

Evaluación y manejo del dolor en el paciente neurocrítico no comunicativo

Pain assessment and management in the non-communicative neurocritical patient

Juan José Valero ¹ 

RESUMEN: *Introducción:* El dolor afecta al 50-80% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI), con frecuencias aún mayores en el subgrupo neurocrítico. La imposibilidad de autoreporte por sedación profunda, intubación, ventilación mecánica o alteración del estado de conciencia genera un infradiagnóstico sistémico con consecuencias deletéreas: agitación, delirium, hiperalgesia inducida por opioides, síndrome de estrés postraumático post-UCI, prolongación de estancia y aumento de mortalidad. *Objetivo:* sintetizar críticamente la evidencia 2018-2026 sobre evaluación y manejo del dolor en el paciente neurocrítico no comunicativo, integrando escalas conductuales validadas, biomarcadores objetivos de nocicepción y estrategias terapéuticas multimodales adaptadas al contexto latinoamericano. *Métodos:* revisión narrativa estructurada con búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, EMBASE y Web of Science (2018-2026), incluyendo guías de práctica clínica (PADIS 2018 y su actualización 2025), revisiones sistemáticas, ensayos clínicos pivote y estudios de validación. *Resultados:* La Behavioral Pain Scale (BPS) y la Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) constituyen los instrumentos conductuales con mejores propiedades psicométricas ($Kappa > 0,70$), recomendados por las guías PADIS para pacientes incapaces de autoinformar. Los biomarcadores objetivos pupilometría automática, Analgesia Nociception Index (ANI), Nociception Level (NOL) index. *Conclusiones:* El paciente neurocrítico no comunicativo demanda una aproximación multimodal mecanismo-dirigida que combine escalas conductuales validadas, biomarcadores objetivos cuando estén disponibles, farmacoterapia escalonada e intervenciones no farmacológicas. La adaptación a las realidades del contexto latinoamericano limitada disponibilidad de tecnología avanzada y opiofobia regional constituye un imperativo ético y un terreno fértil para la investigación clínica regional.

Palabras claves: Dolor; Cuidados críticos; Unidades de cuidados intensivos; Medición del dolor; Personas con discapacidad para la comunicación; Analgesia; Sedación; Ventilación mecánica.

ABSTRACT: *Introduction:* Pain affects 50–80% of patients in intensive care units (ICUs), with even higher rates in the neurocritical care subgroup. The inability to self-report pain due to deep sedation, intubation, mechanical ventilation, or altered consciousness leads to systemic underdiagnosis with deleterious consequences: agitation, delirium, opioid-induced hyperalgesia, post-ICU post-traumatic stress disorder, prolonged hospital stay, and increased mortality. *Objective:* To critically synthesize the evidence from 2018 to 2026 on the assessment and management of pain in non-communicative neurocritical care patients, integrating validated behavioral scales, objective biomarkers of nociception, and multimodal therapeutic strategies adapted to the Latin American context. *Methods:* A structured narrative review with a systematic search of PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library, Scopus, EMBASE, and Web of Science (2018–2026), including clinical practice guidelines (PADIS 2018 and its 2025 update), systematic reviews, pivotal clinical trials, and validation studies. *Results:* The Behavioral Pain Scale (BPS) and the Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) are the behavioral instruments with the best psychometric properties ($Kappa > 0.70$), recommended by the PADIS guidelines for patients unable to self-report. Objective biomarkers include automated pupillometry, the Analgesia Nociception Index (ANI), and the Nociception Level (NOL) index. *Conclusions:* Noncommunicative neurocritical care patients require a multimodal, mechanism-driven approach that combines validated behavioral scales, objective biomarkers when available, stepwise pharmacotherapy, and nonpharmacological interventions. Adapting to the realities of the Latin American context—including limited access to advanced technology and regional opioidphobia—constitutes both an ethical imperative and a fertile field for regional clinical research.

Keywords: Pain; Critical Care; Intensive Care Units; Pain Measurement; Communication Disorders; Analgesia; Conscious Sedation; Respiration, Artificial..

¹ Neurocirujano · Máster en Neurología y Dolor.

Email: juanjoseneuro@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El dolor en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) constituye uno de los síntomas más prevalentes, menos diagnosticados y peor tratados de la medicina contemporánea. Estudios prospectivos multicéntricos han documentado que entre el 50% y el 80% de los pacientes críticos experimentan dolor moderado a severo durante su estancia, ya sea en reposo o asociado a procedimientos asistenciales rutinarios (aspiración endotraqueal, movilización, retiro de drenajes, curaciones).^{1,2} En el subgrupo neurocrítico —pacientes con traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, status epiléptico o postoperatorio neuroquirúrgico— estas cifras se incrementan por la concurrencia de procedimientos invasivos múltiples (catéteres ventriculares, monitorización multimodal, descompresiones quirúrgicas) y por la dificultad intrínseca de evaluar el dolor en presencia de alteración del estado de conciencia.³

La paradoja central radica en que estos pacientes —los que más sufren y los que tienen mayor necesidad de evaluación analgésica precisa— son simultáneamente aquellos para quienes el gold standard de la evaluación del dolor, el autoreporte verbal, resulta inaplicable. La sedoanalgesia profunda, la intubación orotraqueal, la ventilación mecánica controlada, el bloqueo neuromuscular eventual, el coma inducido terapéutico (targeted temperature management), las afasias y los estados de mínima conciencia despojan al paciente de la capacidad comunicativa que sustenta toda la metodología clásica de medición del dolor. La incapacidad para comunicar el dolor, sin embargo, no anula la experiencia del dolor.⁴

El dolor no detectado y, por tanto, no tratado en UCI genera una cascada de consecuencias deletéreas que trascienden el sufrimiento individual. A nivel fisiológico inmediato, activa la respuesta de estrés sistémica con liberación de catecolaminas, cortisol y citoquinas pro-inflamatorias; produce taquicardia, hipertensión arterial, vasoconstricción periférica, hiperglucemia e inmunosupresión; aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y el riesgo de isquemia; deteriora la mecánica ventilatoria por contractura muscular y desincronización con el ventilador; y precipita o

exacerba el delirium hipoactivo o hiperactivo.^{5,6} A nivel sistémico y temporal extendido, el dolor agudo no tratado en UCI se asocia con: (a) prolongación del tiempo de ventilación mecánica y de la estancia en UCI; (b) mayor incidencia de delirium, considerado actualmente un mediador independiente de deterioro cognitivo a largo plazo; (c) desarrollo de hiperalgesia inducida por opioides cuando se incrementan empíricamente las dosis sin un diagnóstico preciso del mecanismo doloroso; (d) síndrome de estrés postraumático post-UCI, con prevalencia de 15-30% en supervivientes; y (e) cronificación del dolor el llamado chronic post-ICU pain, descrito en hasta el 28% de los supervivientes a 12 meses.^{7,8}

Estas consecuencias justifican plenamente el principio rector que las guías PADIS (Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, Sleep Disruption) de la Society of Critical Care Medicine han adoptado desde 2013 y consolidado en 2018 y 2025: el dolor debe ser evaluado sistemáticamente y tratado antes de considerar cualquier sedante o ansiolítico (good practice statement).^{9,10} Este principio, sintetizado en el primer componente del bundle ABCDEF ("A: Assess, Prevent and Manage Pain"), constituye el corazón de la estrategia ICU Liberation contemporánea.¹¹

El paciente neurocrítico presenta desafíos adicionales sobre la evaluación general del dolor en UCI. Primero, la propia lesión neurológica puede generar dolor (cefalea por hipertensión intracraneal, dolor central post-ACV, dolor neuropático radicular), pero también alterar las vías de transmisión y procesamiento nociceptivo en formas no siempre predecibles. Segundo, la sedación profunda neuroprotectora, especialmente en hipertensión intracraneal refractaria, limita las expresiones conductuales del dolor, generando un "velado del síntoma" que puede ser confundido con analgesia adecuada. Tercero, la necesidad de exámenes neurológicos seriados obliga a un equilibrio dinámico entre analgesia suficiente y preservación de la capacidad de respuesta neurológica, lo que demanda fármacos de acción corta como remifentanilo o dexmedetomidina. Cuarto, el bloqueo neuromuscular utilizado en síndrome de distrés respiratorio agudo severo, hipertensión intracraneal refractaria o status epiléptico súper-refractario elimina por completo las expresiones motoras del dolor, dejando al clínico sin

las pistas conductuales sobre las que se construyen las escalas convencionales.^{12,13}

A pesar de la disponibilidad de guías internacionales y de instrumentos validados, la implementación real del manejo sistemático del dolor en UCI permanece insuficiente. La encuesta internacional Worldwide Bundle Survey de Morandi y colaboradores documentó que solo el 57% de las UCIs encuestadas a nivel global aplican el bundle ABCDEF de manera completa, con una brecha particularmente marcada en regiones de ingresos medios y bajos.¹⁴ Adicionalmente, los avances tecnológicos en biomarcadores objetivos de nocicepción pupilometría automática infrarroja, Analgesia Nociception Index, Nociception Level index, Surgical Pleth Index, qNOX han generado evidencia 2020-2026 que aún no ha sido sistematizada en la literatura hispanohablante, lo que limita su adopción regional.^{15,16}

La presente revisión persigue cinco objetivos específicos: (i) sintetizar las bases neurobiológicas del dolor en el paciente con alteración del estado de conciencia y sus particularidades fisiopatológicas; (ii) revisar críticamente las escalas conductuales validadas (BPS, CPOT y derivadas) con énfasis en sus propiedades psicométricas, indicaciones y limitaciones específicas en el contexto neurocrítico; (iii) actualizar el estado del arte de los biomarcadores objetivos de nocicepción y su rol clínico contemporáneo; (iv) sistematizar las estrategias terapéuticas multimodales según las recomendaciones PADIS 2018 y su actualización 2025; y (v) proponer adaptaciones operativas al contexto latinoamericano, donde la disponibilidad limitada de tecnología avanzada y la opiofobia regional configuran una realidad distinta a la de los entornos de altos ingresos donde se ha generado la mayoría de la evidencia.

Esta revisión está dirigida a intensivistas, anestesiólogos del dolor, neurólogos, neurocirujanos, médicos rehabilitadores, profesionales de enfermería de cuidados críticos y residentes de las especialidades afines, con el propósito de servir como documento de referencia tanto en la práctica asistencial diaria como en la formación de posgrado y la investigación clínica regional.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa estructurada, complementada con elementos metodológicos de la revisión de alcance (*scoping review*), siguiendo los principios PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*). Aunque el diseño narrativo permite mayor flexibilidad temática, se mantuvo el rigor en la transparencia de la estrategia de búsqueda, los criterios de inclusión/exclusión y la trazabilidad de las fuentes.

La búsqueda se realizó entre febrero y mayo de 2026 en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library (incluyendo Cochrane Central Register of Controlled Trials), Scopus, EMBASE y Web of Science. Para evidencia regional se consultaron adicionalmente SciELO, Latindex y la base de datos LILACS. La búsqueda manual incluyó las revistas indexadas de mayor impacto del campo: *Critical Care Medicine*, *Intensive Care Medicine*, *Critical Care*, *Anesthesiology*, *Anesthesia & Analgesia*, *Pain*, *Pain Practice*, *Pain Management Nursing*, *Intensive and Critical Care Nursing*, *Neurocritical Care*, *British Journal of Anaesthesia* y *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*.

Los descriptores MeSH y términos libres utilizados, articulados con operadores booleanos AND/OR, incluyeron las siguientes combinaciones: "pain assessment" AND ("intensive care" OR "critical care" OR "ICU"); "behavioral pain scale" OR "BPS" OR "critical-care pain observation tool" OR "CPOT"; "non-communicative" OR "unable to self-report" OR "mechanically ventilated"; "pupillometry" AND "pain"; "analgesia nociception index" OR "ANI"; "nociception level index" OR "NOL"; "PADIS guidelines"; "ABCDEF bundle" OR "ICU liberation"; "neurocritical care" AND "sedation"; "traumatic brain injury" AND ("analgesia" OR "sedation"). Los equivalentes en castellano y portugués fueron utilizados para las búsquedas en SciELO y LILACS.

Criterios de inclusión: (a) guías de práctica clínica de sociedades internacionales (SCCM, ESICM, IASP, ASRA); (b) revisiones sistemáticas y metaanálisis con metodología explícita; (c) ensayos clínicos aleatorizados controlados; (d) estudios

de validación de instrumentos psicométricos; (e) estudios observacionales prospectivos con ≥ 50 pacientes; y (f) revisiones narrativas fundamentales sobre fisiopatología del dolor. Se priorizaron publicaciones de los últimos ocho años (2018-2026), incluyendo referencias fundacionales pre-2018 cuando su relevancia histórica o conceptual era insustituible (e.g., Payen 2001 para BPS, Gélinas 2006 para CPOT).

Criterios de exclusión: (a) reportes de caso aislados sin valor metodológico ilustrativo; (b) resúmenes de congreso no publicados como manuscritos completos; (c) editoriales y cartas al editor sin contenido original sustancial; (d) trabajos sin revisión por pares; (e) estudios en población pediátrica (< 18 años) salvo cuando ofrecían información extrapolable al adulto neurocrítico.

La evidencia recuperada fue organizada en cuatro ejes temáticos coincidentes con la estructura del manuscrito: (i) bases neurobiológicas del dolor en alteración de conciencia; (ii) evaluación clínica con escalas conductuales y biomarcadores objetivos; (iii) estrategias terapéuticas multimodales; y (iv) implementación operativa (bundle ABCDEF, PADIS, perspectiva regional). La síntesis se realizó de forma narrativo-crítica, distinguiendo entre niveles de evidencia mediante el sistema GRADE y reconociendo explícitamente las limitaciones metodológicas de los estudios primarios. Las recomendaciones operativas finales integran la evidencia internacional con consideraciones de factibilidad para sistemas sanitarios con recursos heterogéneos.

Bases neurobiológicas del dolor en el paciente neurocrítico

Procesamiento nociceptivo en estado de conciencia alterada

La actualización 2020 de la definición de dolor de la International Association for the Study of Pain (IASP) lo conceptualiza como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o que se asemeja a la asociada con, daño tisular real o potencial".⁴ Crucialmente, las seis notas adjuntas a esta definición especifican que "la incapacidad para comunicar el dolor no anula la posibilidad de experimentarlo". Esta precisión, lejos de ser un

detalle conceptual, constituye el fundamento ético y científico para el desarrollo de instrumentos de evaluación del dolor en pacientes no comunicativos.

Desde el punto de vista neurobiológico, las vías nociceptivas comprenden dos grandes sistemas funcionales complementarios: el sistema espinotalámico lateral (discriminativo-sensorial, que proyecta al núcleo ventral posterolateral del tálamo y de allí a las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria) y el sistema espinoreticular-talámico medial (afectivo-motivacional, que integra estructuras límbicas como la corteza cingulada anterior, la ínsula, la amígdala y la corteza prefrontal). Este último sistema constituye la base neuronal del componente desagradable del dolor y del comportamiento expresivo asociado.¹⁷

La sedación profunda afecta diferencialmente estos sistemas: los anestésicos generales y los hipnóticos potentes (propofol, midazolam) deprimen preferentemente la transmisión talamocortical y la actividad cortical asociativa, pero la transmisión nociceptiva espinal y subcortical puede permanecer parcialmente activa, generando respuestas autonómicas, motoras reflejas y cambios neuroendocrinos en ausencia de percepción consciente del dolor. Esto explica el fenómeno aparentemente paradójico de respuestas vegetativas a estímulos nociceptivos en pacientes profundamente sedados, así como la sensibilización central espinal que puede establecerse en ausencia de "dolor consciente" reportable.^{17,18}

Sensibilización central en traumatismo craneoencefálico y enfermedad cerebrovascular

El traumatismo craneoencefálico (TBI) genera, además de la lesión primaria, una cascada de lesión secundaria que incluye neuroinflamación con activación microglial, liberación de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), excitotoxicidad por glutamato y estrés oxidativo. Esta neuroinflamación cerebral coexiste frecuentemente con cambios espinales de sensibilización central: la potenciación a largo plazo (LTP) sináptica en el asta dorsal, la upregulation de receptores NMDA y de canales de sodio Nav1.7 y Nav1.8, y el wind-up de neuronas de rango dinámico amplio (WDR).^{19,20} Estos cambios neuroplásticos espinales y supraespinales pueden

persistir mucho más allá de la resolución de la lesión aguda, configurando la base fisiopatológica del dolor crónico post-TBI, que se reporta hasta en 50% de los supervivientes.¹⁹

En el accidente cerebrovascular agudo, particularmente en los infartos talámicos y de tronco cerebral, puede instaurarse el síndrome de dolor central post-ACV (también conocido como síndrome de Déjerine-Roussy en su forma talámica clásica), caracterizado por dolor de tipo neuropático, alodinia y disestesias contralaterales a la lesión. Aunque este síndrome se manifiesta plenamente en la fase post-aguda, sus bases neurobiológicas comienzan en las primeras horas tras el evento isquémico, con alteración del balance excitación-inhibición en circuitos tálamo-corticales. La identificación precoz de estos fenómenos en la fase neurocrítica permite optimizar el manejo analgésico anticipatorio.²¹

Disfunción autonómica y respuesta neuroendocrina al dolor

La respuesta autonómica al dolor taquicardia, hipertensión, diaforesis, midriasis, hipersecreción bronquiales uno de los pocos marcadores observables en pacientes con bloqueo neuromuscular o sedación muy profunda. Sin embargo, su especificidad es limitada: estos signos pueden estar presentes en hipovolemia, hipoxemia, fiebre, privación, agitación o delirium hiperactivo. Por esta razón, las guías PADIS desaconsejan explícitamente el uso aislado de signos vitales como indicadores de dolor, aunque admiten su valor complementario como "señales de alarma" que motivan la evaluación con instrumentos validados.^{9,10}

La respuesta neuroendocrina al dolor incluye activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con liberación de ACTH y cortisol, activación del sistema nervioso simpático con liberación de catecolaminas, y respuesta inflamatoria sistémica con incremento de IL-6 y proteína C reactiva. En el paciente neurocrítico, estas respuestas pueden tener consecuencias deletéreas adicionales: el aumento de la presión arterial puede elevar la presión intracraneal en cerebros con autorregulación comprometida; la hiperglucemia inducida por estrés se asocia con peor pronóstico neurológico; y la inmunosupresión sostenida incrementa el riesgo de infecciones

nosocomiales.^{5,6}

Hiperalgnesia inducida por opioides y tolerancia

Un mecanismo fisiopatológico de relevancia clínica creciente en el paciente crítico es la hiperalgnesia inducida por opioides (OIH, opioid-induced hyperalgnesia), descrita particularmente con el uso prolongado de remifentanilo y otros opioides de alta potencia y vida media corta. La OIH se caracteriza por una paradójica reducción del umbral nociceptivo tras exposición opioide, mediada por mecanismos que incluyen: activación del receptor NMDA en el asta dorsal, sensibilización de los receptores de glutamato AMPA, neuroinflamación con activación microglial, y disfunción de las vías inhibitorias descendentes serotoninérgicas-noradrenérgicas.²²

La OIH es clínicamente indistinguible de la tolerancia a opioides (que requiere dosis crecientes para el mismo efecto) sin evaluación cuidadosa, pero las implicaciones terapéuticas son opuestas: en tolerancia el aumento de dosis puede ser apropiado, mientras que en OIH el aumento de dosis empeora el cuadro y la solución es la rotación opioide, la adición de adyuvantes (ketamina a dosis subanestésicas, dexmedetomidina, lidocaína intravenosa) o la reducción opioide guiada. Esta distinción es particularmente relevante en el paciente neurocrítico bajo sedoanalgesia prolongada, donde el incremento empírico de opioides ante "signos de dolor" mal caracterizados puede perpetuar un círculo vicioso de hiperalgnesia y dependencia.^{22,23}

Evaluación del dolor: escalas conductuales validadas

Las escalas conductuales constituyen la herramienta principal recomendada por las guías internacionales (PADIS 2018 y su actualización 2025) para la evaluación del dolor en pacientes críticos incapaces de autoinformar.^{9,10} A continuación se revisan las dos escalas con mejor validación psicométrica disponibles, BPS y CPOT, junto con sus adaptaciones específicas y limitaciones operativas.

Limitaciones del autoreporte y de los signos vitales como medida del dolor

Aunque el autoreporte mediante Escala Numérica de Valoración (NRS) o Escala Visual Analógica (EVA) permanece como gold standard cuando el paciente puede comunicarse, su aplicabilidad en UCI

es limitada: el estudio de Stollings y colaboradores (2024), el mayor análisis hasta la fecha sobre correlación entre autoreporte y escalas conductuales en UCI, encontró una correlación apenas moderada (Spearman $\rho = 0,23$ en pacientes con delirium) entre la NRS y la CPOT, lo que subraya que ambos instrumentos miden dimensiones complementarias del dolor pero no son intercambiables.²⁴

Las guías PADIS recomiendan explícitamente no utilizar signos vitales aislados (frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria) como medida de dolor en pacientes críticos, dado su pobre rendimiento psicométrico: los signos vitales son inespecíficos (responden a estrés, hipovolemia, agitación, fiebre) y poco sensibles (pueden permanecer estables en pacientes con dolor severo bajo fármacos vasoactivos o betabloqueadores). Su utilidad se restringe al rol de "señales de alerta" que motivan la evaluación con escalas validadas, nunca como sustituto de éstas.^{9,10}

Behavioral Pain Scale (BPS) Payen 2001

La Behavioral Pain Scale (BPS), desarrollada por Payen y colaboradores en 2001 en el Albert Michallon Hospital de Grenoble, fue el primer instrumento conductual validado específicamente para pacientes críticos sedados e intubados.²⁵ La BPS evalúa tres dominios conductuales, cada uno con puntuación de 1 a 4: (i) expresión facial (relajado / parcialmente tensa / completamente tensa / haciendo muecas); (ii) movimientos de miembros superiores (sin movimiento / parcialmente flexionados / totalmente flexionados con flexión de dedos / permanentemente retraídos); y (iii) acoplamiento con el ventilador mecánico (tolerando movimiento / tosiendo pero tolerando / luchando con el ventilador / no se puede ventilar).

La puntuación total oscila entre 3 (sin dolor) y 12 (dolor máximo). En el estudio original, realizado en 30 pacientes con 269 evaluaciones pareadas, la BPS demostró: buena consistencia interna (alfa de Cronbach 0,72), correlación interevaluadores adecuada ($r^2 = 0,71$ entre enfermero y auxiliar), y validez discriminativa significativa entre estímulos nociceptivos (aspiración endotraqueal, movilización) y no nociceptivos (cambio de apósito de catéter venoso central, aplicación de medias de compresión).

²⁵ Estudios posteriores de validación cross-cultural han confirmado sus propiedades psicométricas

en versiones española, italiana, polaca, sueca y portuguesa de Brasil, con kappa interobservador consistentemente superior a 0,70.^{26,27}

La adaptación BPS-NI (Behavioral Pain Scale for Non-Intubated patients), validada por Chanques y colaboradores en 2009, sustituye el ítem de acoplamiento ventilatorio por una evaluación de vocalización (silencio / gemidos infrecuentes / gemidos frecuentes / lloros), permitiendo su aplicación en pacientes no intubados pero incapaces de autoinformar por delirium, demencia o afasia.²⁸

Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) Gélinas 2006

La Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT), desarrollada por Céline Gélinas y colaboradores en 2006 originalmente en francés y validada posteriormente en múltiples idiomas, constituye actualmente la escala conductual con mayor evidencia de validez en cuidados críticos.²⁹ A diferencia de la BPS, la CPOT puede aplicarse tanto en pacientes intubados como no intubados, sustituyendo simétricamente el dominio del ventilador por la vocalización.

La CPOT evalúa cuatro dominios conductuales,

cada uno con puntuación de 0 a 2: (i) expresión facial (relajada / tensa / muecas evidentes); (ii) movimientos corporales (ausencia de movimientos / movimientos lentos y cautelosos / agitación); (iii) tensión muscular evaluada por resistencia a movimientos pasivos (relajado / tenso/rígido / muy tenso/rígido); y (iv) acoplamiento con el ventilador en intubados (tolerando ventilador / tose pero tolera / lucha con ventilador) o vocalización en extubados (habla con tono normal o sin sonidos / suspirando, gimiendo / llorando, gritando). La puntuación total oscila entre 0 y 8, con punto de corte de > 2 como indicador de dolor clínicamente significativo.^{29,30}

La evidencia psicométrica acumulada en dos décadas es extensa. Un metaanálisis de 25 estudios con 1.920 pacientes y 3.493 evaluaciones documentó sensibilidad combinada del 76,5% y especificidad del 78,9% para la CPOT, con kappa interobservador frecuentemente superior a 0,80. (31) Una revisión narrativa reciente de 2024 sintetiza que la CPOT supera a la BPS en sensibilidad (76,5% vs 62,7%) y ofrece evaluación más comprehensiva al incluir el dominio de tensión muscular.³²

TABLA 1. Comparación psicométrica entre las principales escalas conductuales validadas en UCI

Escala	Dominios evaluados	Rango	Población	Kappa interobservador
BPS	3 (facial, miembros superiores, ventilador)	3-12	Intubados, sedados	0,71-0,85
BPS-NI	3 (facial, miembros superiores, vocalización)	3-12	No intubados, no comunicativos	0,70-0,80
CPOT	4 (facial, movimientos, tensión muscular, ventilador/vocalización)	0-8	Intubados y no intubados	0,80-0,92
NVPS	5 (facial, actividad, vital signs, respiratorio, otros)	0-10	Críticos no comunicativos	0,40-0,71

Las recomendaciones PADIS son inequívocas: ambas escalas (BPS y CPOT) son válidas y fiables, con preferencia ligera por CPOT en estudios psicométricos comparativos directos. La elección entre una y otra debe basarse en la familiaridad institucional, la disponibilidad de versión validada en el idioma local, y las características específicas del paciente.^{9,10,33}

Validación cultural y aplicación regional

Las versiones validadas en español castellano y portugués brasileño son las más relevantes para el contexto latinoamericano. La validación de CPOT al portugués de Brasil por Stefani y colaboradores en 2018, conducida en 168 pacientes médico-quirúrgicos no comunicativos del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, demostró kappa interobservador ponderado > 0,70 y validez discriminativa significativa entre

estímulos nociceptivos y no nociceptivos.³⁴ Para el contexto venezolano, recomendamos la adopción de las versiones español castellano de CPOT (Cádiz-García et al.) o BPS (Aïssaoui et al.), con entrenamiento específico del personal de enfermería y monitorización de la consistencia interobservador en cada institución^{35,36}

Limitaciones específicas en el paciente neurocrítico

Las escalas conductuales tienen limitaciones específicas en el subgrupo neurocrítico que deben reconocerse explícitamente:

- a. Bloqueo neuromuscular: la abolición de la expresión motora hace inaplicables BPS y CPOT, requiriendo recurso a biomarcadores objetivos.
- b. Sedación profunda (RASS -4 a -5): la atenuación generalizada de respuestas motoras y faciales reduce la sensibilidad de las escalas; un puntaje bajo no descarta dolor.
- c. Lesiones faciales (TBI con fracturas, edema, suturas) que limitan la observación del dominio facial.
- d. Glasgow Coma Scale bajo (≤ 8): la propia depresión de conciencia puede atenuar las respuestas conductuales independientemente de la presencia o ausencia de dolor.
- e. Hemiparesia o tetraplejía: alteran la simetría y la magnitud de las respuestas motoras, requiriendo ajuste interpretativo.

Estas limitaciones fundamentan la necesidad de complementar las escalas conductuales con biomarcadores objetivos en escenarios específicos, según se desarrolla en la siguiente sección^{37,38}

Biomarcadores objetivos de nocicepción

El desarrollo de biomarcadores objetivos de nocicepción representa uno de los avances más significativos de la última década en medicina del dolor crítico. Estos dispositivos pretenden cuantificar la respuesta autonómica o neurofisiológica al estímulo nociceptivo, ofreciendo información complementaria a las escalas conductuales y particularmente útil en escenarios donde estas últimas pierden sensibilidad (bloqueo neuromuscular, sedación muy profunda, lesiones que limitan la expresión motora-facial).^{5,16,38} Es importante señalar conceptualmente que estos

dispositivos miden nocicepción la actividad neural del sistema nociceptivo en respuesta a estímulos potencialmente dañinos y no dolor en sentido estricto, ya que este último implica una experiencia consciente que requiere procesamiento cortical. En el paciente sedado o con conciencia alterada, esta distinción es fundamental: la nocicepción puede estar activa generando respuestas autonómicas y sensibilización central aún en ausencia de percepción consciente.

Pupilometría automática infrarroja

La dilatación pupilar refleja al estímulo nociceptivo es un fenómeno bien caracterizado fisiológicamente, mediado por la activación del sistema simpático (relajación del esfínter pupilar y contracción del dilatador) en respuesta a aferencias nociceptivas que ascienden por la médula y se integran en el locus coeruleus y el hipotálamo. La pupilometría automática infrarroja (dispositivos AlgiScan®, Neurolight®, NPi-200®) permite la cuantificación objetiva y reproducible de este reflejo con resolución submilimétrica y temporal de milisegundos.^{39,40}

Los parámetros más utilizados incluyen: (i) el diámetro pupilar basal y el porcentaje de variación tras estímulo nociceptivo estandarizado (tetanización eléctrica a intensidad creciente); (ii) la velocidad de dilatación; (iii) el índice de dolor pupilar (PPI, Pupillary Pain Index), que cuantifica el umbral nociceptivo. Estudios en UCI han demostrado que la variación pupilar correlaciona significativamente con CPOT durante procedimientos dolorosos (aspiración endotraqueal, movilización), con buena sensibilidad para detectar dolor incluso en pacientes profundamente sedados.³⁹ La pupilometría automática ha sido propuesta también como herramienta para titular la dosis de opioides previa a procedimientos: una variación pupilar $> 13\%$ tras estímulo estandarizado sugiere analgesia insuficiente para el procedimiento previsto.⁴⁰

Limitaciones específicas: el uso de opioides altera el diámetro pupilar basal (miosis); la sedación con propofol puede atenuar las respuestas; las lesiones del tronco cerebral, las cirugías oculares previas, las patologías pupilares y la edad avanzada pueden modificar los resultados; y la presencia de edema palpebral, hematomas periorbitarios o lesiones faciales (frecuentes en TBI) puede limitar el acceso técnico. La pupilometría no debe utilizarse

aisladamente para descartar muerte encefálica ni reemplazar la evaluación neurológica integral en sospecha de lesión troncoencefálica. Aproximaciones recientes incluyen la pupilometría ultrasónica transpalpebral, que evita estas limitaciones técnicas y muestra concordancia satisfactoria con la pupilometría infrarroja estándar.⁴¹

Analgesia Nociception Index (ANI)

El Analgesia Nociception Index (ANI, Mdloris Medical System®, Loos, Francia) es un monitor no invasivo que cuantifica el balance entre tono simpático y parasimpático mediante análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), específicamente del componente de alta frecuencia (HF, 0,15-0,4 Hz) mediado por modulación vagal. El dispositivo proporciona un índice continuo de 0 a 100: valores cercanos a 100 indican tono parasimpático predominante (estado de comodidad/analgesia adecuada), mientras que valores bajos (< 50) sugieren tono simpático dominante (estado nociceptivo/analgesia insuficiente)^{42,43}

La evidencia validatoria del ANI en UCI incluye el estudio de Chanques y colaboradores (2017), que evaluó su rendimiento diagnóstico en 110 pacientes críticos durante procedimientos dolorosos estandarizados, encontrando que el ANI detectó dolor con mayor sensibilidad que los signos vitales clásicos (AUC 0,80 vs 0,65 para frecuencia cardíaca).

⁴³ Estudios subsiguientes han confirmado la utilidad del ANI incluso en pacientes profundamente sedados (Ramsay 4-6) y en aquellos con norepinefrina, dos escenarios donde las escalas conductuales y los signos vitales convencionales son particularmente poco confiables.⁴²

Limitaciones del ANI: la confiabilidad disminuye significativamente en arritmias (fibrilación auricular, extrasístoles frecuentes), en pacientes con marcapasos, en disautonomía severa (lesiones medulares altas, neuropatía autonómica diabética avanzada), y bajo bloqueo betaadrenérgico. La administración de atropina o sustancias anticolinérgicas y la hipotermia también alteran la HRV de manera no predecible.^{38,42}

Nociception Level (NOL) index

El Nociception Level index (NOL, dispositivo PMD-200™, Medasense Biometrics®, Ramat Gan, Israel) es un monitor multiparamétrico que integra

cuatro señales fisiológicas mediante un algoritmo no lineal entrenado por inteligencia artificial: variabilidad de frecuencia cardíaca, amplitud de la onda pletismográfica, conductancia cutánea y temperatura periférica. El índice continuo va de 0 a 100, con valores > 25 generalmente sugestivos de nocicepción significativa. La principal ventaja conceptual del NOL es su carácter multiparamétrico, que pretende minimizar la dependencia de cualquier señal individual.^{15,44}

La evidencia validatoria principal del NOL proviene del ámbito intraoperatorio bajo anestesia general (más de 80 estudios con AUC consistentemente superior a 0,80 para detección de estímulos nociceptivos estandarizados), pero la evidencia específica en UCI es más limitada y reciente. Estudios prospectivos en pacientes críticos sedados ventilados han mostrado correlación significativa entre NOL y CPOT durante procedimientos dolorosos, con cinética de respuesta más rápida que la de las escalas conductuales.^{44,45}

Limitaciones del NOL: requiere un sensor de dedo específico cuya colocación puede ser problemática en pacientes con vasoconstricción periférica severa, edema o lesiones de manos; el costo del consumible limita su uso rutinario en sistemas con recursos restringidos; y su validación en pacientes con bloqueo neuromuscular o sedación muy profunda (RASS -5) aún es preliminar.¹⁵

Surgical Pleth Index (SPI) y otros monitores

El Surgical Pleth Index (SPI, GE Healthcare®, Helsinki, Finlandia), también conocido como Surgical Stress Index (SSI), es un parámetro derivado del análisis de la onda pletismográfica del oxímetro de pulso, integrando la amplitud normalizada del pulso y el intervalo entre pulsos. La escala va de 0 a 100, con valores > 50 generalmente asociados a respuesta nociceptiva inadecuadamente bloqueada. Aunque su evidencia principal procede también del ámbito intraoperatorio, su disponibilidad en monitores estándar y su carácter no consumible lo hacen atractivo para uso ampliado en UCI.¹⁵

Otros monitores emergentes incluyen: el qNOX (Quantum Medical®), que combina señales EEG y EMG facial para estimar la probabilidad de respuesta a estímulo nocivo, con evidencia favorable durante procedimientos de enfermería en pacientes ventilados; ¹⁶ la conductancia cutánea, que mide

cambios en la actividad de las glándulas sudoríparas mediadas por activación simpática; y el *nociceptive*

flexion reflex threshold, basado en EMG del bíceps femoral en respuesta a estimulación eléctrica del

TABLA 2. Biomarcadores objetivos de nocicepción mecanismo, evidencia y limitaciones

Monitor	Mecanismo fisiológico	Ventajas principales	Limitaciones principales
Pupilometría infrarroja	Reflejo de dilatación pupilar mediado por sistema simpático	Útil bajo bloqueo neuromuscular; respuesta rápida; reproducible	Afectada por opioides (miosis), lesiones oculares, edema periorbitario
ANI	Variabilidad de frecuencia cardíaca (componente de alta frecuencia, vagal)	No invasivo; integración con monitores ECG estándar; útil en sedación profunda	Arritmias, marcapasos, disautonomía, betabloqueadores, atropina
NOL	Algoritmo multiparamétrico (HRV, pletismografía, conductancia cutánea, temperatura)	Carácter multiparamétrico; AUC alta intraoperatoria; cinética rápida	Costo del consumible; vasoconstricción periférica; evidencia UCI emergente
SPI / SSI	Análisis de onda pletismográfica (amplitud + intervalo))	Disponibles en monitores estándar; no consumible adicional	Evidencia principal intraoperatoria; menos validado en UCI
qNOX	EEG + EMG facial (probabilidad de respuesta a estímulo)	Incorpora información cortical y muscular	Equipamiento específico; entrenamiento técnico; evidencia limitada

Integración clínica de biomarcadores objetivos

La revisión de Snoek y colaboradores (2025), publicada en British Journal of Anaesthesia como metaanálisis en red de monitores de nocicepción durante anestesia general, identificó que todos los dispositivos disponibles (ANI, SPI, NOL, pupilometría) son superiores a los signos vitales clásicos para detección de estímulos nociceptivos, sin diferencias jerárquicas claras entre ellos.¹⁶ Esta convergencia sugiere que la elección del dispositivo en práctica clínica depende más de la disponibilidad institucional, el costo, la familiaridad técnica y las características específicas del paciente que de una superioridad intrínseca de uno sobre otro.

La posición racional intermedia para el clínico contemporáneo es: (a) las escalas conductuales validadas (BPS, CPOT) deben permanecer como herramienta de primera línea; (b) los biomarcadores objetivos ofrecen información complementaria valiosa, particularmente en escenarios específicos (bloqueo neuromuscular, sedación profunda, lesiones que limitan la expresión motora-facial); (c) ningún biomarcador sustituye al juicio clínico integral del intensivista y la enfermería; y (d)

la integración multimodal (escala conductual + biomarcador + signos vitales como alarmas + contexto clínico) parece ser la estrategia con mayor rendimiento diagnóstico, aunque la evidencia formal de superioridad sobre escalas aisladas requiere ensayos clínicos pragmáticos en curso.^{38,46}

Estrategias terapéuticas multimodales

El principio cardinal del manejo del dolor en el paciente crítico contemporáneo es la analgesia basada en analgesia (analgo-sedation o analgesia-first): el dolor debe ser tratado antes de considerar cualquier sedante o ansiolítico. Este paradigma, formalizado en las guías PADIS 2018 y consolidado en su actualización 2025, abandona definitivamente el enfoque tradicional sedante-céntrico que predominó durante décadas y que se asociaba con sobredosificación, prolongación de ventilación mecánica, delirium y morbilidad asociada.^{9,10,11}

Analgesia opioide: principios y selección

Los opioides intravenosos constituyen la primera línea farmacológica para el dolor moderado-severo en UCI. La selección del agente depende del contexto clínico:

- Fentanilo: opioide de primera elección en muchas UCI por su rapidez de acción (1-2 min), vida media corta, estabilidad hemodinámica, y mínima liberación de histamina. Bolos de 0,5-1 µg/kg o infusión 0,7-10 µg/kg/h.
- Morfina: opioide clásico de menor costo y amplia disponibilidad regional, útil en dolor sostenido. Precaución en insuficiencia renal por acumulación de metabolitos activos (M6G). Bolos 0,05-0,1 mg/kg o infusión 1-10 mg/h.
- Remifentanilo: metabolismo por esterases plasmáticas inespecíficas confiere farmacocinética independiente de función hepática y renal, con vida media de 3-4 min. Ideal cuando se requiere despertar rápido para evaluaciones neurológicas. Riesgo aumentado de hiperalgesia inducida por opioides con uso prolongado >72 h.
- Hidromorfona: alternativa válida a morfina con perfil farmacocinético similar pero sin metabolitos activos significativos. Útil en insuficiencia renal.

Las guías PADIS desaconsejan explícitamente el uso de meperidina (petidina) en UCI por el riesgo de acumulación de normeperidina y neurotoxicidad asociada (convulsiones), particularmente en insuficiencia renal y uso prolongado⁹ La meta es siempre la menor dosis efectiva mediante titulación guiada por evaluación frecuente con escalas conductuales o biomarcadores, evitando el aumento empírico de dosis ante incertidumbre diagnóstica.

Adyuvantes no opioides: estrategia de ahorro opioide

La actualización PADIS 2025 reafirma y refuerza las recomendaciones sobre adyuvantes no opioides como estrategia para reducir el consumo total de opioides y sus efectos adversos ("opioid-sparing strategy"):¹⁰

Paracetamol (acetaminofén): la guía PADIS sugiere su uso como adyuvante de opioides para reducir intensidad de dolor y consumo opioide (recomendación condicional, evidencia muy baja). Dosis 1 g IV cada 6 horas (máximo 4 g/día en función hepática normal; reducir a 2-3 g/día en

insuficiencia hepática o sepsis con disfunción hepática).¹⁰

Ketamina a dosis subanestésicas: la guía PADIS 2025 sugiere su uso como adyuvante a opioides en pacientes postquirúrgicos en UCI, con esquema típico de bolo 0,5 mg/kg IV seguido de infusión 1-2 µg/kg/min. Mecanismo de antagonismo NMDA con efecto anti-hiperalgésico particularmente útil en escenarios de hiperalgesia inducida por opioides. Limitaciones: efectos psicomiméticos (mitigados por benzodiazepina coadyuvante), hipertensión arterial y taquicardia (precaución en HTA mal controlada, isquemia miocárdica activa, hipertensión intracraneal no controlada, aunque la evidencia reciente cuestiona su contraindicación absoluta en TBI cuando la PIC está controlada).^{10,47}

Lidocaína intravenosa: infusión a 1-2 mg/kg/h tras bolo de 1-1,5 mg/kg, con efecto antinociceptivo, anti-hiperalgésico y antiinflamatorio. Útil en dolor neuropático y en estrategias de ahorro opioide. Monitorizar niveles séricos cuando esté disponible (rango terapéutico 1,5-5 µg/mL). Contraindicada en bloqueos cardíacos severos no protegidos por marcapasos.¹⁰

Nefopam: analgésico no opioide con mecanismo central (inhibición de recaptura de monoaminas y modulación NMDA-glutamatérgica), sugerido por PADIS 2025 cuando esté disponible. Dosis típica 20 mg IV cada 4-6 horas. Disponibilidad limitada en algunos países (no comercializado en EE.UU.).¹⁰

Neuropáticos (gabapentina, pregabalina, carbamazepina): recomendación fuerte (PADIS 2018) cuando se identifica componente neuropático (dolor radicular postquirúrgico, dolor central post-ACV, neuropatías). Gabapentina 300-1200 mg cada 8 h o pregabalina 75-300 mg cada 12 h por sonda enteral, con ajuste cuidadoso en insuficiencia renal.⁹

Sedación: actualización PADIS 2025 y consideraciones neurocríticas

La actualización PADIS 2025 introduce un cambio importante en las recomendaciones de sedación: dexmedetomidina sobre propofol en sedación prolongada en pacientes críticos ventilados (recomendación condicional, basada en 29 ECA disponibles frente a los 3 ECA de 2018), por mejor perfil sobre delirium, duración de

ventilación mecánica y movilización temprana.^{10,48}
Las consideraciones específicas para el subgrupo neurocrítico merecen mención particular:

- Propofol: sigue siendo agente principal en TBI con hipertensión intracraneal por su efecto reductor del consumo cerebral de oxígeno (CMRO₂) y del flujo sanguíneo cerebral. Limitaciones: hipotensión arterial dependiente de dosis, síndrome de infusión de propofol (PRIS) en infusiones prolongadas >48 h a dosis >4 mg/kg/h.
- Dexmedetomidina: agonista α 2-adrenérgico con efecto sedante leve-moderado que preserva la respuesta a estímulos verbales, facilita evaluaciones neurológicas y reduce delirium. Una revisión de alcance reciente (Hatfield 2024) documentó perfil favorable en TBI moderado-severo. Limitaciones: bradicardia, hipotensión, sedación insuficiente para pacientes que requieren sedación profunda.
- Midazolam: las benzodiazepinas han sido relegadas a segunda/tercera línea por asociación con delirium, acumulación en insuficiencia renal/hepática y dependencia. Persiste indicación en status epiléptico refractario y en escenarios específicos.
- Ketamina (sedación): interés creciente como sedante neuroprotector con potencial efecto antiepiléptico. Evidencia emergente sugiere que en TBI con PIC controlada no incrementa significativamente la PIC, contradiciendo la contraindicación clásica.

Intervenciones no farmacológicas

Las guías PADIS 2025 mantienen recomendaciones condicionales con evidencia baja-moderada para varias intervenciones no farmacológicas adyuvantes:¹⁰

Musicoterapia: recomendada para dolor procedimental y no procedimental. Sesiones de 20-30 minutos con música seleccionada por el paciente o familiar reducen la percepción del dolor, ansiedad y consumo opioide. Mecanismo: modulación atencional y activación de circuitos dopaminérgicos del placer-recompensa.

Masaje terapéutico: sesiones de 15-20 minutos por personal entrenado, recomendado para alivio

del dolor. Mecanismo: teoría de la compuerta de Melzack-Wall, liberación de endorfinas, reducción de ansiedad.

Terapia con frío: aplicación local pre-procedimientos (retiro de drenajes, curaciones), con evidencia para reducción del dolor procedimental agudo.

Técnicas de relajación: respiración guiada, imágenes mentales, mindfulness adaptado. Limitadas en paciente no comunicativo, pero aplicables en transición a despertar.

Adaptación del entorno: control de luz, ruido, temperatura; mantenimiento de ciclos circadianos; presencia familiar regulada. Aunque su efecto sobre el dolor es indirecto, contribuyen a reducir el estrés sistémico y mejorar el sueño, factores que modulan la percepción nociceptiva.

Consideraciones especiales en el paciente neurocrítico

Paciente con traumatismo craneoencefálico (TBI)

El manejo del dolor en el TBI severo requiere balance dinámico entre tres objetivos competidores: analgesia suficiente para evitar respuesta autonómica deletérea, preservación de la capacidad de evaluación neurológica seriada, y mantenimiento de la presión de perfusión cerebral (PPC) en rango óptimo. La revisión de Esneault y colaboradores (2025) propone una aproximación multidisciplinaria que clasifica el dolor post-TBI según el marco mecanístico de la IASP en componentes nociceptivos, neuropáticos y nociplásticos, con tratamientos diferenciados.¹⁹

Recomendaciones operativas en TBI: (i) Fentanilo o remifentanilo como opioides preferentes por su titulabilidad y permitir despertares neurológicos. (ii) Bolos pre-procedimentales (aspiración, movilización, retiro de drenajes) para prevenir picos de presión intracraneal. (iii) Adyuvantes para reducir consumo opioide: paracetamol scheduled, ketamina dosis subanestésicas en pacientes con PIC controlada. (iv) Evitar AINE no selectivos por riesgo de sangrado y disfunción renal. (v) Cuando existe componente neuropático (radiculopatía cervical concomitante, lesión de plexo), iniciar gabapentinoides por sonda enteral.^{13,19,49}

Paciente con accidente cerebrovascular agudo

El paciente con ACV agudo presenta consideraciones particulares: (a) la cefalea es síntoma frecuente, particularmente en hemorragia subaracnoidea (hasta 95%) y en infartos cerebelosos; (b) el componente neurológico puede establecerse precozmente (dolor central post-ACV en infartos talámicos y de tronco); (c) los pacientes con afasia post-ACV son no comunicativos pero generalmente sin alteración de conciencia, lo que hace de BPS-NI la herramienta de elección; (d) en pacientes anticoagulados o con trombolisis reciente, evitar AINE y opioides en bolo intramuscular.^{21,50}

Status epiléptico refractario

El status epiléptico súper-refractario requiere frecuentemente sedación profunda con propofol, midazolam o ketamina, eventualmente con bloqueo neuromuscular para control de termorregulación o ventilación. En este escenario, las escalas conductuales son inaplicables y los biomarcadores objetivos (ANI, pupilometría) cobran particular relevancia. La integración con monitorización EEG continua permite detectar respuestas a estímulos nociceptivos como predictores de despertar o, inversamente, asegurar profundidad sedativa adecuada.^(12,49)

Coma inducido y targeted temperature management (TTM)

Los pacientes en TTM tras parada cardiorrespiratoria recibiendo hipotermia controlada (33-36°C) experimentan alteraciones farmacocinéticas significativas: prolongación de la vida media de fentanilo, propofol y midazolam por reducción del metabolismo hepático y aclaramiento renal. La hipotermia per se atenúa las respuestas conductuales y autonómicas, complicando la evaluación del dolor. Recomendaciones: monitorización con biomarcadores objetivos, dosis reducidas de sedantes durante hipotermia con ajuste al recalentamiento, vigilancia estrecha del despertar para reajuste analgésico.⁵¹

Paciente con bloqueo neuromuscular

El bloqueo neuromuscular elimina por completo las expresiones conductuales del dolor, generando un escenario donde el paciente puede estar sufriendo intensamente sin manifestación observable. Esta situación constituye una indicación absoluta de: (a) sedación profunda concomitante (RASS -4 a -5);

(b) analgesia profilácticamente plena (no esperar señales conductuales); (c) monitorización con biomarcadores objetivos cuando estén disponibles (pupilometría, ANI, NOL); (d) re-evaluación al cesar el bloqueo. La pupilometría es particularmente útil en este escenario porque persiste como ventana a la respuesta autonómica del paciente bloqueado.^{38,40}

Una recomendación operativa razonable: en todo paciente bajo bloqueo neuromuscular se debe asumir presencia de dolor y administrar analgesia profiláctica continua con opioides, salvo evidencia objetiva en contrario (ANI elevado, pupilometría sin variación a estímulo estandarizado). Este principio precautorio refleja el imperativo ético de proteger al paciente más vulnerable del sistema sanitario: aquel que sufre sin poder comunicarlo.

El bundle ABCDEF y la actualización PADIS 2025

El bundle ABCDEF (ICU Liberation): componentes y fundamentación

El bundle ABCDEF también conocido como bundle de liberación de la UCI (ICU Liberation Bundle) constituye la formalización operativa de las recomendaciones PADIS en un conjunto de seis componentes interconectados que deben aplicarse simultánea y diariamente a cada paciente crítico ventilado. (11) Sus componentes son:

- A. Assess, Prevent and Manage Pain (Evaluar, prevenir y manejar el dolor): evaluación sistemática con escala validada (BPS o CPOT) en pacientes no comunicativos, NRS en pacientes comunicativos, mínimo cada 4 horas y antes/después de procedimientos.
- B. Both Spontaneous Awakening Trials and Spontaneous Breathing Trials (Pruebas diarias de despertar y de ventilación espontánea): interrupción diaria de sedantes en pacientes elegibles para evaluar capacidad de despertar, seguida de prueba de ventilación espontánea para acelerar la liberación de ventilador mecánico.
- C. Choice of Analgesia and Sedation (Elección de analgesia y sedación): preferencia por analgosedación basada en analgesia, dexmedetomidina o propofol sobre benzodiazepinas, evaluación con RASS y

CAM-ICU.

- D. Delirium: assess, prevent, and manage (Delirium: evaluar, prevenir y manejar): evaluación con CAM-ICU o ICDSC al menos cada turno, prevención multimodal, manejo etiológico de causas reversibles.
- E. Early Mobility and Exercise (Movilización y ejercicio temprano): rehabilitación progresiva desde fisioterapia pasiva hasta deambulación según tolerancia, con criterios de seguridad explícitos.
- F. Family Engagement and Empowerment (Participación y empoderamiento familiar): presencia familiar regulada, comunicación estructurada, participación en cuidados y decisiones cuando es posible. La familia puede aportar información valiosa sobre umbrales de dolor preexistentes y respuestas conductuales del paciente.

Es importante destacar que el componente A (dolor) es la base sobre la que se construyen los demás: la analgesia adecuada es prerequisite para sedación apropiada (C), facilita la liberación ventilatoria (B), reduce el delirium (D), permite la movilización (E) y disminuye el estrés familiar (F). Por esto, en la representación gráfica del bundle, A suele situarse en posición fundacional.

Evidencia de impacto del bundle ABCDEF en outcomes

El estudio de Barr y colaboradores (2024), publicado en Critical Care Explorations, representa la evidencia más sólida hasta la fecha sobre el impacto del bundle implementado a escala sistémica. En 1.914 pacientes adultos ventilados de seis hospitales del Dignity Health System (ahora parte de CommonSpirit Health), la implementación del bundle redujo: la duración de ventilación mecánica en 0,6 días ($p = 0,01$), la estancia en UCI en 0,5 días ($p = 0,02$), y la proporción de pacientes con estancia ≥ 7 días en 18%, con tendencias favorables en estancia hospitalaria total y mortalidad.¹¹

Estudios previos del ICU Liberation Collaborative con > 15.000 pacientes habían documentado un efecto dosis-respuesta: cuanto mayor el porcentaje de componentes del bundle aplicados, mejor los outcomes en supervivencia, días libres de ventilación mecánica, incidencia de coma y delirium, uso de

restricciones físicas, readmisiones en UCI, y destino al alta.⁵² Pese a esta evidencia, la implementación real es heterogénea: la encuesta internacional Worldwide ABCDEF Bundle Survey de Morandi y colaboradores en 1.521 UCIs de 47 países reportó que solo el 57% aplican el bundle de forma completa, con brechas marcadas en países de ingresos medios-bajos.¹⁴

Actualización PADIS 2025: novedades relevantes

La actualización focalizada PADIS 2025, publicada en marzo de 2025 en Critical Care Medicine, emite cinco declaraciones relacionadas con manejo de ansiedad (nuevo dominio incorporado), agitación/sedación, delirium, inmovilidad y disrupción del sueño.¹⁰ Las novedades más relevantes para la práctica clínica incluyen:

- a. Incorporación de ansiedad como nuevo dominio: reconocimiento de que la ansiedad es un componente subestimado del sufrimiento del paciente crítico, contribuyente a agitación, delirium y peor recuperación, aunque sin instrumentos de evaluación específicamente validados aún para UCI.
- b. Dexmedetomidina preferida sobre propofol para sedación prolongada (recomendación condicional, calidad moderada), basada en 29 ECA disponibles para esta comparación frente a los 3 ECA de 2018.
- c. Refuerzo de la movilización temprana mejorada y de la rehabilitación funcional como estrategia con beneficios consolidados en supervivencia funcional.
- d. Recomendaciones específicas sobre manejo de delirium: revisión de antipsicóticos (sin recomendación rutinaria de haloperidol para prevención), énfasis en abordaje multimodal de causas reversibles.
- e. Recomendaciones sobre intervenciones para el sueño: melatonina con evidencia ampliada (30 ECA disponibles vs 3 en 2018), promoción del entorno facilitador.

Perspectiva Latinoamericana Disponibilidad tecnológica y brechas regionales

La aplicación efectiva de las recomendaciones internacionales en Latinoamérica enfrenta varios desafíos estructurales que merecen reconocimiento

explícito. La disponibilidad de biomarcadores objetivos de nocicepción (pupilometría automática, ANI, NOL) en UCIs latinoamericanas es marcadamente limitada: estos dispositivos, con costo unitario superior a USD 15.000-25.000 (más consumibles en el caso de NOL), están disponibles fundamentalmente en centros privados de alta complejidad o instituciones académicas con financiación específica. La gran mayoría de UCIs públicas y de hospitales regionales carecen de esta tecnología.

Esta limitación no debe interpretarse como justificación para un manejo subóptimo del dolor, sino como llamado a la adaptación pragmática: en sistemas con recursos restringidos, las escalas conductuales validadas (BPS, CPOT) en versiones español castellano constituyen el núcleo del enfoque diagnóstico, complementadas con vigilancia clínica integral, signos vitales contextualizados y el juicio clínico del equipo de enfermería entrenado. La implementación adecuada de estas herramientas, junto con protocolos institucionales de evaluación cada turno, puede aportar beneficios sustanciales sin requerir inversión tecnológica adicional.

Opiofobia regional y subtratamiento del dolor severo

Una particularidad latinoamericana relevante es la opiofobia sistémica el conjunto de barreras culturales, regulatorias, formativas y logísticas que limitan el acceso adecuado a opioides en pacientes con dolor severo justificado. La International Narcotics Control Board ha documentado que países latinoamericanos consumen aproximadamente 10-20% de la cantidad de opioides per cápita comparado con países de altos ingresos para necesidades médicas equivalentes.⁵³ En UCI, esto se traduce en infradosificación de fentanilo o morfina por temor a depresión respiratoria, dependencia o desviación, perpetuando un sufrimiento evitable.

La posición racional intermedia, particularmente importante en contraste con la crisis opioide norteamericana que ha generado un péndulo de restricción excesiva, sostiene: (i) en el paciente crítico con dolor severo objetivado, los opioides son herramientas terapéuticas esenciales cuyo uso a dosis adecuadas no precipita dependencia clínicamente significativa; (ii) la estrategia de ahorro

opioide mediante adyuvantes no debe interpretarse como abandono del opioide sino como optimización del régimen total; (iii) la opiofobia regional es una causa identificable y modificable de sufrimiento, abordable mediante formación específica del personal sanitario, protocolización institucional y simplificación regulatoria razonable; (iv) el alivio del dolor severo, reconocido por la OMS como componente del derecho a la salud, debe garantizarse en todos los niveles del sistema sanitario.

Evidencia regional y validación cultural

Existe ya evidencia regional de calidad que debe ser valorada y difundida. El estudio multicéntrico español de Frade-Mera y colaboradores (2022), publicado en *Nursing in Critical Care*, evaluó la asociación entre cumplimiento del bundle ABCDE y outcomes en 605 pacientes ventilados de 80 UCIs españolas, documentando que el dolor no se evaluó en el 83,6% de los días-paciente y que la implementación de protocolos institucionales se asoció con menor estancia en UCI, menos días en ventilación mecánica y menor incidencia de delirium.⁵⁴ La validación brasileña de CPOT y BPS por Stefani y colaboradores (2018) demostró excelente fiabilidad interobservador en población médico-quirúrgica latinoamericana.³⁴

Para el contexto venezolano específicamente, las prioridades de investigación clínica regional incluyen: (i) estudios prospectivos de prevalencia de dolor no detectado en UCIs públicas y privadas del país; (ii) validación formal de instrumentos en población local; (iii) implementación pragmática del bundle ABCDEF adaptado a recursos locales con medición de outcomes; (iv) estudios de costo-efectividad de la implementación tecnológica versus optimización de procesos basados en escalas conductuales.

El mensaje central de esta adaptación es que la calidad del manejo del dolor en UCI depende más de la sistematización del proceso (protocolización, formación, evaluación regular, ronda multidisciplinaria) que de la sofisticación tecnológica disponible. Las UCIs latinoamericanas pueden implementar prácticas alineadas con el estándar internacional mediante optimización de procesos basados en escalas conductuales validadas, sin requerir inversión tecnológica adicional sustancial.

TABLA 3. Algoritmo operativo según nivel de recursos disponibles

Componente	Recursos óptimos (referencia internacional)	Limitaciones principales
Evaluación dolor (no comunicativo)	CPOT + biomarcador objetivo (ANI/ pupilometría) integrados	CPOT o BPS validada en español, cada turno + pre/post procedimientos
Bloqueo neuro- muscular	Pupilometría infrarroja + ANI	Analgesia profiláctica plena + signos vitales como alerta
Analgesia base	Fentanilo / remifentanilo titulado por biomarcadores	Fentanilo o morfina IV titulados por escala, paracetamol scheduled, evitar opiofobia
Sedación	Dexmedetomidina (preferida PADIS 2025) o propofol	Propofolomidazolamsidexmedetomidina no disponible; minimizar profundidad
Bundle ABCDEF	Implementación electrónica con dashboards y feedback continuo	Lista de verificación impresa, ronda multidisciplinaria diaria, registro estructurado
Adyuvantes no farmacológicos	Musicoterapia personalizada, masaje terapéutico, presencia familiar	Mismas intervenciones (sin costo tecnológico adicional)

DISCUSIÓN

La presente revisión ha sintetizado el estado del arte 2018-2026 sobre evaluación y manejo del dolor en el paciente neurocrítico no comunicativo, integrando escalas conductuales validadas, biomarcadores objetivos emergentes, estrategias farmacológicas multimodales y consideraciones específicas del subgrupo neurocrítico. Varios ejes de discusión crítica merecen análisis explícito.

La tensión entre objetividad y aplicabilidad clínica

El campo enfrenta una tensión conceptual entre dos aproximaciones a la evaluación del dolor en el paciente no comunicativo: las escalas conductuales que requieren observación entrenada pero son aplicables sin equipamiento adicional y los biomarcadores objetivos que ofrecen cuantificación continua e independiente del observador pero requieren tecnología específica. Esta dicotomía es falsa en su exclusividad: ambas aproximaciones son complementarias, y la práctica óptima integra escalas conductuales como herramienta de primera línea con biomarcadores objetivos en escenarios específicos donde las escalas pierden sensibilidad (bloqueo neuromuscular, sedación profunda, lesiones que limitan la expresión motora-facial). La elección entre dispositivos específicos depende más de la disponibilidad institucional, costo, familiaridad técnica y características del paciente que de

superioridad intrínseca.^{16,38}

Brecha implementación-evidencia

Una observación crítica recurrente en la literatura es la persistente brecha entre la evidencia disponible y la implementación real en la práctica clínica. La encuesta Worldwide ABCDEF Bundle Survey documentó que solo 57% de UCIs internacionalmente aplican el bundle de forma completa,¹⁴ y el estudio español multicéntrico de Frade-Mera reportó que el dolor no se evaluaba en el 83,6% de los días-paciente en UCIs que aún no habían implementado protocolos formales.⁵⁴ Esta brecha tiene múltiples causas: barreras culturales (creencias sobre opiofobia, nihilismo terapéutico), barreras estructurales (carencia de protocolos institucionales, ratios enfermera-paciente subóptimas, ausencia de entrenamiento específico), barreras tecnológicas (no implementación de registros estructurados) y barreras organizacionales (falta de liderazgo médico-administrativo).

Las estrategias efectivas para cerrar esta brecha, derivadas de la experiencia colaborativa de la ICU Liberation Campaign, incluyen: (a) liderazgo médico-administrativo comprometido; (b) implementación gradual del bundle por componentes; (c) entrenamiento específico del equipo multidisciplinario; (d) auditorías regulares con feedback continuo; (e) integración del bundle en registros electrónicos como tareas diarias obligatorias; (f) participación familiar regulada; y (g) celebración de éxitos institucionales y compartición

de buenas prácticas entre instituciones de la región.^{11,52}

El paciente neurocrítico como subgrupo singular

Aunque las guías PADIS son globalmente aplicables, el paciente neurocrítico presenta características que requieren adaptación: el balance entre analgesia suficiente y preservación de la capacidad de evaluación neurológica seriada; la coexistencia frecuente de mecanismos múltiples (nociceptivo agudo, neuropático, central post-ACV); la limitación de las escalas conductuales en presencia de bloqueo neuromuscular o GCS bajo; y la necesidad de balance entre el control del dolor y la dinámica intracraneal. Las recomendaciones actuales son razonables pero la evidencia específica en TBI, ACV agudo y status epiléptico es menos robusta que en pacientes médico-quirúrgicos generales, configurando un vacío de evidencia que merece investigación dirigida.^{13,19,49}

Sesgo de industria en biomarcadores objetivos

Una limitación reconocible de la base evidencial sobre biomarcadores objetivos de nocicepción es la prevalencia de patrocinio industrial. Los estudios sobre ANI, NOL y SPI son financiados frecuentemente por las compañías fabricantes (Mdoloris, Medasense, GE Healthcare), y muchos investigadores principales tienen vínculos contractuales con ellas. Sin que esto invalide los resultados, exige cautela interpretativa: las cifras de sensibilidad y especificidad publicadas pueden estar moderadamente sobreestimadas respecto a la práctica real, y la generalización a contextos de implementación rutinaria requiere validación independiente. La incorporación de registros pragmáticos y estudios de mundo real, parcialmente disponibles, debería priorizarse en los próximos años.^{15,16}

La perspectiva latinoamericana como imperativo ético y científico

La adaptación de las recomendaciones internacionales a la realidad latinoamericana no es una concesión sino un imperativo ético. La opiofobia regional, la limitada disponibilidad tecnológica y la heterogeneidad de recursos entre instituciones públicas y privadas configuran un escenario donde la aplicación dogmática de guías generadas en contextos de altos recursos puede ser tanto

ineficiente como contraproducente. La calidad del manejo del dolor depende más de la sistematización del proceso que de la sofisticación tecnológica, y la implementación de escalas conductuales validadas con protocolización institucional puede aportar mejoras sustantivas sin requerir inversión tecnológica masiva. La investigación clínica regional sobre prevalencia, implementación pragmática y costo-efectividad constituye una prioridad estratégica para la próxima década.

Direcciones futuras

Varios desarrollos prometedores emergen en el horizonte 2026-2030: (i) algoritmos basados en inteligencia artificial aplicados al análisis automatizado de expresión facial para detección de dolor en UCI; (ii) integración multimodal de señales (HRV + pletismografía + pupilometría + EEG) en monitores unificados con algoritmos predictivos; (iii) cierre del lazo terapéutico, con administración de analgesia automatizada guiada por biomarcadores; (iv) biomarcadores moleculares específicos (citoquinas, neuropéptidos en líquido cefalorraquídeo) que permitirían fenotipado mecanístico del dolor crítico; (v) telemedicina aplicada a UCIs de regiones con limitada disponibilidad de especialistas; y (vi) estudios pragmáticos multicéntricos latinoamericanos que generen evidencia regional propia.^{15,16,55}

Limitaciones de esta revisión

La presente revisión es narrativa estructurada, no sistemática estricta, lo que limita su exhaustividad bibliográfica. La selección de evidencia, aunque guiada por criterios jerárquicos explícitos, mantiene un componente subjetivo. La proporción de estudios provenientes de contextos de altos ingresos es elevada, y la generación regional de evidencia latinoamericana original aún es limitada. La rapidez de la actualización del campo con el PADIS 2025 publicado durante el proceso de redacción implica que algunos hallazgos sintetizados podrían ser refinados en horizontes temporales breves. Por último, la heterogeneidad metodológica de los estudios primarios dificulta cuantificaciones más precisas de efecto.

Agradezco al equipo de profesionales de cuidados críticos y de enfermería de UCI cuya práctica clínica cotidiana motiva e ilumina toda investigación en este campo. El alivio del dolor en el paciente más

vulnerable del sistema sanitario —aquel que sufre sin poder comunicarlo— constituye un imperativo ético sobre el que la medicina contemporánea debe reafirmarse permanentemente.

CONCLUSIONES

Magnitud y consecuencias del problema: El dolor afecta al 50-80% de los pacientes en UCI, con cifras superiores en el subgrupo neurocrítico. El infradiagnóstico genera consecuencias deletéreas inmediatas (respuesta de estrés, agitación, delirium, hiperalgesia inducida por opioides) y a largo plazo (estrés postraumático post-UCI, cronificación del dolor en 15-30% de supervivientes).^{1,2,7,8}

Escalas conductuales como herramienta principal: La Behavioral Pain Scale (BPS) y la Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) son los instrumentos con mejor validación psicométrica (Kappa interobservador 0,70-0,92), recomendados por las guías PADIS 2018 y PADIS 2025 como primera línea en pacientes no comunicativos.^{9,10,25,29}

Biomarcadores objetivos como complemento: La pupilometría infrarroja, el Analgesia Nociception Index (ANI), el Nociception Level (NOL) index y el Surgical Pleth Index (SPI) ofrecen información complementaria valiosa, particularmente en escenarios donde las escalas conductuales pierden sensibilidad (bloqueo neuromuscular, sedación profunda, lesiones que limitan la expresión).^{15,16,38}

Manejo multimodal mecanismo-dirigido: La analgesosedación basada en analgesia (analgesia-first) es paradigma actual. Los opioides constituyen la primera línea farmacológica, complementados con adyuvantes (paracetamol, ketamina dosis subanestésicas, lidocaína IV, gabapentinoides) en estrategia de ahorro opioide. La dexmedetomidina es preferida sobre propofol para sedación prolongada según PADIS 2025.^{9,10,47}

Bundle ABCDEF como marco operativo: La implementación sistemática del bundle reduce ventilación mecánica (-0,6 días), estancia en UCI (-0,5 días), incidencia de delirium y costos sanitarios. El componente 'A' (dolor) es la base fundacional sobre la que se construyen los demás. La adherencia internacional permanece subóptima (57%), constituyendo una brecha implementación-

evidencia que debe cerrarse.^{11,14,52}

Consideraciones específicas del neurocrítico: El TBI, ACV, status epiléptico y coma inducido requieren adaptaciones particulares: equilibrio analgesia/evaluación neurológica, manejo de hipertensión intracraneal, integración con bloqueo neuromuscular cuando es necesario. El paciente bajo bloqueo neuromuscular requiere analgesia profiláctica plena bajo el principio precautorio.^{13,19,38}

Imperativo de adaptación latinoamericana: La calidad del manejo del dolor depende más de la sistematización del proceso (protocolización, formación, evaluación regular) que de la sofisticación tecnológica disponible. Las escalas conductuales validadas en español son el núcleo factible para UCIs con recursos restringidos. La opiofobia regional constituye una barrera identificable y modificable. La investigación clínica regional es prioridad estratégica.

^{53,54}

REFERENCIAS

1. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam JJ, Jaber S. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2007;107(5):858-860. doi:10.1097/01.anes.0000287211.98642.51
2. Puntillo KA, Max A, Timsit JF, et al. Determinants of procedural pain intensity in the intensive care unit. The Europain® study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):39-47. doi:10.1164/rccm.201306-1174OC
3. Skrobik Y, Chanques G. The pain, agitation, and delirium practice guidelines for adult critically ill patients: a post-publication perspective. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):9. doi:10.1186/2110-5820-3-9
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
5. Stites M. Observational pain scales in critically ill adults. *Crit Care Nurse*. 2013;33(3):68-78. doi:10.4037/ccn2013804
6. Olsen BF, Rustøen T, Sandvik L, Miaskowski C,

- Jacobsen M, Valeberg BT. Implementation of a pain management algorithm in intensive care units and evaluation of nurses' level of adherence with the algorithm. *Heart Lung*. 2015;44(6):528-533. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.08.001
7. Granja C, Lopes A, Moreira S, Dias C, Costa-Pereira A, Carneiro A. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care*. 2005;9(2):R96-R109. doi:10.1186/cc3026
8. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1998;26(4):651-659. doi:10.1097/00003246-199804000-00011
9. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873. doi:10.1097/CCM.00000000000003299
10. Lewis K, Balas MC, Stollings JL, et al. A focused update to the clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, anxiety, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2025;53(3):e711-e727. doi:10.1097/CCM.00000000000006574
11. Barr J, Downs B, Ferrell K, et al. Improving outcomes in mechanically ventilated adult ICU patients following implementation of the ICU Liberation (ABCDEF) Bundle across a large healthcare system. *Crit Care Explor*. 2024;6(1):e1001. doi:10.1097/CCE.0000000000001001
12. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016;20(1):128. doi:10.1186/s13054-016-1294-5
13. Esnault P, Asehnoune K. Pain in the neuro-intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41(5):101151. doi:10.1016/j.accpm.2022.101151
14. Morandi A, Piva S, Ely EW, et al. Worldwide survey of the 'Assessing Pain, Both Spontaneous Awakening and Breathing Trials, Choice of Drugs, Delirium Monitoring/Management, Early Exercise/Mobility, and Family Empowerment' (ABCDEF) bundle. *Crit Care Med*. 2017;45(11):e1111-e1122. doi:10.1097/CCM.00000000000002640
15. Renaud-Roy E, Stöckle PA, Maximos S, et al. Quantitative assessment of nociception by qNOX indices during nursing procedures of mechanically ventilated patients in ICU: A prospective observational study. *J Clin Anesth*. 2026 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.jclinane.2026.111000
16. Snoek MAJ, van den Berg VJ, Dahan A, Boon M. Comparison of different monitors for measurement of nociception during general anaesthesia: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2025;134(1):180-191. doi:10.1016/j.bja.2024.09.020
17. Treede RD. The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain*. 2019;160 Suppl 1:S66-S69. doi:10.1097/j.pain.0000000000001544
18. Cervero F. Pathophysiology of visceral pain. *Rev Dor (São Paulo)*. 2014;15(2):133-138. doi:10.5935/1806-0013.20140030
19. Esneault BS, Maddox MB, Loewe EM, et al. Pharmacologic and nonpharmacologic pain management in patients with traumatic brain injury: a multidisciplinary approach. *J Clin Med*. 2025;14(24):8713. doi:10.3390/jcm14248713
20. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366. doi:10.1097/ALN.0000000000002130
21. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):857-868. doi:10.1016/S1474-4422(09)70176-0
22. Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 2016;338:160-182. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.029
23. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, Rosomoff RS. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2009;10(5):829-839. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00653.x
24. Stollings JL, Rumbaugh KA, Wang L, Hayhurst CJ, Ely EW, Hughes CG. Correlation of the Critical Care Pain Observation Tool and Numeric Rating Scale in intensive care unit patients. *J Intensive Care Med*. 2024;39(4):310-318. doi:10.1177/08850666231187336

25. Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001;29(12):2258-2263. doi:10.1097/00003246-200112000-00004
26. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2005;101(5):1470-1476. doi:10.1213/01.ANE.0000182331.68722.FF
27. Olsen BF, Rustøen T, Sandvik L, Jacobsen M, Valeberg BT. Results of implementing a pain management algorithm in intensive care unit patients: the impact on pain assessment, length of stay, and duration of ventilation. *J Crit Care.* 2016;36:207-211. doi:10.1016/j.jcrc.2016.07.011
28. Chanques G, Payen JF, Mercier G, et al. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2060-2067. doi:10.1007/s00134-009-1590-5
29. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care.* 2006;15(4):420-427. doi:10.4037/ajcc2006.15.4.420
30. Gélinas C, Johnston C. Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. *Clin J Pain.* 2007;23(6):497-505. doi:10.1097/AJP.0b013e31806a23fb
31. Hu J, Chen J, Luo J, et al. The diagnostic accuracy of Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) in ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(4):847-856.e13. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.06.006
32. Kumar P, Ahmed MM, Patel R, Garg N. Evaluating pain in non-verbal critical care patients: a narrative review of the Critical Care Pain Observation Tool and its clinical applications. *Cureus.* 2024;16(9):e69887. doi:10.7759/cureus.69887
33. Chanques G, Pohlman A, Kress JP, et al. Psychometric comparison of three behavioural scales for the assessment of pain in critically ill patients unable to self-report. *Crit Care.* 2014;18(5):R160. doi:10.1186/cc14000
34. Stefani LC, Pederneiras SG, Castro SMJ, Pavei MC, Caumo W. Validation of two pain assessment tools using a standardized nociceptive stimulation in critically ill adults. *J Pain Symptom Manage.* 2018;56(4):e1-e10. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.05.022
35. Latorre Marco I, Solís Muñoz M, Falero Ruiz T, Larrasquitu Sánchez A, Romay Pérez AB, Millán Santos I. Validation of the Scale of Behavior Indicators of Pain (ESCID) in critically ill, non-communicative patients under mechanical ventilation: results of the ESCID scale. *Enferm Intensiva.* 2011;22(1):3-12. doi:10.1016/j.enfi.2010.09.005
36. López López C, Murillo Pérez MA, Torrente Vela S, et al. Behavioral indicators of pain scale ESCID: validation and reliability in critical care patients. *Enferm Intensiva.* 2018;29(2):60-69. doi:10.1016/j.enfi.2017.12.001
37. Damas P. Behavioral pain scale may not be reliable in awake non-verbal intensive care patients: a case control study. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):84. doi:10.1186/s12871-024-02476-y
38. Gélinas C, Joffe AM, Szumita PM, et al. A psychometric analysis update of behavioral pain assessment tools for noncommunicative, critically ill adults. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(4):365-387. doi:10.4037/aacnacc2019952
39. Lukaszewicz AC, Dereu D, Gayat E, Payen Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1297-1300. doi:10.1213/ANE.0000000000000609
40. Vincclair M, Schilte C, Roudaud F, et al. Using pupillary pain index to assess nociception in sedated critically ill patients. *Anesth Analg.* 2019;129(6):1540-1546. doi:10.1213/ANE.00000000000004173
41. Yang J, Wang Y, Liu Y, et al. Comparison of automated ultrasound pupillometry assessment vs. infrared pupillary in critically ill patients. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1474567. doi:10.3389/fmed.2025.1474567
42. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):977-984. doi:10.1007/s10877-015-9802-8
43. Chanques G, Tarri T, Ride A, et al. Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: a diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):812-820. doi:10.1093/bja/aex210
44. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the Nociception

- Level Index: a noninvasive nociception monitor. *Anesthesiology*. 2016;125(1):193-203. doi:10.1097/ALN.0000000000001112
45. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, Martini CH, Olofsen E, Edry R, Sessler DI, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(4):629-641. doi:10.1007/s10877-019-00362-4
46. Suzuki M, Tatsumi H, Sakai H, Ikeda K, Hayashi K, Yamana H, Yoshida T. Objective monitoring of acute pain and nociception in anaesthesia and intensive care: evidence and applications. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2025;57(3):137-150. doi:10.5114/ait.2025.146789
47. Patanwala AE, Martin JR, Erstad BL. Ketamine for analgesedation in the intensive care unit: a systematic review. *J Intensive Care Med*. 2017;32(6):387-395. doi:10.1177/0885066615620592
48. Hatfield J, Soto AL, Kelly-Hedrick M, et al. Safety, efficacy, and clinical outcomes of dexmedetomidine for sedation in traumatic brain injury: a scoping review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2024;36(2):101-108. doi:10.1097/ANA.0000000000000907
49. Macedo Filho L, Figueredo LF, Villegas-Gomez GA, et al. Pathophysiology-based management of secondary injuries and insults in TBI. *Biomedicines*. 2024;12(3):520. doi:10.3390/biomedicines12030520
50. Bowsher D. Central pain following stroke and other CNS lesions. *Pain*. 1996;67(2-3):231-240.
51. Bjelland TW, Klepstad P, Haugen BO, Nilsen T, Salvesen Ø, Dale O. Concentrations of remifentanyl, propofol, fentanyl, and midazolam during rewarming from therapeutic hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6):709-715. doi:10.1111/aas.12300
52. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, et al. Caring for critically ill patients with the ABCDEF bundle: results of the ICU Liberation Collaborative in over 15,000 adults. *Crit Care Med*. 2019;47(1):3-14. doi:10.1097/CCM.00000000000003482
53. International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board on the availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes. Vienna: United Nations; 2024. <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports.html>
54. Frade-Mera MJ, Arias-Rivera S, Zaragoza-García I, et al. The impact of ABCDE bundle implementation on patient outcomes: a nationwide cohort study. *Nurs Crit Care*. 2022;27(6):772-783. doi:10.1111/nicc.12740
55. Werner P, Lopez-Martinez D, Walter S, Al-Hamadi A, Gruss S, Picard RW. Automatic recognition methods supporting pain assessment: a survey. *IEEE Trans Affect Comput*. 2022;13(1):530-552. doi:10.1109/TAFFC.2019.2946774