la fiabilidad de la medición. Si los datos no son fiables, el monitor no muestra valores.[8] Otras condiciones como arritmias, marcapasos o fármacos simpaticomiméticos también pueden afectar la lectura.

El índice NOL se calcula combinando los parámetros fisiológicos principales mediante un algoritmo basado en la técnica de "bosque aleatorio" (imagen 3), un método de aprendizaje automático que genera árboles de decisión entrenados en subconjuntos de datos de pacientes, mejorando su precisión a medida que aumenta el número de datos de un individuo concreto. [8]



**Imagen 3.** Algoritmo del "bosque aleatorio". Elaboración propia.  
VFC: variabilidad de la FC, RGC: respuesta galvánica cutánea

El NOL mide la nocicepción en una escala de 0 a 100, donde 0 indica ausencia de respuesta nociceptiva y 100 representa la máxima respuesta. Según estudios de validación, valores comprendidos entre 10 y 25 se asocian con un nivel óptimo de analgesia. [13]

## **2-HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

### **2.1-Hipótesis**

La dosificación de opioides intraoperatoria guiada por NOL disminuye el dolor postoperatorio y reduce la dosis total de opioides y la incidencia de complicaciones postoperatorias en comparación con la atención clínica estándar.

### **2.2-Objetivo principal**

Evaluar la eficacia de la monitorización de la nocicepción mediante el NOL para optimizar la administración de opioides durante la anestesia general.

### **2.3-Objetivos secundarios**

-Determinar si el uso del NOL reduce el consumo intraoperatorio de opioides en comparación con la práctica clínica estándar.

-Evaluar el impacto de la monitorización con NOL en la valoración del dolor y el consumo de opioides postoperatorios.

-Comparar la precisión de los diferentes métodos de monitorización de la nocicepción en la detección de estímulos nociceptivos.

-Investigar si la administración de analgésicos guiada por NOL reduce la incidencia de efectos adversos relacionados con los opioides.

-Evaluar el impacto de la monitorización mediante NOL en los niveles de hormonas de cortisol y ACTH durante la cirugía.

## 3-MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1-Identificación de estudios relevantes

Para esta revisión se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos Medline, Embase, Scielo y Web of Science para identificar estudios empíricos que informaran acerca de la dosificación de opioides intraoperatoria guiada por NOL y su relación con el dolor u otras complicaciones postquirúrgicas. Asimismo, se consultaron páginas web relacionadas con el tema de estudio.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre el 1 de Noviembre de 2024 al 31 de Diciembre de 2024. Las palabras clave incluidas en la búsqueda fueron los descriptores MeSH: “monitoring”, “nociception”, “postoperative pain”, “analgesia”, “monitorización”. También se utilizaron descriptores “no MeSH”: “NOL”, “nociception level index”. Se combinaron haciendo uso del operador booleano AND y OR. La estrategia de búsqueda fue la siguiente: “Nociception” AND “Monitoring” AND “NOL” OR “Nociception Level Index”. Los filtros aplicados a la búsqueda fueron los siguientes: idioma (español, inglés, francés, alemán) y fecha (desde 2013-2014). No se aplicaron restricciones de tipo de estudio. Se realizó una búsqueda secundaria mediante la selección manual de las referencias que se citaron en artículos de revisión relevantes utilizando Google Scholar.

La revisión bibliográfica se realizó y se informó de acuerdo con las pautas para informar revisiones sistemáticas relacionadas con la precisión diagnóstica y siguiendo la lista de verificación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Como **criterios de inclusión**, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, casos y controles, estudios descriptivos y metaanálisis relevantes que evaluaran el dispositivo NOL. La población considerada fueron pacientes humanos adultos (mayores de 18 años) sometidos a cirugía de cualquier tipo bajo anestesia general. Los estudios debían comparar la analgesia intraoperatoria guiada por NOL con la atención estándar, evaluando el dolor y/o consumo de opioides postoperatorio con analgesia intraoperatoria guiada por NOL.

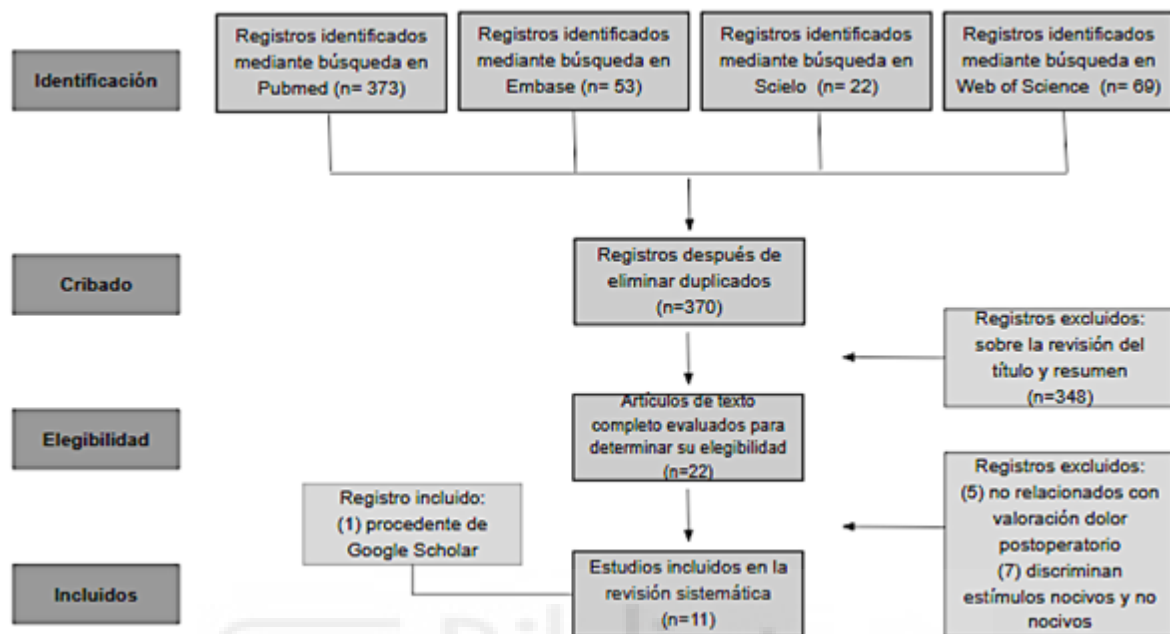
Como **criterios de exclusión**, se descartaron estudios con baja calidad metodológica (fuentes secundarias de datos como resúmenes, revisiones, informes de casos y actas de congresos), publicaciones que no disponible en texto completo o no accesibles y estudios realizados en áreas no quirúrgicas y poblaciones no aplicables (mujeres embarazadas o en lactancia).

### 3.2-Proceso de selección de estudios

La **figura 1** describe el proceso sistemático de búsqueda y selección de bases de datos.

Se obtuvieron un total de 517 estudios a partir de la búsqueda sistemática de la literatura. Después de eliminar duplicados y examinar los títulos y resúmenes, se consideraron elegibles un total de 22 artículos potencialmente relevantes. Tras una revisión a texto completo, se eliminaron 5 artículos no relacionados con el dolor postoperatorio y 7 artículos que informaban sobre la discriminación entre estímulos nocivos y no nocivos. Finalmente, se agregó un artículo publicado posteriormente.

El proceso de revisión dio como resultado un total de 11 estudios únicos elegibles para su inclusión que se sometieron a extracción y análisis de datos (**tabla 1**), (**tabla 2**) y (**tabla 3**).



**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio que describe el proceso sistemático de búsqueda y selección de literatura.



## 4- RESULTADOS

### 4.1-Artículos incluidos

Los estudios incluidos se publicaron entre 2019-2024. De ellos, diez fueron ensayos controlados aleatorizados [14,15,16,17,18,19,21,22,23,24] y uno, un estudio observacional [20]. En conjunto, los estudios informaron sobre un total de 717 pacientes sometidos a diferentes cirugías con anestesia general. Dos estudios se realizaron en Países Bajos, tres en Alemania, uno en EE.UU., uno en Canadá, uno en Japón, uno en Israel, uno en España y otro en Dinamarca.

En relación con las intervenciones centradas en el NOL, la mayoría de los estudios comparaban la analgesia guiada por NOL con la atención estándar [14,15,18,19,21,22,23,24] o con otros métodos de monitorización de la nocicepción [16,17]. Sus objetivos variaban desde la reducción del consumo de opioides y la mejora del control del dolor postoperatorio hasta la evaluación de la respuesta hormonal al estrés y la estabilidad hemodinámica.

Los tipos de cirugía más frecuentes fueron la abdominal (cinco estudios) [14,15,20,21,22], la urológica (cuatro estudios) [16,17,19,23] y la ginecológica (dos estudios) [18,24].

Respecto al hipnótico utilizado como anestésico, dos estudios utilizaron sevoflurano [18,21]; cuatro propofol [14,17,19,24]; cuatro propofol y sevoflurano [15,20,22,23]; y uno propofol más sevoflurano [16].

Como analgesia intraoperatoria, se usaron el remifentanilo, fentanilo, sufentanilo e hidromorfona y como opioides postoperatorios, morfina, piritramida, fentanilo y tramadol.

Varios estudios reportaron menor consumo de opioides mediante el uso del dispositivo NOL [14,16,17,18,20,23,24].

Algunos estudios reportaron mejoría del dolor con el uso de NOL [15,17,20,22,23], pero otros no encontraron diferencias significativas con respecto a la práctica estándar [14,16,18,19,21,24].

En general, no hubo diferencias significativas en efectos adversos, excepto en un estudio donde se reportaron más náuseas y vómitos en el grupo NOL [17].

En las siguientes tablas (**tablas 1,2,3**) se describe en detalle la información extraída de la investigación.



Estudio	Diseño del estudio	Intervenciones comparadas	Objetivos	Resultados principales
<b>Meijer et al. (2019) [14]</b>	Estudio controlado aleatorizado prospectivo simple ciego, de un solo centro	Analgesia guiada por NOL vs. atención clínica estándar	Examinar si la analgesia guiada por el índice NOL podría reducir el consumo de remifentanilo y propofol, así como los eventos de anestesia inadecuada	El uso de NOL redujo la administración de remifentanilo de $0,119 \pm 0,033$ a $0,086 \pm 0,032$ $\mu\text{g/kg/min}$ ( $p < 0,001$ ). Solo el 5 % de los pacientes guiados por NOL presentaron hipotensión, comparado con el 28 % del grupo control ( $p = 0,006$ ). Además, el 40 % de los pacientes en el grupo NOL requirió medicación vasoactiva, frente al 63 % en la atención estándar ( $p = 0,044$ ).
<b>Meijer et al. (2020) [15]</b>	Ensayo controlado aleatorizado prospectivo, simple ciego, de dos centros	Analgesia guiada por NOL vs. atención estándar	Investigar si la dosificación de fentanilo guiada por el índice NOL durante la anestesia general con sevoflurano podría reducir el dolor postoperatorio	La analgesia guiada por NOL mostró menores puntuaciones medias de dolor postoperatorio (3,2 vs. 4,8; $p=0,006$ ), pero no redujo significativamente el consumo de morfina postoperatoria (0,06 vs. 0,09 mg/kg; $p=0,204$ ). Durante la cirugía, la dosis de fentanilo fue similar entre grupos ( $p=0,749$ ), aunque la variabilidad en su administración fue mayor en el grupo guiado por NOL (coeficiente de variación 66% vs. 37%).
<b>Funckle et al. (2020) [16]</b>	Estudio controlado, aleatorizado, prospectivo, de un solo centro	Administración de sufentanilo titulada mediante SPI, PPI o NOL vs. criterio clínico (control)	Investigar el efecto de la titulación de sufentanilo mediante tres dispositivos diferentes de monitoreo de analgesia o signos clínicos durante la anestesia general	La cantidad total de sufentanilo administrada varió entre los grupos, con diferencias significativas entre PPI y SPI ( $p<0,001$ ), NOL y SPI ( $p = 0,024$ ). El análisis del AUC mostró diferencias en los niveles acumulados de ACTH y cortisol, destacando diferencias significativas entre PPI y SPI, NOL y SPI, y el grupo control frente a SPI. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los resultados secundarios como recuperación postoperatoria, nivel de dolor y uso de analgésicos.
<b>Funckle et al. (2021) [17]</b>	Ensayo controlado aleatorizado prospectivo, simple ciego, de un solo centro	Administración de remifentanilo titulada mediante SPI, PPI o NOL vs. criterio clínico (control)	Investigar el efecto de tres dispositivos de monitoreo de la nocicepción en la titulación de opioides durante la anestesia general. Evaluar si el uso del índice NOL reduce el consumo de remifentanilo, el dolor postoperatorio, la necesidad de analgesia de rescate, la calidad de la recuperación y las complicaciones.	La tasa media de administración de remifentanilo fue significativamente diferente entre los grupos ( $p < 0,001$ ), con el grupo PPI recibiendo la menor dosis (0,07 mg/kg/min) y el grupo SPI la mayor (0,46 mg/kg/min). La interrupción intraoperatoria del remifentanilo ocurrió en el 75 % de los pacientes del grupo PPI, el 47,8 % en el grupo NOL, el 4,3 % en el grupo SPI y ninguno en el grupo control ( $p = 0,002$ ). Los niveles acumulados de cortisol también variaron entre grupos ( $p < 0,001$ ), siendo más altos en el grupo PPI y más bajos en el control. Las comparaciones por pares mostraron diferencias significativas entre múltiples grupos, destacando mayores niveles de cortisol en PPI y NOL respecto al control y SPI.
<b>Espitalier et al. (2021) [18]</b>	Estudio controlado aleatorizado prospectivo simple ciego, de un solo centro	Antinocicepción guiada por NOL vs. atención estándar	Evaluar si la administración intraoperatoria de fentanilo guiada por NOL reduciría el consumo intraoperatorio de opioides y si esto conduciría a un menor consumo de opioides y puntuaciones de dolor posoperatorios, así como a mejores resultados posoperatorios	La administración total de fentanilo intraoperatorio no fue diferente entre el grupo guiado por NOL y el grupo de atención estándar. En el grupo NOL, la administración fue de 217 (70) $\mu\text{g}$ , mientras que en el grupo de atención estándar fue de 280 (210) $\mu\text{g}$ ( $p= 0,11$ ). La administración intraoperatoria de fentanilo por hora de cirugía se redujo significativamente en un 25% en el grupo NOL en comparación con el grupo de atención estándar: 81 (24) frente a 108 (66) $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ respectivamente ( $p=0,03$ ). El consumo de hidromorfona y las puntuaciones de dolor en la unidad de cuidados postanestésicos y a las 24 h no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

**Tabla 1.** Resultados clave de los estudios incluidos en la revisión.

SPI: Índice de Pletismografía Quirúrgica, PPI (Índice de dolor pupilar), AUC (área bajo la curva)

Estudio	Diseño del estudio	Intervenciones comparadas	Objetivos	Resultados principales
Niebhagen et al. (2022) [19]	Ensayo controlado aleatorizado prospectivo simple ciego, de un solo centro	Comparación del índice NOL entre grupo de intervención y grupo de control	Determinar si el uso del monitor NoL reduciría significativamente la necesidad de analgésicos	La monitorización con NOL no reduce significativamente el consumo total de opioides. No hubo una diferencia significativa en el número de bolos de sufentanilo por hora entre los grupos ( $p = 0,065$ ), pero la varianza en la administración fue significativamente diferente ( $p = 0,033$ ). En el grupo control, los bolos de sufentanilo mostraron una distribución normal ( $p = 0,2$ ), mientras que en el grupo NOL no ( $p = 0,003$ ). No hubo diferencias significativas en los datos postoperatorios, como náuseas o dolor.
González et al. (2022) [20]	Estudio observacional al prospectivo, de un solo centro	No aplica	Valorar la influencia en el consumo de fentanilo y la experiencia del dolor en pacientes sometidos a cirugía mediante el uso del Índice NOL	La monitorización con NOL redujo significativamente en un 25% las dosis de fentanilo administradas en comparación con el cuidado estándar. El consumo medio de fentanilo fue menor en el grupo NOL (450 mg) frente al grupo control (600 mg), $p = 0,005$ . La puntuación mediana de dolor posoperatorio al despertar fue de 2 en el grupo control y 0 en el grupo NOL ( $p = 0,132$ ). Los pacientes guiados por NOL experimentaron menos dolor en comparación con el cuidado estándar.
Ruetzler et al. (2023) [21]	Ensayo controlado aleatorizado prospectivo de un solo centro	Administración intraoperatoria de fentanilo guiada por NOL vs administración de fentanilo según la rutina clínica	Demostrar que la administración de opioides guiada por NOL ( $<25$ ) optimiza su dosificación intraoperatoria y evaluar si los pacientes tratados con fentanilo según NOL presentan menor dolor en los primeros 60 minutos de recuperación en comparación con los tratados de forma habitual.	Los pacientes del grupo NOL pasaron menos tiempo con un índice NOL $>25$ (reducción media de 14 minutos), recibieron casi el doble de fentanilo intraoperatorio y necesitaron aproximadamente la mitad de morfina en recuperación. La puntuación media del dolor durante el período de recuperación (10-60 minutos), fue de 4,12 (SE 0,59) en el grupo NOL y 4,04 (SE 0,58) en el grupo control, con una diferencia de medias de 0,08 (IC 95%: -1,43 a 1,58; $p=0,895$ ), sin significancia estadística.
Fuica et al. (2023) [22]	Estudio controlado, aleatorizado, prospectivo, de un solo centro	Analgesia guiada por NOL vs. atención estándar	Estudiar la influencia de la analgesia guiada por NOL en las puntuaciones de dolor posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor durante la anestesia con sevoflurano/fentanilo vs. atención estándar	A los 90 min, el dolor posoperatorio fue menor en el grupo NOL (3,0 [0,0-5,0]) frente al control (5,0 [3,0-6,0]), con una diferencia de 1,5 (IC 95 %: 0,4-2,6). No hubo diferencias en el consumo de morfina o fentanilo, pero la evaluación del dolor mejoró significativamente con la guía de NOL.
Tanaka et al. (2024) [23]	Estudio controlado aleatorizado prospectivo, de un solo centro	Manejo intraoperatorio de opioides dirigido por NOL vs. manejo analgésico convencional	Comparar la eficiencia de la administración de opioides dirigida por NOL con la del tratamiento convencional	El manejo analgésico guiado por NOL redujo el consumo de remifentanilo en un 20 % (0,038 $\mu\text{g/kg/min}$ ; IC 95 %: -0,059 a -0,017; $p = 0,001$ ) en comparación con el control. No aumentaron los niveles de IL-6, PCR o cortisol, pero mejoraron las evaluaciones NRS en reposo a las 2 h y en movimiento hasta el día 3 postoperatorio.
Malachauskiene et al. (2024) [24]	Estudio controlado aleatorizado, prospectivo, de un solo centro	Analgesia guiada por monitor NOL vs atención estándar	Investigar la influencia del monitoreo objetivo del dolor a través de un monitor de nivel de nocicepción (NOL) en la evolución perioperatoria de las cirugías de mama	La analgesia guiada por NOL reduce el consumo intraoperatorio de opioides sin afectar otros resultados postoperatorios. El grupo NOL recibió menos remifentanilo (0,9 mg vs. 1,35 mg, $p = 0,033$ ) y morfina (2,5 mg vs. 5 mg, $p = 0,013$ ) que el control. Sin embargo, tuvo una mayor duración de analgesia inadecuada (10 % vs. 7 %, $p = 0,008$ ). No hubo diferencias en el tiempo hasta la elegibilidad para el alta.

**Tabla 1 (continuación).** Resultados clave de los estudios incluidos en la revisión. SE (error estándar).

Estudio	Tipo estudio	Tamaño muestral	ASA	Tipo cirugía	Protocolo anestesia
Meijer et al. (2019) [14]	ECA	80 (40 grupo NOL, 40 control)	I-III	Abdominal	Propofol, Remifentanilo
Meijer et al. (2020) [15]	ECA	50 (25 grupo NOL, 25 control)	I-III	Abdominal	Fentanilo, Propofol, Sevoflurano
Funckle et al. (2020) [16]	ECA	48 (12 grupo NOL, 12 control, 12 grupo SPI, 12 grupo PPI)	II-III	Urológica	Sufentanilo, Propofol, Sevoflurano
Funckle et al. (2021) [17]	ECA	94 (23 grupo NOL, 24 control, 23 grupo SPI, 24 grupo PPI)	II-III	Urológica	Propofol, Remifentanilo
Espitalier et al. (2021) [18]	ECA	66 (33 grupo NOL, 33 control)	I-III	Ginecológica	Sevoflurano, Fentanilo
Niebhagen et al. (2022) [19]	ECA	50 (24 grupo NOL, 26 control)	I-III	Urológica	Propofol, Remifentanilo
Gonzalez et al. (2022) [20]	Observacional	70 (34 grupo NOL, 36 control)	I-IV	Abdominal	Fentanilo, Propofol, Sevoflurano
Ruetzler et al. (2023) [21]	ECA	72 (35 grupo NOL, 37 control)	I-III	Abdominal	Sevoflurano, Fentanilo
Fuica et al. (2023) [22]	ECA	75 (36 grupo NOL, 39 control)	I-III	Abdominal	Fentanilo, Propofol, Sevoflurano
Tanaka et al. (2024) [23]	ECA	54 (27 grupo NOL, 27 control)	I-III	Urológica	Fentanilo, Remifentanilo, Propofol, Sevoflurano
Malachauskiene et al. (2024) [24]	ECA	58 (29 grupo NOL, 29 control)	I-IV	Ginecológica (mamaria)	Propofol, Remifentanilo

**Tabla 2.** Propiedades de los estudios incluidos. ECA: ensayo controlado aleatorizado

Estudio	Tipo opioide intraoperatorio	Reducción consumo opioides intraoperatorio	Tipo opioide postoperatorio	Escala Dolor	Reducción dolor postoperatorio	Efectos adversos postoperatorios (NOL/estándar)
Meijer et al. (2019) [14]	Remifentanilo	Reducción 30% remifentanilo con NOL	Morfina	NRS	No diferencias	No diferencias
Meijer et al. (2020) [15]	Fentanilo, Remifentanilo	No diferencias	Morfina, Piritramida, Fentanilo	NRS	Reducción 1.6 puntos dolor con NOL que atención estándar	No reportado
Funckle et al. (2020) [16]	Sufentanilo	Reducción consumo de sufentanilo con NOL	Piritramida	NRS	No diferencias	No diferencias significativas
Funckle et al. (2021) [17]	Remifentanilo	Reducción consumo de remifentanilo con NOL	Morfina	NRS	Menos dolor con NOL que atención estándar	Más náuseas y vómitos en el grupo NOL frente al grupo en atención estándar
Espitalier et al. (2021) [18]	Fentanilo	Reducción 25% fentanilo/h con NOL	Hidromorfona	NRS	No diferencias	No reportado
Niebhagen et al. (2022) [19]	Sufentanilo	No diferencias	Piritramida	NRS	No diferencias	No diferencias significativas
González et al. (2022) [20]	Fentanilo	Reducción 25% fentanilo con NOL	Morfina	EVA	Menos dolor con NOL que atención estándar	No reportado
Ruetzler et al. (2023) [21]	Fentanilo	No diferencias	Morfina, Hidromorfona	NRS	No diferencias	No diferencias significativas
Fuica et al. (2023) [22]	Fentanilo	No diferencias	Morfina, Tramadol	NRS	Menos dolor con NOL que atención estándar	No diferencias significativas
Tanaka et al. (2024) [23]	Fentanilo, Remifentanilo	Reducción 20% remifentanilo con NOL	No reportado	NRS	Menos dolor con NOL que atención estándar	No diferencias significativas
Malachauskiene et al. (2024) [24]	Remifentanilo	Reducción 33% remifentanilo con NOL	Morfina	NRS	No diferencias	No diferencias significativas

**Tabla 3.** Resumen específico de los resultados informados por cada estudio.

NRS: Escala de calificación numérica. EVA:escala visual análoga

## 4.2-Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia

Varios de los estudios presentan riesgos de sesgo (**tabla 4**) que podrían afectar la validez de sus resultados. Un riesgo común en varios estudios es el pequeño tamaño muestral, que limita la potencia estadística para detectar diferencias significativas aumentando el riesgo de falsos negativos. [15,20,21]

Otro factor de riesgo de sesgo es la falta de un grupo control estandarizado o dependencia de la "atención habitual", que puede variar ampliamente. [17,21,23] Esto dificulta la comparación entre grupos y la generalización de los resultados. [15,16,18,19,21,23,24]

Los estudios unicéntricos limitan la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. [21,22,23]

La exclusión de ciertos pacientes o tipos de cirugía puede sesgar la muestra y restringir la aplicabilidad de los resultados. [14,16,17,18,19,22]

La falta de cegamiento en algunos estudios podría introducir un sesgo de desempeño, donde el conocimiento del grupo de tratamiento influye en la administración de este. [18,21]

Otro factor relevante, sería la validación aún limitada de los propios valores del NOL. [14,16,17,18]

Finalmente, algunos estudios mencionan violaciones del protocolo o problemas técnicos con la monitorización.[19]

### 4.3-Conflicto de intereses

Cinco estudios informaron un conflicto de intereses relevante (**tabla 4**) [14,15,18,21,22], como colaboraciones financieras de la empresa que fabrica el NOL (Medasense Biometrics), lo que podría influir en la interpretación de los resultados. En la **tabla 4**, se describe en detalle el riesgo de sesgo y conflicto de intereses de los artículos.

Estudio	Riesgo de sesgo	Conflicto de intereses
<b>Meijer et al. (2019) [14]</b>	Falta de conocimiento previo sobre el tamaño del efecto, exclusión de pacientes que usaban antagonistas $\beta$ -adrenérgicos, falta de monitorización continua de la presión arterial en el grupo estándar y falta de acuerdo sobre umbrales específicos de nocicepción.	El último autor recibió honorarios por conferencias de Medasense Biometric
<b>Meijer et al. (2020) [15]</b>	Posible influencia de la administración adicional de remifentanilo en algunos pacientes, variabilidad en la analgesia posoperatoria según el centro, tamaño de muestra relativamente pequeño, criterio de valoración principal a corto plazo.	Un autor recibió honorarios por conferencias de Medasense Biometrics
<b>Funckle et al. (2020) [16]</b>	Tamaño de muestra pequeño, procedimiento quirúrgico único, subjetividad en el grupo de control, incertidumbre sobre umbrales de monitorización, falta de cegamiento (el personal médico podría no haber estado cegado a la asignación de grupos, lo que conlleva un riesgo de sesgo de realización)	Ninguno
<b>Funckle et al. (2021) [17]</b>	Variabilidad debido al criterio del anestesiólogo en el grupo de control, posible variación en las tasas basales de opioides, heterogeneidad de estudios previos, posible influencia del rango objetivo del IPP, análisis exploratorio de criterios de valoración secundarios y falta de cegamiento de los anestesiólogos.	Ninguno
<b>Espitalier et al. (2021) [18]</b>	Posible impacto del fentanilo de alta acumulación tisular, validación limitada del umbral NOL, posible sesgo de desempeño, posible reducción de opioides en el grupo de atención habitual debido a la protocolización, y análisis exploratorio de puntos finales secundarios.	Un autor recibió honorarios por conferencias de Medasense Biometrics
<b>Niebhagen et al. (2022) [19]</b>	Violaciones del protocolo en algunos pacientes, naturaleza mínimamente invasiva de la cirugía que limita la generalización, grupo de edad limitado y la suposición no confirmada de que el monitor mide el dolor.	Ninguno
<b>Gonzalez et al. (2022) [20]</b>	Tamaño de muestra relativamente pequeño que podría llevar a falta de potencia, y uso de mediciones intermitentes de presión arterial en el grupo de control.	Ninguno
<b>Ruetzler et al. (2023) [21]</b>	Estudio en un solo centro con grupo de referencia basado en prácticas locales, grupo de referencia no estandarizado para opioides, detención anticipada del estudio, datos faltantes de un paciente.	Estudio cofinanciado por Medasense. El último autor es consultor y accionista de Medasense
<b>Fuica et al. (2023) [22]</b>	Exclusión intencional de ciertos pacientes y cirugías, estudio en un solo centro, necesidad de más estudio a pesar de resultados no significativos.	Un autor era empleado en Medasense Biometrics
<b>Tanaka et al. (2024) [23]</b>	Estudio en un solo centro con un solo tipo de cirugía, falta de estándar de oro para el manejo anestésico en el grupo de control, posible subestimación del efecto del remifentanilo debido al uso combinado de fentanilo y un caudal mínimo, y posible limitación del tamaño de la muestra.	Ninguno
<b>Malachauski et al. (2024) [24]</b>	Posible limitación del tamaño de la muestra para resultados distintos al consumo de opioides, posible falta de potencia para detectar efectos en náuseas y vómitos.	Ninguno

**Tabla 4.** Riesgo de sesgo y conflicto de intereses de los artículos seleccionados



## 5- DISCUSIÓN

Nuestra revisión bibliográfica ha evaluado en 11 estudios **el impacto de la monitorización de la nocicepción mediante el NOL** durante la anestesia para optimizar la administración de opioides y los resultados postoperatorios.

### 5.1-Optimización del consumo de opioides intraoperatorio

Uno de los hallazgos más consistentes en la revisión es la reducción del consumo de opioides intraoperatorios cuando la analgesia fue guiada por NOL. La mayoría de los estudios analizados respaldan que su uso reduce significativamente el consumo intraoperatorio de opioides mejorando la estabilidad hemodinámica.

El estudio de **Meijer et al.** [14] demostró que la analgesia guiada por NOL redujo hasta un 30% el consumo de remifentanilo en comparación con la basada en FC y PA. Asimismo, **Espitalier et al.** [18] encontró una reducción del 25% en las dosis de fentanilo por hora en cirugía ginecológica laparoscópica bajo monitorización con NOL. De manera similar, **Malachauskiene et al.** [24], reporta una disminución del remifentanilo del 33% en cirugía oncológica mamaria. **González et al.** [20], también observó una reducción del 25% en la administración de fentanilo en cirugía colorrectal laparoscópica usando el NOL. Igualmente, en el estudio de **Tanaka et al.** [23], en prostatectomía radical asistida por robot, se reportó una reducción del 20% en las dosis de remifentanilo. Los estudios de **Funcke et al.** [16,17] mostraron menos dosis de opioides en los grupos NOL y PPI, apoyando la evidencia de que el uso del NOL puede ser una herramienta útil durante la anestesia.

En contraste con otros estudios, como los de **Niebhagen et al. [19]** en prostatectomía robótica y **Fuica et al. [22]** en cirugía abdominal, donde no se encontraron diferencias significativas en el consumo de opioides, el estudio de **Ruetzler et al. [21]** mostró que los pacientes guiados por NOL recibieron casi el doble de fentanilo que aquellos con atención estándar, lo que podría retrasar el despertar. Sin embargo, no se observaron diferencias en el tiempo de recuperación, lo que sugiere que las dosis administradas no fueron excesivas.

Finalmente, una revisión sistemática del 2020, menciona que la efectividad del NOL en la reducción del consumo de opioides intraoperatorios no está claramente establecida, esto, podría ser debido al uso de una primera versión del monitor ya que el actual se comercializó en 2023 y a la falta de experiencia en el uso del dispositivo por parte de los profesionales.

[25]

Esta variabilidad en los hallazgos podría deberse a diferencias en los opioides utilizados (fentanilo frente a remifentanilo frente a sufentanilo), los tipos de cirugía (ya que no todas las cirugías generan el mismo grado de estímulo nociceptivo), los protocolos anestésicos de dosificación específicos, así como el diseño metodológico del estudio.

## **5.2-Impacto en el dolor postoperatorio**

Hasta un 40% de los pacientes experimentan dolor intenso postoperatorio que no solo afecta a su bienestar, sino que constituye el principal factor de riesgo para desarrollar dolor crónico.[26]

Existe controversia sobre si el uso intraoperatorio del NOL mejora los resultados de dolor postoperatorio. Algunos estudios muestran reducción del dolor postoperatorio con la analgesia intraoperatoria guiada por NOL. **Meijer et al. [15]** y **Fuica et al. [22]** reportaron una reducción significativa del dolor postoperatorio en el grupo NOL.

**Tanaka et al.** [23] encontró menos dolor en reposo a las dos horas de la cirugía en el grupo NOL. **Gonzalez et al.** [20] observó una menor puntuación media de dolor al despertar en el grupo guiado por NOL en comparación con la atención estándar, una diferencia clínicamente relevante aunque no estadísticamente significativa debido al tamaño limitado de la muestra. Esta menor percepción del dolor podría estar relacionada con una dosificación más precisa y una menor cantidad total de opioides administrados en el grupo NOL.

El estudio de Van der Wal et al.[27] que agrupaba dos ECA con un protocolo similar, determinó que la monitorización NOL mejoraba las puntuaciones de dolor en la unidad de recuperación postanestésica (URPA), con menor porcentaje de pacientes con dolor intenso y disminución del requerimiento de opioides. Asimismo, en una revisión sistemática analizada, el uso del NOL redujo el dolor y el consumo de opioides en las primeras horas postoperatorias [28].

En contraste, otros estudios no encontraron diferencias significativas en dolor postoperatorio. **Ruetzler et al.** [21] analizó el uso del NOL en pacientes sometidos a cirugía abdominal y no observó disminución en las puntuaciones iniciales de dolor postoperatorio. **Funcke et al.** [17] tampoco halló diferencias en dolor ni consumo de opioides en los primeros dos días postoperatorios ni a los 21 días. Igualmente, en un primer estudio realizado por **Meijer et al.** [14] no halló cambios significativos en el dolor postoperatorio ni el consumo de opioides, en comparación con una investigación del mismo autor un año después, donde sí reportó resultados significativos a favor del NOL.[15]

El estudio de **Niebhagen et al.** [19] no pudo demostrar que la dosificación de opioides guiada por NOL disminuyera de manera significativa el dolor postoperatorio. Esto podría explicarse por el hecho de que, habitualmente, las prostatectomías robóticas suelen generar niveles bajos de dolor postoperatorio.

En un estudio en cirugía laparoscópica ginecológica de **Espitalier et al.**[18], la analgesia guiada por NOL no mostró diferencias en el dolor posoperatorio inmediato ni a las 24 horas, sugiriendo que esto podría deberse a la baja intensidad habitual del dolor en este tipo de cirugía, la limitada potencia del estudio y el uso de fentanilo en lugar de un opioide de acción corta como el remifentanilo.

Una potencial utilidad del NOL sería la estimación durante la cirugía de la sensibilidad individual a los opiáceos en función de las respuestas autonómicas de los pacientes anestesiados frente a estímulos quirúrgicos. Esto permitiría pautar una analgesia postoperatoria individualizada y más eficaz.

Apoyando esta teoría, encontramos en estudios que valoraban la relación entre los valores del NOL y el dolor postoperatorio, que un NOL superior a 20 tras la incisión predecía dolor moderado-intenso en la URPA, con una sensibilidad del 73%. [29] y que un NOL inferior a 10 se asociaba con una ausencia de nocicepción [30].

### **5.3-Detección estímulos nociceptivos por diferentes métodos de monitorización**

En comparación con parámetros hemodinámicos como FC y PA, el índice NOL ofrece una mayor precisión tanto para detectar estímulos nociceptivos como para valorar el efecto analgésico del fentanilo, según estudios como el de **Fuica et al.** [22] y **Meijer et al.** [14] Asimismo, **Ruetzler et al.** [21] y **Meijer et al.** [15] han señalado la superioridad del NOL frente otros índices como SPI o PPI en la capacidad de detectar y distinguir estímulos nocivos.

El estudio de **Funcke et al.**[17], concluye que dispositivos como SPI, PPI y NOL interpretan los estímulos nociceptivos de forma distinta, lo que resulta en diferencias en la administración de opioides. Por esta razón, los autores señalan que estos monitores aún no cuentan con una validación adecuada.

#### 5.4-Incidencia de efectos adversos

La reducción de los opioides intraoperatorios debería traducirse en una menor incidencia de sus efectos adversos siendo las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), los más frecuentemente estudiados. Sin embargo, en la mayoría de los trabajos revisados, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de NVPO entre los grupos NOL y estándar, como en el caso de los estudios de **Malachauskiene et al.** [24] y **Ruetzler et al.** [21]. **Esptalier et al.** [18] sí observó una menor incidencia de NVPO en el grupo NOL a las 24 horas, pero sin alcanzar significación estadística.

Sorprendentemente, **Funcke et al.** [17] reportó un aumento en la incidencia de NVPO pese a un menor consumo de opioides en el grupo NOL. Discrepancias como estas, resaltan la necesidad de estudios adicionales para evaluar los efectos del NOL en los efectos adversos. **Meijer et al.** [14] encontró que el uso del NOL evitaba la sobredosificación de opioides y reducía la incidencia de eventos hipotensivos, los cuales se asocian a una mayor mortalidad perioperatoria.

#### 5.5-Efecto en las hormonas del estrés

Respecto al potencial efecto de uso del NOL en las hormonas de estrés (ACTH, cortisol), algunos estudios han encontrado que la analgesia guiada por NOL se asocia con niveles más bajos de las mismas, durante y después de la cirugía al permitir una analgesia más precisa. Así, **Meijer et al.** [15] obtuvo niveles un 50% más bajos de hormonas del estrés en pacientes con analgesia guiada con NOL.

**Funcke et al.** [17] observó que dosis muy bajas de remifentanilo se asocian con un aumento significativo de ACTH y cortisol y dosis más altas las reducen. Sin embargo, **Tanaka et al.** [23], empleando el NOL y bajas dosis de remifentanilo, no observó incrementos en los niveles de cortisol ni en los marcadores inflamatorios, lo que podría indicar que ajustar la dosis de opioides por NOL podría permitir dosis bajas de opioides sin un aumento de la respuesta al estrés quirúrgico.

## **5.6-Limitaciones del estudio**

Existe una notable heterogeneidad entre los estudios analizados con diferencias en el diseño (aunque la mayoría son ECAs), tamaño muestral, población estudiada, tipo de cirugía y protocolo anestésico empleado (**Tabla 2**). En la mayoría de los ECA, el grupo control o de atención estándar, no sigue directrices uniformes para la administración de opioides, lo que genera variabilidad en la dosificación y dificulta la comparación entre estudios. Además, la elección del tipo de opioide puede influir en los resultados, ya que pueden tener diferentes efectos. También es importante destacar que existe una gran variabilidad interpersonal en la respuesta a los opioides lo que dificulta la comparación de resultados clínicos relacionados con este grupo farmacológico.

## 6-CONCLUSIONES

La monitorización intraoperatoria de la nocicepción mediante el NOL ha mostrado, en la mayoría de los estudios analizados, **una disminución en la administración de opioides**.

Diversos estudios revisados sugieren que el uso del NOL puede reducir la necesidad de analgesia de rescate proporcionando un **alivio más eficaz del dolor tras la cirugía**, lo que respalda su valor en la personalización del tratamiento analgésico.

El NOL es superior para **detectar estímulos nociceptivos** comparado con parámetros indirectos como presión arterial y frecuencia cardíaca.

El uso del NOL, no ha conseguido demostrar una reducción significativa en **eventos adversos** postoperatorios como náuseas y vómitos.

La analgesia guiada por NOL podría contribuir a reducir la **respuesta hormonal al estrés** quirúrgico.

Se requieren más **estudios multicéntricos** de alta calidad y con protocolos estandarizados que confirmen la eficacia de NOL para implementar estrategias analgésicas intraoperatorias personalizadas.

## 7- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Wen, S., Muñoz, J., Mancilla, M., Bornhardt, T., Riveros, A., & Iturriaga, V. (2020). Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura Mechanisms of Central Pain Modulation: Literature Review. In *Int. J. Morphol* (Vol. 38, Issue 6).

2-Nitzschke, R., Fischer, M., & Funcke, S. (2021). Nociception monitoring: Method for intraoperative opioid control? In *Anaesthesist* (Vol. 70, Issue 9, pp. 735–752). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-01022-6>

3-Yumuk, E., Copot, D., Ionescu, C. M., & Neckebroek, M. (2024). Data-driven identification and comparison of full multivariable models for propofol–remifentanil induced general anesthesia. *Journal of Process Control*, 139. <https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2024.103243>

4-Abad-Gurumeta, A., Ripollés-Melchor, J., Casans-Francés, R., & Calvo-Vecino, J. M. (2017). Revista Española de Anestesiología y Reanimación Monitoring of nociception, reality or fiction?. In *Rev Esp Anesthesiol Reanim* (Vol. 64, Issue 7).

5-Wang, H., Wang, Q., He, Q., Li, S., Zhao, Y., & Zuo, Y. (2024). Current perioperative nociception monitoring and potential directions. In *Asian Journal of Surgery* (Vol. 47, Issue 6, pp. 2558–2565). Elsevier (Singapore) Pte Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.03.090>

6-Raft, J., Coulombe, M. A., Renaud-Roy, E., Tanoubi, I., Verdonck, O., Fortier, L. P., Espitalier, F., & Richebe, P. (2020). Impact of intravenous phenylephrine bolus administration on the nociceptive level index (NOL). *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34(5), 1079–1086. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00393-x>

7-Ledowski, T. (2019). Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 123, Issue 2, pp. e312–e321). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.024>



- 8-Luis Navarro, J. C., Bueno Pérez-Victoria, M. B., & López Romero, J. L. (2023). Nociception monitoring: NOL® index. A narrative review. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 70, S18–S26. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2022.09.001>
- 9-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(6), 659–668. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9487-9>
- 10-Edry, R., Recea, V., Dikust, Y., & Sessler, D. I. (2016). Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology*, 125(1), 193–203. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001130>
- 11- 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-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 123(3):524-34. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000757>
- 12- Stöckle, P. A., Julien, M., Issa, R., Décary, E., Brulotte, V., Drolet, P., Henri, M., Poirier, M., Latulippe, J. F., Dorais, M., Verdonck, O., Fortier, L. P., & Richebé, P. (2018). Validation of the PMD100 and its nol index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anestesiologica*, 84(10), 1160–1168. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.18.12720-9>
- 13- Ledowski, T. (2017). Monitoring nociception - Getting “there yet” might be easier with a road map. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 119, Issue 4, pp. 716–717). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/bja/aex277>
- 14-Meijer, F. S., Martini, C. H., Broens, S., Boon, M., Niesters, M., Aarts, L., Olofsen, E., van Velzen, M., & Dahan, A. (2019). Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, 130(5), 745–755. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002634>

15- Meijer, F. Honing, M. Roor, T. Toet, S. Calis, P. Olofsen, E. Martini, C. van Velzen, M. Aarts, L. Niesters, M. Boon, M. Dahan, A. (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. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.07.057>

16-Funcke, S., Pinnschmidt, H. O., Wessler, S., Brinkmann, C., Beyer, B., Jazbutyte, V., Behem, C. R., Trepte, C., & Nitzschke, R. (2020). Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study. *Anesthesia and Analgesia*, 130(5), 1264–1273. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004388>

17-Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wessler S, Beyer B, Fischer M, Nitzschke R. (2021). Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*;126(2):516-524. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.051>

18-Espitalier, F., Idrissi, M., Fortier, A., Bélanger, M. È., Carrara, L., Dakhlallah, S., Rivard, C., Brulotte, V., Zaphiratos, V., Loubert, C., Godin, N., Fortier, L. P., Verdonck, O., & Richebé, P. (2021). “Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial.” *Journal of Clinical Anesthesia*, 75. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110497>

19-Niebhagen, F., Golde, C., Koch, T., & Hübner, M. (2022). Does NoL monitoring affect opioid consumption during da Vinci prostatectomy? *Anesthesiologie*, 71(9), 683–688. <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01126-7>

20-Arik, T., & Olalla Figueiredo, G. (2022). Intraoperative Analgesia Guided by the Nociception Level (NOL) in Laparoscopic Colorectal Surgery: A Preliminary Outcome Study. *Journal of Clinical Anesthesia and Pain Management*, 6(1). <https://doi.org/10.36959/377/368>

21-Ruetzler, K., Montalvo, M., Bakal, O., Essber, H., Rössler, J., Mascha, E. J., Han, Y., Ramachandran, M., Keebler, A., Turan, A., & Sessler, D. I. (2023). Nociception Level Index-Guided Intraoperative Analgesia for Improved Postoperative Recovery: A Randomized Trial. *Anesthesia and Analgesia*, 136(4), 761–771. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006351>

22-Fuica, R., Krochek, C., Weissbrod, R., Greenman, D., Freundlich, A., & Gozal, Y. (2023). Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 37(2), 481–491. <https://doi.org/10.1007/s10877-022-00906-1>

23-Tanaka, N., Kadoya, Y., Suzuka, T., Yamanaka, T., Ida, M., Naito, Y., Ozu, N., Hori, S., & Kawaguchi, M. (2024). Effect of nociception level-directed analgesic management on opioid usage in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a single-center, single-blinded, randomized controlled trial. *Journal of Anesthesia*. <https://doi.org/10.1007/s00540-024-03365>

24-Malachauskiene, L., Bhavsar, R., Bakke, S., Keller, J., Bhavsar, S., Luy, A. M., & Strøm, T. (2024). Influence of Nociception Level Monitor (NOL)-Guided Analgesic Delivery on Perioperative Course in Breast Surgeries: A Randomized Controlled Trial. *Medicina (Lithuania)*, 60(12). <https://doi.org/10.3390/medicina60121921>

25-Meijer, F. S., Niesters, M., van Velzen, M., Martini, C. H., Olofsen, E., Edry, R., Sessler, D. I., van Dorp, E. L. A., Dahan, A., & Boon, M. (2020). Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. In *Journal of Clinical Monitoring and Computing* (Vol. 34, Issue 4, pp. 629–641). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00362-4>

26-Gerbershagen, H.J., Aduckathil, S., van Wijck, A.J., Peelen, L.M., Kalkman, C.J., Meissner, W. (2013). Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 118(4):934-44. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3>

27-Van der Wal, I., Meijer, F., Fuica, R., Silman, Z., Boon, M., Martini, C., van Velzen, M., Dahan, A., Niesters, M., & Gozal, Y. (2022). Intraoperative use of the machine learning-derived nociception level monitor results in less pain in the first 90 min after surgery. *Frontiers in Pain Research*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1086862>

28-Bornemann-Cimenti, H., Lang-Ilievich, K., Kovalevska, K., Brenna, C. T. A., & Klivinyi, C. (2023). Effect of nociception level index-guided intra-operative analgesia on early postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 78(12), 1493–1501. <https://doi.org/10.1111/anae.16148>

29-Ledowski, T., Schlueter, P., & Hall, N. (2022). Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 36(2), 349–354. <https://doi.org/10.1007/s10877-021-00654-8>

30-Schricker, T., Carli, F., Schreiber, M., Wachter, U., Geisser, W., Lattermann, R., Georgieff, M. (2000). Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg*. 90(2):450-5. <http://doi.org/10.1097/00000539-200002000-00039>