

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Protocolo de tesis para obtener el grado de Especialista en Pediatría.

**"TITULACIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA ANALGESIA DURANTE SEDACIÓN
PALIATIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEDIANTE EL ÍNDICE DE
ANALGESIA-NOCICEPCIÓN Y LA EVALUACIÓN CLÍNICA."**

PRESENTA:

Dra. Josseline Patricia Rodríguez Mencias

TUTOR DE TESIS:

Dra. Virginia Gordillo Álvarez

ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Miguel Ángel Villasís Keever

Ciudad de México, 2020- 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS:

A mi madre, por ser mi guía y mi ejemplo, por siempre ser mi mejor amiga y compañera, gracias por ser mi apoyo constante y mi principal motivación de ser mejor cada día.

A mi hermano por estar siempre recordándome que puedo y por ser siempre mi incondicional.

A mis tutoras por guiarme en cada momento. Gracias Dra. Alejandra Nava por ser además de mi profesora, una persona admirable y una amiga en quien confiar.

A mi novio por ser mi más grande admirador, por hacerme creer que todo es posible, por motivarme cada día, por confiar en mí por apoyarme en cada decisión o proyecto.

Gracias a la vida por todas las cosas buenas que me ha dado, a pesar de los momentos difíciles, siempre vale la pena luchar un poco más.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de tesis	“Titulación y mantenimiento de la analgesia durante sedación paliativa en pacientes pediátricos mediante el índice de analgesia-nocicepción y la evaluación clínica.”
Autor y tutor	Tesista: Dra. Josseline Patricia Rodríguez Mencías Residente de la especialidad de pediatría, Tutor de tesis: Dra. Virginia Gordillo Álvarez Anestesióloga/Algóloga. Encargada de la Clínica del Dolor Medico adscrito al servicio de Anestesiología del hospital de pediatría CMN Siglo XXI.
Introducción	En la práctica habitual de la sedación paliativa, se emplean escalas clínicas para evaluar el control de síntomas refractarios. Recientemente se han incorporado el uso de diversos monitores para medir el nivel de sedación y analgesia en pacientes con anestesia, como el ANI (índice de analgesia y nocicepción) que a través de un algoritmo mide el tono parasimpático y sus variaciones expresando la intensidad de la nocicepción en una escala numérica. A pesar de ser una herramienta novedosa no se ha evaluado la utilidad del ANI en la sedación paliativa pediátrica.
Justificación	Justificación. El uso del monitor de analgesia-nocicepción podría proporcionar una evaluación confiable del nivel de analgesia y confort del paciente durante sedación paliativa, permitiendo optimizar la medicación y reconfortando a la familia al asegurar la ausencia de síntomas en la etapa final de la vida.
Planteamiento del problema	En los pacientes pediátricos en cuidados paliativos que presentan síntomas refractarios al tratamiento habitual especializado, está indicada la aplicación de la sedación paliativa. Este procedimiento se titula en forma cuidadosa a través de la vigilancia clínica. Debido a que no existe hasta el momento un estándar de oro para la evaluación del dolor, la medición más fiable se considera aquella proporcionada por el propio paciente lo que confiere sesgos al evaluador y una medición no objetiva del dolor.
Objetivo	Monitorizar el índice de analgesia-nocicepción y compararlo con la aplicación simultánea de escalas clínicas de evaluación de dolor y sedación en pacientes pediátricos durante la sedación paliativa. Comparar el consumo de opioides y sedantes con o sin la monitorización con el ANI.
Tipo de estudio	Análítico, observacional, longitudinal, ambilectivo.
Criterios de selección	Se incluyeron pacientes de ambos géneros con expediente completo y carta de consentimiento informado firmada de 0-17 años 11 meses que recibieron sedación paliativa para síntomas refractarios en el periodo comprendido entre marzo de 2018 a febrero de 2021.
Análisis estadístico	Se realizó estadística descriptiva e inferencial por medio de prueba de Chi cuadrada o T de student según correspondiera, utilizando el software Number Crunching System 9.0.
Aspectos éticos:	El presente trabajo se considera de acuerdo con la Ley General de Salud como un estudio de riesgo mínimo.
Recursos materiales	Se requirió la donación de electrodos para la monitorización de los pacientes, proporcionados por la empresa mDoloris por donación a través de la Fundación IMSS, así como el préstamo del equipo para realizar el estudio.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ÍNDICE	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS.....	11
General:.....	11
Específicos:.....	12
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	12
Diseño del estudio	12
Criterios de selección	12
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	13
VARIABLES.....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
ASPECTOS ÉTICOS.....	16
RECURSOS.....	16
☒ Humanos:.....	17
☒ Materiales:.....	17
☒ Financieros:	17
RESULTADOS.....	17
DISCUSION	20
CONCLUSIONES.....	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
ANEXOS.....	24
1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	26
2. ESCALAS DE EVALUACIÓN DE DOLOR Y SEDACIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28

ANTECEDENTES

Se estima que en países desarrollados, cada año 10 de cada 10 000 personas de 0 a 19 años requerirán cuidados paliativos por diversas enfermedades amenazantes o limitantes para la vida, como cáncer, anomalías congénitas, enfermedades cromosómicas y problemas neurodegenerativos, entre otros¹.

Después de la fatiga, el dolor es el síntoma más frecuente en diversas enfermedades incurables. Los cuidados paliativos tienen como objetivo el mantenimiento de la calidad de vida y la dignidad en la muerte, por lo que el control óptimo del dolor es una necesidad básica de estos cuidados.

En las etapas preagónica y agónica los pacientes pueden sufrir de síntomas intensos e inclusive refractarios al tratamiento habitual o especializado; en esta situación está indicada la sedación paliativa con el fin de mantener el confort del paciente. En un estudio descriptivo en Holanda se aplicó una encuesta a médicos en 2001 y 2005 que indicaron sedación paliativa; se respondieron un total de 12 297 encuestas. Las edades de los pacientes iban desde la etapa neonatal hasta más de 80 años y las patologías fueron diversas, incluyendo cáncer, enfermedad cardiovascular, pulmonar, del sistema nervioso y otras. Los síntomas más comunes que llevaron a indicar la sedación fueron: fatiga, disnea, alteraciones de la conciencia y dolor; 74% de los pacientes presentaron más de un síntoma².

El dolor, por su naturaleza subjetiva, hace imposible la medición objetiva de su intensidad; el dolor agudo se evalúa con instrumentos unidimensionales (los que indican sólo la intensidad del mismo), pero el dolor crónico tiene además un impacto emocional y social que requiere el uso de instrumentos multidimensionales (los que evalúan otros aspectos y su repercusión)³. Para poder otorgar un tratamiento adecuado es imprescindible la identificación y evaluación del dolor; para realizar esta evaluación en los niños podemos distinguir dos grupos de pacientes: cooperadores y no cooperadores. En el primer caso, se prefiere realizar la evaluación del dolor a partir de escalas de autorreporte, pues al ser una experiencia subjetiva el propio niño es el estándar que nos permite conocer la intensidad del síntoma. En el caso de pacientes no cooperadores debido a su grupo etario, condición neurológica u otros factores que no les permiten autoevaluar el dolor, se utilizan escalas que valoran los aspectos conductuales y/o fisiológicos que sugieren

dolor. Aunque no todos estos aspectos son específicos para la presencia de dolor, estas escalas han sido validadas y son confiables para la evaluación y aplicación de tratamiento. La monitorización de los signos vitales forma parte de algunas de las escalas para evaluar el dolor, sin embargo se considera que estas variaciones son inespecíficas y pueden ser alteradas por muchos otros factores, por lo que su utilidad se limita a las áreas de quirófano y salas de recuperación o las terapias intensivas.

En la práctica de la anestesiología se han desarrollado numerosos dispositivos que han mejorado la seguridad de los pacientes durante procedimientos que pueden ser de un grado mínimo de invasión, hasta aquellos más cruentos y de mayor complejidad. Uno de los pilares de cualquier procedimiento anestésico consiste en asegurar la analgesia; para ello, se cuenta en la actualidad con diversos monitores que evalúan la respuesta nociceptiva a través de cambios electroencefalográficos (índice Qnox, entropía), respuestas autonómicas (pupilometría, conductibilidad cutánea por estimulación simpática, índice de analgesia-nocicepción) y otros (Reflejo RIII – índice de retirada del m. Bíceps femoral a la estimulación por electromiografía -)⁴. Cada uno de estos instrumentos tiene ventajas y desventajas, sin embargo, la mayoría han sido validados para la práctica de la anestesia, evaluando su utilidad mediante la reducción en el consumo de opioides y anestésicos intraoperatorios. Uno de estos instrumentos, motivo de este estudio, es el monitor ANI (Índice de analgesia-nocicepción), que consiste en un módulo conectado por una parte a un par de electrodos que se colocan sobre la región precordial, y por el otro lado a un monitor. El ANI monitoriza la actividad del sistema nervioso autónomo a través del componente parasimpático a partir de la variabilidad cardíaca, o arritmia sinusal respiratoria. El monitor despliega en pantalla los siguientes valores:

ANI instantáneo: Muestra los valores en tiempo real.

ANI mean (promedio): Muestra el valor promedio de los últimos 4 minutos de registro.

Energía: Es una medida de la actividad simpática/parasimpática.

El valor del ANI y el ANI instantáneo va de 0 a 100, y se interpreta de la siguiente manera⁵:

70 – 100 = sobredosificación de la analgesia (en pacientes anestesiados)

50 – 70 = analgesia adecuada para prevenir la respuesta hemodinámica

50 – 0 = posible respuesta hemodinámica en los próximos minutos secundaria a analgesia insuficiente.

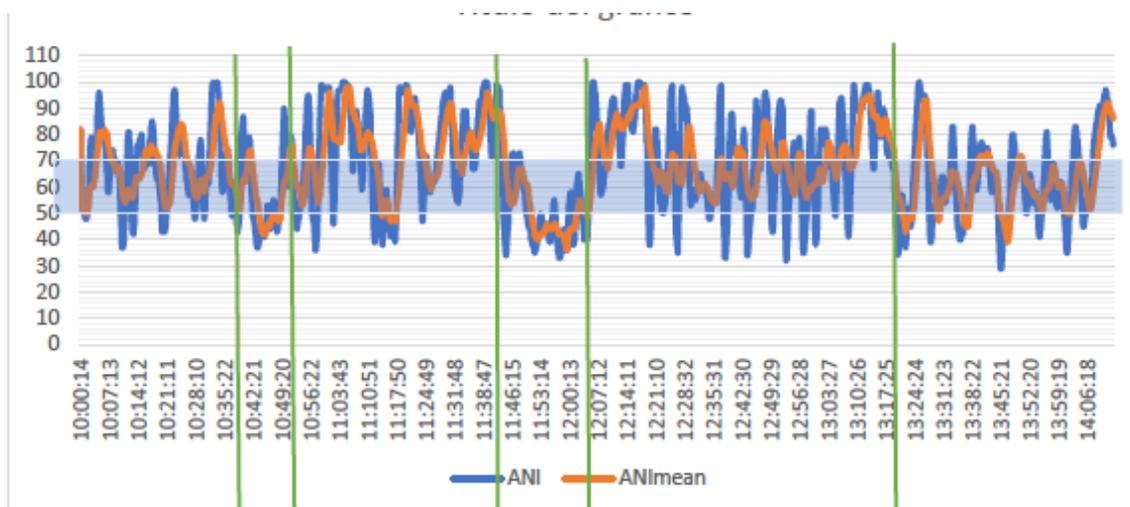
Esta tecnología, además del uso intraoperatorio, en el cual ha demostrado su utilidad en el ahorro del consumo de analgésicos y sedantes⁶, se ha empleado en otros escenarios, por ejemplo, la valoración del dolor en pacientes en unidades de cuidados intensivos bajo sedación profunda y ventilación mecánica; en un estudio se buscó identificar si la monitorización era efectiva para identificar dolor durante procedimientos en estos pacientes, además de conocer si había una correlación entre la escala BPS (Behavioral Pain Scale) y si el uso de norepinefrina podría interferir en los resultados de la monitorización. Los resultados mostraron que el ANI fue efectivo para evaluar el dolor en este grupo de pacientes y que su efectividad no disminuyó cuando el paciente recibía norepinefrina; en este estudio no se encontró una correlación significativa entre los valores obtenidos en el ANI y la escala conductual BPS para evaluar el dolor⁷. En otro estudio, también en pacientes en la unidad de cuidados intensivos en los que se monitorizó en forma continua y se comparó también con la escala BPS, el ANI fue la herramienta con mejor discriminación para identificar la presencia de dolor, logrando un valor predictivo negativo de 90%, lo que permitiría descartar el dolor intenso y por lo tanto optimizar la analgesia en los momentos adecuados⁸. En pacientes despiertos, se utilizó el ANI en combinación con el monitor CARDEAN (Cardiovascular Depth of Analgesia), para valorar el dolor en pacientes adultos con quemaduras durante el cambio de apósitos. El monitor CARDEAN muestra un índice no invasivo con valores de 0 – 100 que detecta la ocurrencia, latido a latido, de elevaciones pequeñas y breves de la presión sistólica que preceden a un incremento menor de la frecuencia cardíaca, reflejando así la inhibición del baroreflejo cardíaco ante un estímulo nociceptivo. En este estudio se encontró que los valores del índice CARDEAN que indicaban dolor se observaron sólo durante el dolor moderado a severo, y que la combinación de ambos monitores pudo lograr una sensibilidad de 70% y una especificidad de 79% para identificar dolor en los pacientes conscientes; el estudio enfatiza que la ansiedad y el estrés ante los procedimientos se asocia con una mayor percepción del dolor y genera un círculo vicioso que se incrementa ante cada nuevo procedimiento⁹.

En pacientes pediátricos se realizó un estudio piloto en 2015 para comparar la utilidad del ANI contra la escala conductual FLACC (Face, Leggs, Activity, Crying, Consolability) en pacientes quirúrgicos, con un grupo control del pacientes sometidos a estudios de imagen bajo anestesia general, reportando que el ANI proveyó de una medición objetiva del dolor postoperatorio con una correlación con la escala de FLACC con puntuaciones mayores a 4 (dolor moderado) en niños menores de 7 años o con impedimentos cognitivos¹⁰.

En otro protocolo de estudio publicado en 2018 se planea incluir a pacientes con enfermedades terminales, adultos, que requieran inicio de sedación terminal, se monitorizará en forma continua a los pacientes con el equipo Neurosense, un monitor que muestra la señal electroencefalográfica frontal en dos puntos y calcula un grupo de parámetros que generan un índice de 0 (EEG isoelectrico) a 100 (paciente despierto) para determinar el nivel de conciencia, además del equipo ANI para evaluar el nivel de analgesia¹¹. No se han publicado los resultados de este trabajo por lo que el uso del monitor en pacientes pediátricos proveerá de información valiosa que podrá compararse posteriormente con estudios similares.

En esta unidad, se ha realizado la monitorización con equipo ANI de algunos pacientes en situación terminal, no comunicativos, con el fin de facilitar la evaluación del dolor o estrés; las observaciones iniciales han mostrado que la evaluación clínica puede no ser suficiente para descartar la presencia de dolor o estrés en estos niños; una paciente con parálisis cerebral espástica, aparentemente tranquila durante la evaluación clínica y sin datos conductuales de dolor, mostró valores de ANI por debajo de 40 al estar expuesta a una situación de estrés, como la presencia del personal médico cerca de su cama. En otra paciente con síndrome de Lennox-Gastaut, con datos conductuales de dolor, pero con dificultad para identificar su origen o si estas manifestaciones eran secundarias a dolor o estrés, se realizó una monitorización para identificar si se presentaban datos conductuales de dolor durante los niveles más bajos del registro del ANI y si en ausencia de estos datos conductuales, los valores se mantenían en niveles que indicaran ausencia de dolor. Se observó que el ANI disminuyó en varios momentos sin asociarse a datos conductuales de dolor pero sí de estrés, como la llamada telefónica de uno de los padres, la toma de signos vitales o la proximidad del personal de enfermería. La madre de la paciente observó que inclusive distintas piezas musicales aumentaban

o disminúan el nivel de confort de la niña, en ausencia de manifestaciones de dolor. Se muestra a continuación el gráfico del registro mencionado. Valores menores a 50 indican la presencia de dolor; valores mayores indican un estado de confort y analgesia. Las líneas verdes indican los momentos de mayor disminución de los valores, asociados a los estímulos descritos anteriormente.



También se ha utilizado el equipo en dos ocasiones para guiar la titulación de la medicación durante sedación paliativa, aunque esta monitorización no ha podido realizarse en forma continua.

Estas experiencias previas han motivado el interés del grupo en evaluar la utilidad del monitor para asegurar una analgesia suficiente en un problema clínico tan sensible como la sedación paliativa, con el fin de mejorar las condiciones de confort de los niños al final de la vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes pediátricos en cuidados paliativos que presentan síntomas refractarios al tratamiento habitual especializado, está indicada la aplicación de la sedación paliativa. Este procedimiento se titula en forma cuidadosa a través de la vigilancia clínica para lograr la titulación de la dosis mínima efectiva de la sedación y analgesia, con el fin de evitar la pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea al tratarse de pacientes que no son candidatos a intubación endotraqueal. Debido a que no existe hasta el momento un estándar de oro para la evaluación del dolor, la medición más fiable se considera aquella proporcionada por el propio paciente; esta

autoevaluación no puede obtenerse en el paciente sedado o con impedimentos neurológicos o del desarrollo, por lo que en su lugar se utiliza la evaluación indirecta del dolor por medio de la observación de los signos vitales y la aplicación de escalas clínicas conductuales. A pesar de la capacitación del personal en el uso adecuado de estas escalas, pueden existir variaciones de criterio de algunas variables conductuales, además, la apreciación de los familiares respecto a la presencia e intensidad del dolor en los niños es otro factor que puede ejercer presión sobre el personal para la aplicación de analgésicos o el incremento de las dosis. Otro factor a considerar es que los instrumentos clínicos tienen limitaciones en condiciones especiales, como los pacientes con un daño neurológico previo, que complica aún más la evaluación y dificulta al personal asegurar a la familia que el paciente está efectivamente libre de síntomas en esta etapa final de la vida.

JUSTIFICACIÓN

En los pacientes que se encuentran en la etapa final de la vida se tiene como objetivo principal asegurar el máximo estado de confort posible, considerando las condiciones individuales de cada caso; en el caso de pacientes que requieren la aplicación de una sedación paliativa se busca identificar la dosis mínima efectiva de medicamentos para lograr el control de síntomas. El uso de instrumentos adicionales a las escalas y evaluación clínica facilitarían la titulación de una forma más precisa y racional, logrando un estado confiable de confort, reconfortando a la familia al brindarle certeza de la ausencia de molestias físicas del paciente, además de minimizar los efectos secundarios y posiblemente disminuyendo las dosis de medicamentos requeridas en este proceso y con ello logrando una disminución de los costos de la atención de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Será concordante el valor observado durante la monitorización del índice de analgesia-nocicepción para la titulación y mantenimiento de la sedación paliativa en pacientes pediátricos con la evaluación habitual por medio de escalas clínicas?

¿Se obtendrá un ahorro en el consumo de analgésicos y sedantes con la monitorización del índice de analgesia-nocicepción durante la aplicación de sedación paliativa en pacientes pediátricos, comparada con el seguimiento habitual por medio de escalas y evaluación clínica?

HIPÓTESIS

El valor observado durante la monitorización con ANI en comparación con la aplicación de escalas clínicas para el dolor y la sedación será de 0.8 o mayor.

El uso del monitor ANI para titular la analgesia en pacientes que requieran sedación paliativa permitirá obtener una analgesia óptima con una reducción significativa en el consumo de opioides comparado con aquellos que no hayan sido monitorizados con este instrumento.

OBJETIVOS

General:

Monitorizar el índice de analgesia-nocicepción, con aplicación simultánea escalas clínicas de evaluación del dolor y la sedación en pacientes pediátricos durante sedación paliativa y determinar la concordancia entre las dos formas de evaluación.

Específicos:

1. Comparar el índice de analgesia-nocicepción con los valores obtenidos a través de escalas para evaluación del dolor (Escala FLACC).
2. Comparar el índice de analgesia-nocicepción con los valores obtenidos a través de escalas para la evaluación de la profundidad de la sedación (Escala Ramsay).
3. Cuantificar las dosis totales por kilogramo de peso corporal por día de analgésicos y sedantes durante la sedación paliativa bajo monitorización del índice de analgesia-nocicepción.

4. Comparar el consumo total de analgésicos y sedantes en dosis por kilogramo de peso corporal por día durante sedación paliativa en pacientes bajo monitorización con índice de analgesia-nocicepción vs pacientes que recibieron sedación paliativa en los últimos tres años sin la monitorización de este índice.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de Cohortes prolectiva e histórica.

Criterios de selección

Criterios de inclusión.

Cohorte histórica:

Expedientes de pacientes pediátricos de 2 a 16 años 11 meses incluidos a la Clínica de Cuidados paliativos que hayan requerido la aplicación de sedación paliativa en los últimos 3 años.

Cohorte prolectiva:

Pacientes pediátricos de 2 a 16 años 11 meses, incluidos a la Clínica de Cuidados Paliativos que requieran la aplicación de sedación paliativa para el control de síntomas refractarios cuyos padres o tutores acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

Cohorte prolectiva:

Pacientes con ritmo cardiaco diferente al sinusal.

Pacientes con más de 7 extrasístoles por minuto.

Receptores de trasplante cardiaco.

Pacientes portadores de marcapasos.

Pacientes que reciban medicación con antiarrítmicos, beta bloqueadores o alfa-2 agonistas.

Pacientes con disautonomías que impidan la monitorización, secundarias a enfermedad cardiaca o del sistema nervioso central.

Criterios de eliminación.

Cohorte histórica:

Expedientes de pacientes con datos incompletos

Cohorte prolectiva:

Retiro del consentimiento en cualquier momento del estudio.

Modificaciones del ritmo cardiaco que impidan la lectura de la monitorización.

Presencia de lesiones dérmicas que impidan la colocación de los electrodos.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó en forma simultánea la recolección de datos de la cohorte retrospectiva y prospectiva.

Se realizó una capacitación previa del residente evaluador.

Se solicitó la firma del consentimiento informado del padre o tutor del paciente una vez iniciado el procedimiento de sedación paliativa en cualquiera de los turnos previos. Una vez obtenido el consentimiento, se colocaron los electrodos precordiales y se inició un registro de las condiciones basales del niño, aplicando además escalas clínicas para la evaluación del dolor y el nivel de sedación (FLACC y Ramsay).

El personal encargado del seguimiento del paciente fue instruido para aplicar dosis adicionales de analgesia o incremento de la sedación cuando se observó cualquiera de las siguientes condiciones: a) Valores en el monitor ANI por debajo de 50 y mantener este valor entre 60 y 80. Se registrarán eventos que ocasionen variaciones de este valor mayores a 10% como la aspiración de secreciones, curaciones, movilización para el baño o cambio de ropa de cama, etc. B) En relación con la escala FLACC, se consideró un nivel óptimo de analgesia con valores de 0 a 4 puntos. C) El nivel óptimo de sedación fue aquel con el cual se logre el control del síntoma que motivó el inicio de la sedación (dolor, disnea, hemorragia masiva, ataque de pánico, etc.). Se registró el nivel de analgesia y sedación evaluado por medio de las escalas de FLACC y Ramsay al menos una vez por turno y cada vez que ocurrió un evento.

Se mantuvo la monitorización del paciente por un periodo de 24 a 48 h dependiendo del momento en el que se logre mantener el nivel óptimo de sedación y analgesia y se suspendió su uso cuando se logre un estado continuo de mantenimiento en los

rangos establecidos o en caso de suceder la muerte del paciente durante la aplicación de la sedación.

Los datos obtenidos durante la monitorización fueron graficados para posteriormente ser analizados

VARIABLES

DEMOGRÁFICAS				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
EDAD	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de una persona	Años de vida a partir de la fecha de nacimiento registrada en el expediente clínico o acta de nacimiento	Cuantitativa de intervalo	Años de vida
GÉNERO	Cualidad que diferencia en hombres o mujeres a los individuos	Sexo asignado al nacimiento	Cualitativa nominal	Hombre o mujer
PESO	Fuerza con la cual un cuerpo es atraído hacia la tierra por acción de la gravedad	Medida expresada en kilogramos registrados en el expediente clínico	Cuantitativa de intervalo	Kilogramos
DIAGNÓSTICO	Nombre de la patología principal del paciente	Nombre de la patología determinada por el servicio tratante en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Diagnóstico
DÍAS DE SEDACIÓN	Duración de la sedación paliativa desde su inicio hasta su término	Días que transcurren desde el inicio hasta el término de la sedación	Cuantitativa	Días

INDEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Dosis de analgésicos	Cantidad de medicamento	Cantidad de medicamentos	Cantidad total de	Miligramos o microgramos/kg

	necesaria para lograr el control del dolor	analgésicos administrada al paciente durante la sedación paliativa	medicamentos administrada y registrada en el expediente clínico	
Dosis de sedantes	Cantidad de medicamento sedante necesaria para lograr un nivel óptimo de sedación, suficiente para el control de los síntomas	Cantidad de medicamentos sedantes administrada al paciente durante la sedación paliativa	Cantidad total de medicamentos administrada y registrada en el expediente clínico	Miligramos o microgramos/kg

DEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Dolor	Experiencia sensorial y emocional desagradable, producto de un daño tisular real o potencial, o expresada en términos de dicho daño	Evaluación de la intensidad del dolor a través de escalas clínicas	Escala FLACC	Valor de 0 a 10 obtenido al aplicar la escala FLACC*
Valor ANI	Índice de analgesia-nocicepción derivado de la medición de la variabilidad cardíaca	Valor de 0 a 100 registrado en el equipo del monitor ANI	Cuantitativa continua	Valor registrado en el equipo ANI
Sedación	Grado de inconsciencia alcanzado con la administración de medicamentos sedantes	Valor obtenido al aplicar la escala de Ramsay *	Cuantitativa ordinal	Valor de 0 a 6 en escala de Ramsay

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables demográficas se usó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Para valorar la distribución de los datos se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis inferencial se utilizó prueba de Chi cuadrada o T de student según correspondiera. Para examinar las diferencias entre los dos grupos se utilizó prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher en las variables cualitativas según correspondiera. En cuanto a las variables cuantitativas se utilizó prueba T de student o U de Mann Whitney.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud, el presente estudio se califica como de riesgo mínimo.

El equipo de monitorización que se planea utilizar no es invasivo ni molesto para el paciente. Los datos de identificación de los pacientes incluidos fueron procesados en forma confidencial, se utilizaron solamente para los propósitos de este estudio y no fueron compartidos con terceros. Se solicitó la firma de consentimiento informado para los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva.

RECURSOS

- **Humanos:**

Médico Pediatra/paliativista adscrito al servicio de Escolares y Adolescentes.

Médico Anestesiólogo/Algólogo adscrito al servicio de Anestesiología, encargado de la Clínica del Dolor.

Médico Pediatra, Coordinador de la Clínica de Cuidados Paliativos.

Médico residente de la especialidad de Pediatría Médica.

- **Materiales:**

Monitor de índice de analgesia-nocicepción (ANI), incluido en los servicios integrales del Departamento de Anestesiología.

Sensores para la monitorización, provistos por la empresa mDoloris, Donados a través de Fundación IMSS.

Hojas de recolección de datos.

- **Financieros:**

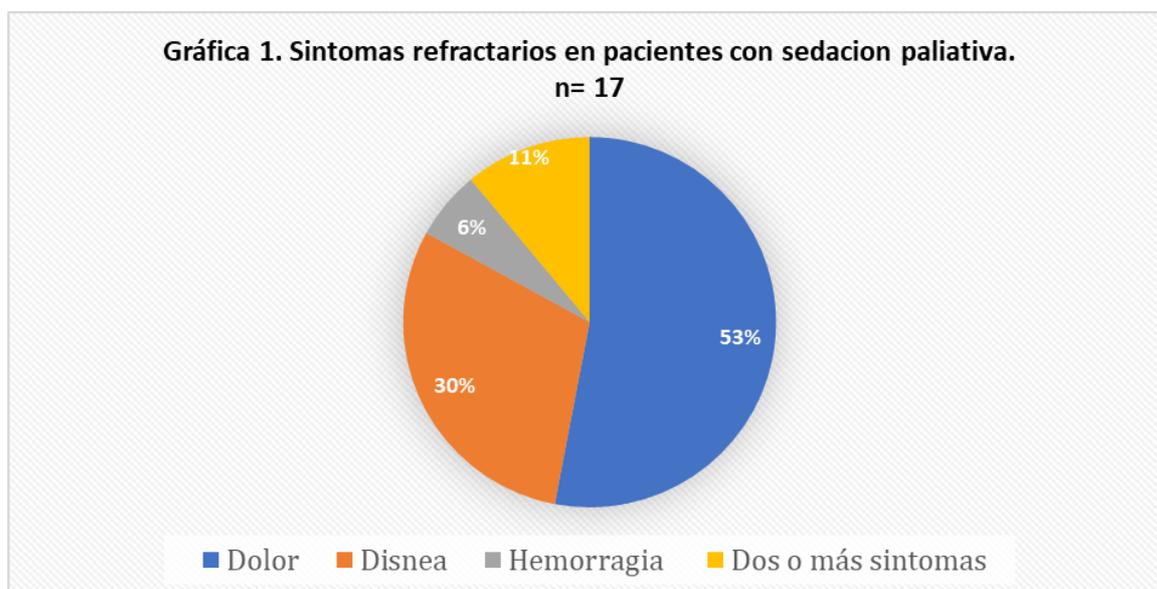
El desarrollo del protocolo no necesitó de financiamiento adicional a la donación de los sensores para la monitorización señalados en el apartado previo. El equipo fue proporcionado sin costo de renta por la empresa mDoloris a través de convenio con la Dirección de la unidad.

CONFLICTO DE INTERES

Declaramos que no existe conflicto de interés.

RESULTADOS:

Se recolectó la información de forma ambielectiva de 17 pacientes, se dividieron en dos grupos de acuerdo con si fueron pacientes evaluados con escalas clínicas de sedo-analgesia (grupo A) o si se realizó monitorización con el equipo ANI (Grupo B). La mediana de edad fue 8 años, con un rango de 8 meses hasta 17 años, siendo un padecimiento hemato-oncológico como enfermedad principal terminal (52.9%) y el dolor el principal síntoma refractario en 9 del total de los pacientes. (Gráfica 1)



En el Grupo A se tuvieron 12 pacientes (70%), el promedio de edad fue de 7.2 años \pm 5.2 años, con 8 (66.6%) pacientes del sexo masculino. Dentro de los diagnósticos el 50% de los pacientes en este grupo correspondió a padecimientos hemato-oncológicos, también se tuvieron enfermedades respiratorias crónicas (2 pacientes), neurológicas (2 pacientes) gastrointestinales (1 paciente), y renal (1 paciente). El síntoma refractario que condicionó el inicio de la sedación paliativa fue disnea en 5 pacientes (41%), seguido de dolor en 4 pacientes (33%). Todos los pacientes de este grupo recibieron sedación con midazolam con una dosis promedio de 110 ± 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, en el caso de la analgesia seis pacientes recibieron morfina con una dosis promedio de 21 ± 10.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ y seis pacientes buprenorfina con una dosis promedio de 0.416 ± 0.132 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. Cada paciente amerito al menos 1 rescate de analgesia por día. En cuanto a la evaluación clínica del dolor tuvieron un puntaje promedio de 3 puntos tanto en la escala FLACC como de Ramsay. En promedio los pacientes duraron 4 ± 4.4 días con sedo-analgesia que corresponde a una media de 89.5 ± 112.6 horas. El motivo de finalización del tratamiento fue la muerte en 10 pacientes (83%), los dos pacientes restantes fueron trasladados a otra unidad de atención (Tabla 1).

Tabla 1.- Características clínicas de pacientes en sedación paliativa atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI en el periodo 2018-2021.

Variable	N (%)		
	Media \pm desviación estándar		
	Grupo A n=12	Grupo B n=5	Total n=17
Edad en años	7.2 \pm 5.2	13.2 \pm 4.7	8.99 \pm 5.6
Sexo masculino	8 (66.6)	3 (60.0)	11 (64.7)
Tipo de enfermedad terminal			
-Hemato-oncológica	6 (50.0)	3 (60.0)	9 (52.9)

-Respiratoria	2 (16.6)	0	2 (11.7)
-Gastrointestinal	1 (8.3)	0	1 (5.8)
-Neurológica	2 (16.6)	2 (40.0)	4 (23.5)
-Renal	1 (8.3)	0	1 (5.8)
Sedación			
-Midazolam	11 (91.6)	5 (100)	16 (94.1)
-Tiopental	1 (8.4)	0	1 (5.9)
Analgesia			
-Buprenorfina	6 (50.0)	2 (40.0)	8 (47.0)
-Morfina	6 (50.0)	1 (20.0)	7 (41.1)
-Fentanilo	0	2 (40.0)	2 (11.7)
Motivo termino de sedación			
-Defunción	10 (83.3)	5 (100)	15 (88.2)
-Otro	2 (16.6)	0	2 (11.8)
Síntoma refractario			
-Dolor	4 (33.3)	5 (100)	9 (52.9)
-Disnea	5 (41.6)	0	5 (29.4)
-Hemorragia	1 (8.3)	0	1 (5.8)
-Dos o más	2 (16.8)	0	2 (11.7)
Puntaje ANI	0	90.6 ± 17.2	90.6 ± 17.2

Grupo A: pacientes evaluados mediante escala FLACC y Ramsay. Grupo B: pacientes evaluados mediante ANI. ANI: Analgesia nociception índice.

En el Grupo B, se tuvieron 5 pacientes (30%), de los cuales 3 fueron de sexo masculino, con una edad promedio de 13.2 ± 4.7 años. En este grupo 3 pacientes tuvieron una enfermedad hemato-oncológica y 2 una enfermedad respiratoria crónica. El dolor fue el síntoma refractario en todos los pacientes de este grupo que condicionó el inicio de sedo-analgesia paliativa y el medicamento empleado en todos fue midazolam con una dosis promedio de 133.8 ± 101.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. En cuanto a la analgesia empleada se utilizó buprenorfina en dos pacientes con dosis promedio de 0.4 ± 0.14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, fentanilo en dos pacientes con dosis promedio de 3 ± 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, un paciente se manejó con morfina a una dosis promedio de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$. El número de días totales con sedo-analgesia fue de 14.8 ± 14.1 días, que corresponden a 349 ± 345 horas. En promedio cada paciente ameritó 1 rescate de analgesia por día. Todos los pacientes se mantuvieron monitorizados con el equipo ANI con un índice de analgesia promedio de 90 ± 17.2 puntos (figura 1). En

la evaluación clínica se tuvo una puntuación 2 y 4 puntos en las escalas FLACC y Ramsay respectivamente. El manejo se suspendió en todos los pacientes por defunción (Tabla 2).

En el análisis comparativo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a rescates de analgesia, puntaje en escala de Ramsay, dosis de sedación y analgesia. En la escala FLACC se observó un puntaje promedio de 3 puntos (dolor leve) en el grupo A en comparación con un promedio de 2 puntos (sin dolor) en el grupo B (p=0.01) (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de variables empleadas en la monitorización de sedoanalgesia paliativa en pacientes atendidos en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo 2018-2021

Variable	N (%)			p ¹
	Media ± desviación estándar			
	Grupo A n=12	Grupo B n=5	Total n=17	
Rescates de analgesia	1.4 ± 1.44	1.2 ± 0.83	1.3 ± 1.2	0.76
Escala FLACC ³	3.0 ± 0.79	2.2 ± 0.44	2.8 ± 0.8	0.01*
Escala Ramsay	3.33 ± 0.49	3.8 ± 0.44	3.4 ± 0.5	0.05
Días totales analgesia	4 ± 4.4	14.8 ± 14.1	7.1 ± 9.4	0.08
Horas totales con analgesia	89.5 ± 112.6	349 ± 345.7	166 ± 231	0.11
Dosis sedación midazolam ⁴	110 ± 54.4	133.8 ± 101.7	117.1 ± 68.8	0.55 ²
Dosis analgesia ⁴				
-Buprenorfina ⁴	0.41 ± 0.13	0.4 ± 0.14	0.41 ± 0.12	0.85
-Morfina	21 ± 10.2	20	20.8 ± 9.3	0.78

Grupo A: pacientes evaluados mediante escala FLACC y Ramsay. Grupo B: pacientes evaluados mediante ANI.

1. Basado en prueba U de Mann-Whitney. 2. Basado en prueba t de Student. * Estadísticamente significativo. 3. FLACC: Face, legs, activity, cry and consolability.

4. Dosis de midazolam y analgesia en µg/kg/hora.

DISCUSION

El campo de los cuidados paliativos es una rama de la medicina que ha tenido un avance significativo en la última década, sin embargo, en el campo de la pediatría se encuentra en una etapa incipiente con múltiples áreas de oportunidad para investigación y desarrollo (12).

El presente estudio representa una parte la experiencia de la clínica de cuidados paliativos del Hospital de pediatría de centro médico nacional siglo XXI, en particular los pacientes que se encuentran en fase terminal con requerimiento de sedo-analgésia por algún síntoma refractario, empleando escalas clínicas y más recientemente un sistema de monitorización como el ANI con el fin de ofrecer el mejor tratamiento de acuerdo con cada paciente.

Históricamente se han empleado escalas clínicas para evaluar la sedo-analgésia en los pacientes en cuidados paliativos en fase terminal, las más frecuentemente utilizadas son FLACC y Ramsay (13).

En nuestro estudio se incluyeron 12 pacientes evaluados por este método y de acuerdo a los resultados se mantuvieron con un promedio de 3 puntos en cada escala, lo que corresponde a una analgesia y sedación adecuadas, con dosis estándar dentro de lo recomendado para la edad, requiriendo 1 rescate en promedio por día. En este grupo destaca la disnea como principal síntoma refractario que condicionó el inicio de la sedación paliativa hasta en el 41% de los pacientes, lo que difiere con lo reportado en la literatura global, donde el dolor es el principal síntoma (14), una posible explicación para este hallazgo sea que en nuestros pacientes hasta el 50% tuvieron un padecimiento hemato-oncológico con diversos grados de metástasis pulmonares, lo que pudo conllevar a el deterioro respiratorio como principal síntoma.

Por otra parte, recientemente se han desarrollado instrumentos que buscan reducir el sesgo de subjetividad en la evaluación clínica del dolor, los cuales se han llevado a cabo principalmente en el área de anestesiología, como es el caso del índice de nocicepción analgesia (ANI), el cual otorga un puntaje de acuerdo con el control de sedo-analgésia con el fin de optimizar el tratamiento (re). La evidencia respecto al

uso del ANI en cuidados paliativos pediátricos es escasa. En nuestro estudio se utilizó este sistema para monitorizar de forma objetiva y personalizada a 5 pacientes, donde se observó una adecuada sedación y analgesia tanto por el puntaje esperado (>60) como en la evaluación clínica mediante las escalas de FLACC y Ramsay.

Con el fin de evaluar la utilidad del ANI respecto al empleo de escalas clínicas se realizó un análisis comparativo de las principales variables de interés en estos pacientes como son la dosis de sedación y analgesia, la duración del tratamiento y el número de rescates de analgesia. De acuerdo con nuestros resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la dosis en el tratamiento empleado, número de rescates empleados, y la duración del tratamiento. Se observó una escala FLACC menor en el grupo A monitorizado con ANI con un promedio de 2 puntos (sin dolor) en comparación con el grupo B con un promedio de 3 puntos (dolor leve) ($p < 0.01$). Por lo anterior el uso del sistema ANI parece ser una alternativa efectiva para la monitorización de los pacientes con sedo-analgesia paliativa.

Una de las principales limitaciones en nuestro estudio fue el tamaño de la muestra sobre todo en el grupo de pacientes con monitorización ANI ya que por el momento este equipo no se encuentra universalmente disponible para el área de cuidados paliativos de la unidad.

CONCLUSIONES

El campo de cuidados paliativos representa un área en desarrollo constante, con múltiples áreas de oportunidad para intervenciones que contribuyan a mejorar la atención en esta etapa terminal.

El uso de ANI es una herramienta útil para monitorizar la sedación y analgesia en comparación con las escalas clínicas de FLACC y Ramsay, siendo sus resultados equiparables a la evaluación clínica, limitando sesgos de observador al contar con un resultado cuantitativo que nos permite medir objetivamente el adecuado control del dolor en pacientes que se encuentra en sedación paliativa en fase terminal.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad Fecha	2021	
	Primer semestre (Ene-Jun)	Segundo semestre (Jul-Dic)
Recolección de datos		
1er. Informe de seguimiento		
Análisis de resultados		
Discusión y conclusiones		
Entrega de resultados		
Preparación y envío a publicación		

ANEXOS

1. CARTAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
“Titulación y mantenimiento de la analgesia durante sedación
paliativa en pacientes pediátricos mediante el índice de
analgesia-nocicepción y la evaluación clínica.”
Estudio de cohortes ambielectivo.

Por medio de esta carta le estamos invitando a colaborar en el proyecto “Titulación y mantenimiento de la analgesia durante sedación paliativa en pacientes pediátricos mediante el índice de analgesia-nocicepción y la evaluación clínica. Estudio de cohortes ambielectivo”. El objetivo de este trabajo es conocer la utilidad del monitor ANI (Abreviatura de: Índice de Analgesia-Nocicepción) para saber si su niño (a) podría sentir dolor mientras se encuentra recibiendo sedación paliativa para el control de algún síntoma refractario de su enfermedad. Como se le ha informado, la sedación paliativa tiene como finalidad el uso de medicamentos, principalmente analgésicos y sedantes a la dosis mínima necesaria para que se controle alguno de los síntomas que se han presentado como consecuencia de la evolución de la enfermedad. En los niños que se encuentran sedados y por lo tanto no pueden comunicarnos si los síntomas se han controlado, habitualmente se vigila el efecto de estos medicamentos por medio de escalas clínicas, que nos indican en forma aproximada si el niño (a) pudiera estar experimentando dolor o discomfort. Actualmente se han desarrollado diferentes instrumentos que sirven para conocer, por medio de un monitor, si efectivamente se tiene algún tipo de molestia durante la sedación. Al tener esta información esperamos que sea más sencillo ajustar las dosis de los medicamentos para que estas sean las mínimas necesarias, con lo que se disminuye la posibilidad de algunos efectos secundarios. Otro aspecto importante es que este monitor nos podría garantizar que durante la sedación, su niño (a) no sufre ninguna molestia física o de otra naturaleza.

El monitor consiste en un sensor parecido a los de los monitores de signos vitales, con dos electrodos que se colocan sobre el pecho del niño, se conectan a un módulo y éste a una pantalla en la que se observa un valor numérico que nos indica si el niño presenta dolor o discomfort. La colocación de los electrodos o su retiro no ocasiona dolor y el funcionamiento del monitor es totalmente silencioso por lo que no generará molestias al niño(a). El monitor le será colocado a su niño (a) durante 24 a 48 horas para tener la certeza de que se ha logrado una dosis adecuada de los medicamentos que esté recibiendo para el dolor y la sedación y será útil para indicarnos el momento de aplicar dosis adicionales.

Beneficios del estudio: Usted no recibirá ninguna remuneración económica o de otro tipo por la participación en el estudio de su niño(a), pero este último podría ser beneficiado por la vigilancia y tratamiento de cualquier malestar físico que presente y su tratamiento oportuno y en caso de observarse resultados positivos, otros niños en condiciones similares se beneficiarán de la información obtenida en este estudio.

Los datos de identificación de su niño (a) serán manejados en forma confidencial y no serán compartidos con terceras personas, sólo serán utilizados para los propósitos del estudio. Cuando los resultados del estudio se publiquen, no se divulgará información personal de ningún tipo.

Usted podrá conocer los resultados de este estudio contactando a los investigadores principales, así como también en caso de dudas sobre el estudio.

En caso de que decida retirar su consentimiento para su participación, podrá realizarlo en cualquier momento sin que esto implique ningún cambio en la atención que se le otorga a su niño (a), la cual continuará recibiendo de manera normal.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, podrá dirigirse a:

Investigador responsable. Dra. Virginia Gordillo Álvarez, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel. 55 1977 1956, correo electrónico: virginia692000@yahoo.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante, podrá dirigirse a: Comisión de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, 4º. Piso, bloque B de la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Colonia Doctores, Ciudad de México. CP 06720 Teléfono: 55 56276700 Extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Después de haber leído esta carta y resuelto mis dudas sobre el estudio: Acepto la participación de mi hijo (a).

Nombre y firma de los padres o tutores

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Fecha

Testigo 1 (Nombre, dirección, firma y relación) Testigo 2 (Nombre, dirección, firma y relación)

2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Titulación y mantenimiento de la analgesia durante sedación paliativa en pacientes pediátricos mediante el índice de analgesia-nocicepción y la evaluación clínica.”

Estudio de cohortes ambielectivo.

Número de caso: _____ Fecha: _____

NSS: _____ Fecha de nacimiento: _____

Diagnóstico: _____

Síntoma refractario: Dolor Disnea Hemorragia Náusea/vómito

Ataque de pánico Otro: _____

Inicio de la sedación paliativa: Fecha: _____ Hora: _____

Término de la sedación paliativa: Fecha: _____ Hora: _____

Motivo: Mejoría Defunción Otro: _____

Medicamentos empleados.

Sedación: Midazolam Diazepam Tiopental Propofol

Otro: _____

Día	Dosis	Hora	Ramsay	ANI	Dosis	Hora	ANI
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							

Analgesia: Tramadol Buprenorfina Morfina Fentanil

Otro: _____

Día	Dosis	Hora	FLACC	ANI	Dosis	Hora	FLACC	ANI
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

3. ESCALAS DE EVALUACIÓN DE DOLOR Y SEDACIÓN

A) ESCALA FLACC (FACE, LEGGS, ACTIVITY, CRYING, CONSOLABILITY).

1 mes - 3 años y en pacientes no colaboradores

FLACC			
Calificación del dolor de 0 al 10. (El 0 equivale a no dolor y el 10 al máximo dolor imaginable)			
	0	1	2
Cara	Cara relajada Expresión neutra	Arruga la nariz	Mandíbula tensa
Piernas	Relajadas	Inquietas	Golpea con los pies
Actividad	Acostado y quieto	Se dobla sobre el abdomen encogiendo las piernas	Rígido
Llanto	No llora	Se queja, gime	Llanto fuerte
Capacidad de consuelo	Satisfecho	Puede distraerse	Dificultad para consolarlo

0: no dolor; 1-2: Dolor leve ; 3-5: dolor moderado ; 6-8: dolor intenso; 9-10 : máximo dolor imaginable

b) ESCALA DE RAMSAY

NIVEL	DESCRIPCION
1	Con ansiedad, agitación o inquieto.
2	Cooperador, orientado y tranquilo.
3	Somnoliento, responde a estímulos verbales normales.
4	Respuesta rápida a ruidos fuertes o a la percusión en entrecejo.
5	Respuesta lenta a ruidos fuertes o a la percusión en entrecejo.
6	Ausencia de respuesta a ruidos fuertes o a la percusión leve en entrecejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ¹ Hynson J, Gillis J, Collins JJ, Irving H, Trethewise SJ. The dying child: how is care different? MJA 2003. 179: S20-S22
2. ² Rietjens J, van Delden J, Onwuteaka-Philipsen B, Buiting H, van der Maas P, van der Heide A. Continuous deep sedation for patients nearing death in the Netherlands: descriptive study. *bmj.com* 2018 doi:10.1136/bmj.39504.532505.25
3. ³ Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A. Assessment of Pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008. 101(1):17-24.
4. ⁴ Abad-Gurumeta A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, Calvo-Vecino JM. Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción? *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2017.01.009>
5. ⁵ Martínez-García E. Monitoreo y tratamiento del dolor agudo en pediatría. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2017. 40, suppl 1:S285 – S286.
6. ⁶ Nociception Level (NOL)-guided Analgesia: Influence on Opioid Consumption and Hypotensive Events During Propofol/remifentanil anesthesia. Albert Dahan, Fleur S. Meijer, Suzanne Broens, Monique van Velzen, Christian Martini. "Best of Abstracts: Clinical Science", ASA Annual Meeting 2018, SF, U.S.A.
7. ⁷ Broucqsault-Dédrie, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to Assess Pain in Sedated Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. 2016. *PLoS ONE* 11(1): e0147720.doi:10.1371/journal.

-
8. ⁸ Chanques G, Tarri T, Ride A, Prades A, De Jong A, Carr J, Molinari N, Jaber S. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *British Journal of Anaesthesia* 2017. 119(4):812-20.
 9. ⁹ Papaianou V, Chowvarda I, Gaertner E, Benyamina M, Ferry A, Maurel V, Soussi S et al. Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients. *Burns* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns2016.04.017>
 10. ¹⁰ Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, Orliaguet G. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *British Journal of Anaesthesia* 2015. 115(6):890-5.
 11. ¹¹ Six S, Laureys S, Poelaert J, Bilsen J, Theuns P, Deschepper R. Transdisciplinary mixed method study protocol for linking objective assessments to subjective experiences. *BMC Palliative Care* 2018. 17:62. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0316-2>
 12. DE LILLE, R. "Deontología de la clínica del dolor por cáncer." En: *Alivio del Dolor y cuidados paliativos en pacientes con cáncer*. R. Plancarte, México, McGraw Hill, 2004.
 13. Astudillo, W.; Mendinueta, C.; Astudillo, E.; (Coord.) (2018). "Medicina paliativa: cuidados del enfermo en el final de la vida y atención a su familia" (sexta edición)
 14. Historia de los orígenes de la escalera analgésica de la OMS. En: Meldrum M. *La escalera y el reloj: dolor por cáncer y directivas públicas a finales del siglo XX*. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(1):41-54.