

Actividad oscilatoria en banda gamma, un promisorio nuevo marcador electroencefalográfico de dolor con potencial utilidad en la monitorización intraoperatoria

Daniel Rojas-Libano⁽¹⁾, Gonzalo Rivera L.⁽²⁾, José Ignacio Egaña T.⁽³⁾

⁽¹⁾*Instituto de Neurociencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽²⁾*Centro de Estudios Integrados en Neurorehabilitación, Clínica Los Coihues y Depto. de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽³⁾*Departamento de Anestesiología y Reanimación, HCUCH.*

SUMMARY

Chronic pain is a highly prevalent condition in modern medicine. Is the main cause of consultation, the principal cause of disability worldwide and represent enormous costs for all health systems. In most cases, chronic pain is a consequence of long exposures to untreated or subtreated acute pain. Efforts should be done in situation where acute pain is expected in order to prevent its transformation into chronic pain. Surgery is one of those situations. Electroencephalography (EEG) is a powerful tool that has proved its utility for monitoring the brain under general anesthesia. Unfortunately most of the achievements have been developed in the study of unconsciousness and amnesia with little progress in the pain/nociception field. Today the electroencephalographic feature more commonly associated with pain perception is the variation in the amplitude of evoked-related potentials (ERPs). However, new data shows that the ERPs do not always reflect the stimulus intensity nor the amount of perceived pain. New data has shown strong and clear evidence that transient Gamma (30-100 Hz) oscillations are a constant electroencephalographic feature associated with pain perception. Gamma oscillations appear, then, as a promising EEG marker than has the potential to be used for monitoring pain/nociception in anesthesia.

Fecha recepción: octubre 2015 | Fecha aceptación: enero 2016

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor sigue siendo un problema de enormes dimensiones para la me-

dicina moderna. Pese a enormes avances en el conocimiento de esta entidad, aún un número importante de la población mundial sufre de dolor innecesario⁽¹⁾. Una de las estrategias de prevención

más importantes, basada en nuevos conocimientos aportados por investigaciones básicas y básicas-clínicas, es el evitar la transformación desde dolor agudo a dolor crónico⁽²⁾. En Medicina existen situaciones en que la intervención terapéutica tiene como efecto colateral el dolor y, por lo tanto, sobre ellas es donde debieran hacerse más esfuerzos para prevenir la aparición de dolor crónico. La más ubicua y prevalente es la cirugía. Dentro de este marco conceptual, la intervención analgésica debiera comenzar en el intraoperatorio. Uno de los principales problemas con esta propuesta es que la monitorización intraoperatoria del dolor/nocicepción no es aún lo suficientemente robusta como para guiar intervenciones analgésicas.

En este trabajo hacemos una revisión del dolor como problema insoluto por la medicina actual con especial énfasis en el dolor crónico postoperatorio. Presentamos los principales sistemas de monitorización de la nocicepción/analgesia intraoperatorios con que se cuenta hoy en día, destacando su aún poca confiabilidad. Posteriormente repasamos los marcadores electroencefalográficos de dolor más frecuentemente reportados en la actualidad. Finalmente exponemos las características de las oscilaciones en banda gamma que hacen de ellas un interesante nuevo rasgo EEG asociado a dolor, en especial su relación con el dolor reportado por los sujetos. Concluimos presentando las que son, a nuestro parecer, las principales interrogantes que debieran responder las futuras investigaciones en banda gamma para poder transportarlo a aplicaciones clínicas.

EL DOLOR ES UNO DE LOS PRINCIPALES PROBLEMAS NO RESUELTOS HOY EN LA MEDICINA

El dolor es una percepción clave en el proceso adaptativo de muchas especies. Prácticamente to-

dos los animales que han sido examinados desde la medusa hasta el ser humano exhiben respuestas de retirada o escape al ser expuestos a un estímulo nociceptivo⁽³⁾. A pesar del rol evidente que tiene en la sobrevivencia individual, existen situaciones donde el dolor puede actuar como una entidad deletérea y no deseada. En muchos casos esta afirmación puede ser aplicada a la medicina moderna.

Hoy en día, el dolor está presente por sobre el 80% de las consultas médicas, siendo la principal causa de consulta en el mundo⁽²⁾. En Latinoamérica también se reporta que el dolor es el principal problema de salud. Al ser desglosado, el 25% de los entrevistados reportaron haber sentido dolor (22,2% moderado y 2,8% extremo)⁽⁴⁾. Este porcentaje aumenta con la edad, llegando a un 45% en mujeres mayores de 65 años⁽⁵⁾. Estas cifras revelan que para muchas personas el dolor representa no solo una señal de alerta acerca de alguna injuria o peligro, sino que es en sí mismo un problema que limita su salud y bienestar. Esta observación es aún más evidente en aquellas personas que sufren dolor crónico.

El dolor crónico es la mayor causa de discapacidad en el mundo⁽⁶⁾ y representa enormes costos en los sistemas de salud⁽⁷⁾. En Chile esta realidad no es diferente y recientes estudios muestran que la prevalencia del dolor crónico (no oncológico) afecta a entre un 10 y 50% de la población, representando una de las principales causas de invalidez⁽⁸⁾.

A pesar de los avances sostenidos en la comprensión de la fisiología del dolor, en el desarrollo de nuevas drogas, en mejores técnicas analgésicas, en el adecuado entrenamiento de profesionales y en el establecimiento de protocolos nacionales e internacionales, el tratamiento del dolor, y especialmente el dolor crónico, es aún un desafío mayor y

pendiente para la medicina moderna. La evidencia muestra que el dolor crónico está dramáticamente subtratado en todo el mundo. Las causas son diversas e incluyen razones económicas y sociales. Una lamentable consecuencia es que una importante parte de la población mundial sufre hoy un dolor innecesario, injustificado y dañino⁽¹⁾.

La evidencia actual muestra que en la gran mayoría de los casos el dolor crónico emerge de un dolor inicialmente agudo que no fue tratado o fue tratado de manera adecuada (subtratado). Esto a través de un complejo, pero no totalmente comprendido proceso fisiopatológico que incluye cambios en el sistema nervioso central y periférico^(2,9,10).

La lógica sugiere que si el dolor crónico es una condición prevalente con una alta carga personal y social y que en la mayoría de los casos es el resultado de una exposición prolongada al dolor agudo, entonces gran parte de los esfuerzos debieran ser enfocados hacia tratar de manera adecuada el dolor agudo con el fin de prevenir su transformación en dolor crónico. Esta afirmación llega a ser aún más importante en situaciones donde el dolor es una consecuencia esperada de un acto médico.

DOLOR POSTOPERATORIO: UN EJEMPLO DE TRANSFORMACIÓN DE DOLOR AGUDO EN DOLOR CRÓNICO

En 1998 apareció la primera publicación que identificó al trauma y a la cirugía como factores de riesgo importantes para el establecimiento de dolor crónico⁽¹¹⁾. En este artículo, los autores reportaron que de 5.130 pacientes con dolor crónico, en 10 clínicas de dolor en el Reino Unido, aproximadamente el 40%, desarrolló problemas de dolor crónico con posterioridad a la cirugía o al trauma. En las últimas décadas se han realizado numerosas investigaciones destinadas a comprender los mecanismos e identificar

los factores de riesgo en el desarrollo del dolor crónico postoperatorio (DCPO)⁽¹²⁻¹⁴⁾. A pesar de este esfuerzo, la incidencia de dolor crónico postoperatorio continúa siendo bastante alta, llegando al 50% en algunas series⁽¹⁵⁾. Incluso casos de procedimientos relativamente simples, como cirugía de hernias⁽¹⁶⁾ o vasectomías⁽¹⁷⁾, poseen al DCPO como una complicación importante.

Como otros dolores crónicos, el DCPO comienza como un dolor agudo no tratado o inadecuadamente tratado. Los primeros reportes, que datan de la década del 60, mostraron que el dolor agudo postoperatorio moderado a severo era en aquella época extremadamente frecuente⁽¹⁸⁾. Desafortunadamente, los números actuales no son mejores que los de hace 40 años. Una encuesta reciente muestra que el dolor agudo continúa siendo muy prevalente en hasta 75% de los pacientes⁽¹⁹⁾. Otros estudios han descrito números similares y sorprendentemente reportan que más pacientes experimentan dolor después del alta médica que antes de la misma⁽²⁰⁾. Estos datos muestran que el manejo temprano adecuado del dolor en el contexto quirúrgico constituye un objetivo aún pendiente. En otras palabras, un número significativo de pacientes sufren de dolor agudo severo postoperatorio y, por tanto, se encuentran en riesgo de desarrollar DCPO.

Una explicación para este problema es que la mayoría de las estrategias actuales para prevenir el DCPO están llegando muy tarde. Usualmente el primer acercamiento objetivo al dolor del paciente ocurre inmediatamente después de la cirugía donde puede ser fácilmente evaluable. Durante la cirugía misma la evaluación de la nocicepción y/o analgesia está en buena medida basada en medidas indirectas como el movimiento, la taquicardia o los aumentos de la presión arterial⁽²¹⁻²³⁾. La observación clínica de estas variables se considera insuficiente y

no muy confiable^(22,23). Por ejemplo, estudios realizados con personal médico de Anestesia muestran que ninguno de los signos previamente mencionados son lo suficientemente específicos para monitorear adecuadamente el dolor intraoperatorio⁽²⁴⁾. Un problema significativo en relación a la inadecuada analgesia intraoperatoria es que los mecanismos que explican la transformación de dolor agudo en crónico comienzan a actuar rápidamente luego de la estimulación dolorosa/nociceptiva, como se ha mostrado tanto en modelos animales⁽²⁵⁾ como en estudios en seres humanos⁽²⁶⁾. Una aproximación lógica para la prevención del DCPO es la mantención de un nivel de analgesia adecuado previo a que estímulos intensos no tratados gatillen la transformación de dolor agudo a crónico⁽²⁷⁾. Sin embargo, el problema fundamental en la implementación de esta estrategia es que cuando el paciente se encuentra en estado de anestesia general, el médico carece de una herramienta objetiva que guíe su intervención analgésica. Es imperativo, por tanto, encontrar nuevos marcadores de dolor de manera de monitorear el nivel de analgesia del paciente durante la cirugía.

MONITOREO INTRAOPERATORIO DEL DOLOR Y LA NOCIOCEPCIÓN: EL PRIMER PASO DE LA BÚSQUEDA NO SE HA COMPLETADO AÚN

La anestesia general es una condición reversible inducida por fármacos que posee características conductuales y fisiológicas específicas –inconsciencia, amnesia, analgesia y acinesia– con una estabilidad concomitante de los sistemas autonómico, cardiovascular, respiratorio y termorregulador⁽²⁸⁾. A pesar de que al menos tres de estas características (inconsciencia, amnesia y analgesia) son el resultado directo de la intervención en el sistema nervioso central (SNC) por parte del anesthesiólogo, la monitorización instrumental del cerebro sólo ha podido realizarse desde hace algunas décadas⁽²⁹⁾. En años recientes, la

introducción de herramientas de monitorización basadas en electroencefalografía (EEG) ha jugado un rol fundamental en la evaluación de los diferentes estados del SNC inducidos por la anestesia⁽³⁰⁻³²⁾.

El monitoreo vía EEG de la consciencia y la amnesia durante la anestesia general ha logrado avances importantes dado, entre otras cosas, a que aquí es donde la mayoría de los esfuerzos se han concentrado. Hoy en día los instrumentos que monitorean la “profundidad anestésica” se utilizan en todo el mundo, ya que han probado ser confiables y constituyen una inmensa contribución a la seguridad de los pacientes. En el caso del monitoreo del dolor y la nocicepción, la tecnología se encuentra muchísimo menos desarrollada en parte debido a la menor destinación de recursos para la investigación, pero también debido a que los marcadores EEG utilizados hasta ahora han mostrado ser malas medidas de la percepción del dolor⁽³³⁾.

Los monitores intraoperatorios actuales de nocicepción están basados principalmente en mediciones sobre el sistema nervioso autónomo (SNA) o en la respuesta de circuitos neurales reflejos a estimulación dolorosa^(22,23). El principal problema de estos indicadores es que se desconoce su relación con el dolor real percibido por el sujeto, ya que esta causalidad ha sido estudiada muy escasamente. Otro problema que enfrentan estos indicadores es la potencial interferencia creada por procesos no nociceptivos. Estímulos como la hipovolemia, la acidosis o la hipercapnia, todos los cuales son frecuentes en ambientes intraoperatorios, pueden influir en la respuesta de circuitos reflejos y en la actividad del SNA sin estar necesariamente asociados con nocicepción. Finalmente, la interpretación de estos indicadores se ve adicionalmente dificultada en pacientes a los que se les administran fármacos dirigidos al SNA, como los beta bloqueadores⁽²²⁾.

Los monitores de nocicepción derivados del EEG que hoy en día se encuentran disponibles de forma comercial son derivados o subproductos de aparatos originalmente diseñados para monitorear conciencia y amnesia, no nocicepción como tal y, en consecuencia, su desempeño dista mucho de lo óptimo⁽³⁴⁾.

MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DE DOLOR: MÁS DE POTENCIALES RELACIONADOS CON EVENTOS

El estudio de las características del EEG asociados con el dolor en el ser humano sigue dominado en gran parte por el análisis de los potenciales relacionados a eventos (en inglés *event-related potentials* o ERPs). Los ERPs son voltajes minúsculos generados en diversas estructuras del cerebro en respuesta a eventos o estímulos específicos normalmente entregados por el experimentador⁽³⁵⁾. Son cambios con un perfil temporal preciso asociados a eventos sensoriales, motores o cognitivos. Los ERPs proporcionan un enfoque seguro y no invasivo para estudiar los correlatos electrofisiológicos de los procesos mentales. Típicamente se obtienen promediando varias repeticiones de un estímulo dado. Las formas de las ondas resultantes consisten en una secuencia de deflexiones e inflexiones que se describen en términos de su polaridad (positiva o negativa), amplitud y latencia⁽³⁶⁾.

Los ERPs son susceptibles de ser obtenidos por una variedad de estímulos dolorosos/nociceptivos. Dentro de los más descritos se encuentran: mediante láser aplicado a la piel (*laser-evoked potentials* o LEP)⁽³⁷⁾, temperatura aplicada a la piel (*contact heat evoked potentials* o CHEPs)⁽³⁸⁾, estimulación eléctrica transcutánea⁽³⁹⁾ y estimulación mecánica⁽⁴⁰⁾. El hallazgo más constante para los diferentes ERPs (LEP, CHEPs, etc.) es el aumento de su amplitud, por lo general, en electrodos

centrales (Cz), cuando los sujetos están expuestos a los estímulos dolorosos. Este incremento en la amplitud se correlaciona positivamente con la intensidad del estímulo y percepción dolor⁽³⁷⁾.

El principal problema con los ERP es que reflejan el dolor percibido sólo bajo ciertas circunstancias dependientes del protocolo de estimulación que se está usando^(41,42). La evidencia reciente indica que los ERP -especialmente LEPs- pueden reflejar procesos cerebrales dependientes del estímulo, pero que son en gran medida inespecíficos para nocicepción. De hecho, respuestas similares pueden ser provocadas por estímulos sensoriales nociceptivos que nunca son percibidos como dolorosos, siempre que sean salientes^(43,44). Además esta correlación entre la intensidad del dolor percibido y la magnitud de ERPs puede verse afectada por variables experimentales, tales como la repetición del estímulo a un intervalo corto y constante^(45,46).

Así pues, si los sustitutos tradicionales de dolor tienen inconsistencias, ¿qué otros rasgos o características dentro de EEG pueden asociarse al fenómeno de percepción del dolor?

LAS OSCILACIONES EN BANDA GAMMA POSEEN CARACTERÍSTICAS QUE LO PERFILAN COMO UN CONFIABLE MARCADOR EEG DE DOLOR

En el cerebro la percepción del dolor está representada por una extensa red de áreas de la corteza. Varios estudios han revelado que los estímulos dolorosos producen diferentes respuestas dentro de esta red. Algunos experimentos mostraron oscilaciones inducidas por el dolor en frecuencias inferiores a 10 Hz^(41,47). Otros estudios registraron supresiones relacionadas con el dolor de la actividad oscilatoria neuronal en banda alfa (8-12 Hz) y beta (8-30 Hz)^(48,49). La banda gamma (30-100 Hz) ha cobrado especial interés en los últimos años ya

que trabajos en diversos sistemas han mostrado que esta actividad oscilatoria de alta frecuencia actúa como un mecanismo de integración temporal o de “unión” de las características sobresalientes del estímulo entre las diversas cortezas que codifican para atributos particulares^(50,51). En estudios de dolor se han observado aumentos transitorios en el poder gamma en electrodos centrales en corteza somatosensorial primaria en respuesta estímulos dolorosos tanto eléctricos⁽⁵²⁾ como lumínicos (láser)⁽⁵³⁾. Es importante destacar que estos trabajos han concluido que esta actividad corresponde a un correlato electroencefalográfico de percepción de dolor⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Por ejemplo, Gross *et al*⁽⁵³⁾ informaron que para los estímulos de la misma intensidad, alrededor de umbral de dolor, la amplitud inducida gamma fue mayor cuando los participantes calificaron el estímulo como doloroso en comparación con cuando fue clasificado como no doloroso. En otro estudio, Zhang *et al* encontraron que las oscilaciones en banda gamma (OBG) inducidas en electrodos centrales predijeron la intensidad del dolor subjetiva independientemente de la saliencia del estímulo⁽⁵⁵⁾. El estudio de Zhang es de particular interés porque comparó la actividad evocada (ERPs) con OBG para llegar a la conclusión de que sólo estas últimas son un hallazgo constante asociado a la percepción del dolor. Hallazgos similares han sido reproducidos en otros paradigmas de estimulación dolorosa, lo que lleva a señalar que las OBG parecen ser una característica o rasgo electroencefalográfico que no sólo da cuenta de la presencia de dolor, sino que también permite estimar la intensidad de este. De confirmarse esta hipótesis podría en un futuro cercano contarse con una herramienta valiosísima a la hora de evaluar dolor en situaciones en que el relato del afectado es inasequible como ocurre durante la anestesia general.

LOS DESAFÍOS QUE LAS OSCILACIONES EN BANDA GAMMA TIENEN POR DELANTE

Como se mencionó, las OBG representan un rasgo electroencefalográfico promisorio en el campo de la algilogía; sin embargo, aún restan una serie de demostraciones para poder ser utilizados como un marcador fidedigno de nocicepción/dolor y, por lo tanto, estudiar su aplicabilidad en la clínica como monitor intraoperatorio de dicha percepción^(53,55,56).

Desde nuestra perspectiva hay al menos tres vacíos fundamentales que aún deben ser llenados. El primero dice relación con estudiar la correspondencia entre la actividad gamma y dolor en situaciones que asemejen de mejor manera la noxa quirúrgica. Hasta el momento la mayoría de los reportes han utilizado técnicas de estimulación poco homologables a lo que ocurre en pabellón como son el láser, el CHEPs o la estimulación eléctrica transcutánea⁽⁵⁵⁾. El otro componente absolutamente diferente es la temporalidad: los trabajos experimentales utilizan generalmente trenes de estímulos breves y de intensidad constante; la cirugía por el contrario es más bien un acto continuo e irregular en su intensidad. El segundo objetivo a lograr por las OBG es el de demostrar ser también un marcador de analgesia. Un monitor debe ser capaz no sólo de reportar la aparición o presencia de un fenómeno, sino también la modificación que este sufre luego de una intervención. Si bien existen ciertos reportes que muestran una covarianza entre el poder en gamma y el nivel de alivio del dolor reportado, estos trabajos han sido enfocados principalmente al efecto placebo y no han utilizado intervenciones farmacológicas para el alivio del dolor^(57,58). Dado que en la medicina actual las principales herramientas en la analgesia son los fármacos, es necesario poner a prueba las OBG en el contexto de uso de drogas para alivio del dolor. Finalmente, y

de manera muy particular en el ámbito intraoperatorio, es ineludible evaluar el efecto de los otros medicamentos utilizados durante la anestesia general, ya que muchos de ellos actúan sobre el SNC. Los hipnóticos, tanto endovenosos como gaseosos, alteran la actividad cortical de manera profunda⁽⁵⁹⁾. Dado que la mayoría ejerce un potente efecto inhibitorio, es probable que la actividad asociada a dolor, OBG, quede enmascarada o definitivamente abolida por la acción de estos fármacos⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSIONES

A pesar de lo nuclear que es el adecuado tratamiento del dolor en Medicina, este sigue siendo hoy un objetivo truncado. Si bien el dolor posee innumerables causas, uno de los escenarios donde la incorrecta analgesia es menos injustificable, es en aquellas situaciones en que el dolor es una consecuencia predecible de un acto médico. La cirugía y el dolor asociado a ella siguen siendo un problema de salud pública muy importante. Dado su fisiopatología, la adecuada monitorización del dolor/nocicepción intraoperatoria puede aliviar no sólo el dolor agudo postoperatorio, sino que disminuir la transformación de este en dolor crónico. La monitorización de la nocicepción intraoperatoria no presenta el nivel de avance que otros aspectos

de la anestesia general como son la amnesia e inconciencia. La actividad electroencefalográfica es una poderosa herramienta en el estudio de los distintos estados y procesos cerebrales. Su utilización en la monitorización del dolor sigue siendo limitada dado el uso predominante de técnicas clásicas como los ERPs. Trabajos recientes muestran que las OBG se relacionan de manera directa con el nivel de dolor reportado en diferentes modalidades de estimulación. Estos hallazgos sitúan a las OBG como un novedoso correlato electroencefalográfico de dolor y, por ende, como un potencial monitor de dolor intraoperatorio. Son necesarios aún resultados categóricos en aspectos fundamentales de un adecuado marcador de dolor/nocicepción. Si las OBG logran transformarse en un adecuado correlato de dolor y permiten la construcción de monitores de dolor/nocicepción intraoperatorios, se contará con una poderosa herramienta con el potencial de mejorar la analgesia intraoperatoria. Esto de por sí podría transformar la práctica anestésica y quirúrgica, logrando un adecuado manejo del dolor perioperatorio y disminuyendo el dolor crónico asociado a cirugía.

Finalmente es necesario recordar que la eventual aparición de un monitor de dolor podría plantear desafíos éticos que deben ser abordados y discutidos por toda la comunidad.

REFERENCIAS

1. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg* 2007;105:205–21.
2. Voscopoulos C, Voscopoulos C, Lema M, Lema M. When does acute pain become chronic? *Brit J Anaesth* 2010;105 Suppl 1(Supplement 1):i69–85.
3. Walters ET. Injury-related behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia, and analgesia. *Int Rev Neurobiol* 1994;36:325–427.
4. Lora E. Health perceptions in Latin America. *Health Policy Plan* 2012;27:555–69.
5. Steptoe A, Deaton A, Stone AA. Subjective wellbeing, health, and ageing. *Lancet* 2015;385:640–8.
6. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M *et al*. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
7. Richard DJGP, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain* 2012;13:715–24.
8. Miranda JP, Quezada P, Caballero P, Jiménez L. Revisión sistemática: Epidemiología del dolor crónico no oncológico en Chile. *Revista El Dolor* 2013;59:10-7.
9. Brennan TJ. Acute Pain: pathophysiology and clinical implications. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*. LWW 2010;38:8–15.
10. Zhang X. Mechanisms of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:11845–6.
11. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998;76:167–71.
12. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25.
13. Ribera H, Esteve N, Garrido JP. La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico: ¿qué sabemos? *Revista Sociedad Española del Dolor* 2012;19:197–208.
14. Reuben SS. Chronic pain after surgery: what can we do to prevent it. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:5–13.
15. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Brit J Anaesth* 2008;101:77–86.
16. Jenkins JT, O'Dwyer PJ. Inguinal hernias. *BMJ* 2008;336:269–72.
17. Lamacraft G. The link between acute postoperative pain and chronic pain syndromes. *Afr J Anaesth Analg* 2012;18(1).
18. Loan WB, Morrison JD. The incidence and severity of postoperative pain. *Brit J Anaesth* 1967;39:695–8.
19. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014;30:149–60.
20. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan ATJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534–40.
21. Stomberg MW, Sjöström B, Haljamäe H. Assessing pain responses during general anesthesia. *AANA J* 2001;69:218–22.
22. Gruenewald M, Iliès C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Cl Anesth* 2013;27:235–47.

23. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Cl Anesth* 2006;20:161–80.
24. Stomberg MW, Sjöström B, Haljamäe H. Routine intra-operative assessment of pain and/or depth of anaesthesia by nurse anaesthetists in clinical practice. *J Clin Nurs* 2001;10:429–36.
25. Drdla-Schutting R, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkuhler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science* 2012;335:235–8.
26. Klein T, Magerl W, Treede RD. Perceptual correlate of nociceptive long-term potentiation (LTP) in humans shares the time course of early-LTP. *J Neurophysiol* 2006;96:3551–5.
27. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clinics N Am* 2005;23:21–36.
28. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010;363:2638–50.
29. Marchant N, Sanders R, Sleight J, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-A, Brichant JF *et al.* How electroencephalography serves the anesthesiologist. *Clinical EEG and Neuroscience*. SAGE Publications 2014;45:22–32.
30. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KFK *et al.* Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:E1142–51.
31. Ellerkmann RK, Soehle M, Kreuer S. Brain monitoring revisited: what is it all about? *Best Pract Res Cl Anesth* 2013;27:225–33.
32. Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D, Avidan MS. Monitoring the brain: processed electroencephalogram and peri-operative outcomes. *Anaesthesia* 2014;69:899–910.
33. Mashour GA. Neurophysiology and intraoperative nociception: new potentials? *Anesthesiology* 2013;118:239–40.
34. Szentl JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press 2015;114:640–5.
35. Blackwood DH, Muir WJ. Cognitive brain potentials and their application. *Brit J Psychiatry* 1990;9:96-101.
36. Luck SJ. an introduction to the event-related potential technique. *Psychonomic Bulletin & Review* 2014;20:296-301.
37. Treede R-D, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:303–14.
38. Hansen TM, Graversen C, Frøkjær JB, Olesen AE, Valeriani M, Drewes AM. Single-sweep spectral analysis of contact heat evoked potentials: a novel approach to identify altered cortical processing after morphine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:926–36.
39. Christmann C, Ruf M, Braus DF, Flor H. Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging of primary and secondary somatosensory cortex in humans after electrical stimulation. *Neurosci Lett* 2002;333:69–73.
40. Iannetti GD, Baumgartner U, Tracey I, Treede RD, Magerl W. Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. *J Neurophysiol* 2013;110:1107–16.

41. Garcia-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003;33:279–92.
42. Mouraux A, De Paepe AL, Marot E, Plaghki L, Iannetti GD, Legrain V. Unmasking the obligatory components of nociceptive event-related brain potentials. *J Neurophysiol* 2013;110:2312–24.
43. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 2011;93:111–24.
44. Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 2009;101:3258–69.
45. Iannetti GD, Hughes NP, Lee MC, Mouraux A. Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol* 2008;100:815–28.
46. Ronga I, Valentini E, Mouraux A, Iannetti GD. Novelty is not enough: laser-evoked potentials are determined by stimulus saliency, not absolute novelty. *J Neurophysiol* 2013;109:692–701.
47. Lorenz J, Garcia-Larrea L. Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:293–301.
48. Mouraux A, Guerit JM, Plaghki L. Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO₂ laser skin stimulations may reflect central interactions between A δ - and C-fibre afferent volleys. *Clin Neurophysiol* 2003;114:710–22.
49. Ploner M. Pain Suppresses Spontaneous Brain Rhythms. *Cereb Cortex* 2005;16:537–40.
50. Engel AK, Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* 2001;5:16–25.
51. Rodriguez E, George N, Lachaux JP, Martinerie J, Renault B, Varela FJ. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 1999;397:430–3.
52. Hauck M, Lorenz J, Engel AK. Attention to painful stimulation enhances-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *J Neurosci* 2007;27:9270–7.
53. Gross J, Schnitzler A, Timmermann L, Ploner M. Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *Plos Biol* 2007;5:e133.
54. Schulz E, Tiemann L, Witkovsky V, Schmidt P, Ploner M. Gamma oscillations are involved in the sensorimotor transformation of pain. *J Neurophysiol* 2012;108:1025–31.
55. Zhang ZG, Hu L, Hung YS, Mouraux A, Iannetti GD. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *J Neuroscience* 2012;32:7429–38.
56. Schulz E, May ES, Postorino M, Tiemann L, Nickel MM, Witkovsky V, *et al.* Prefrontal Gamma Oscillations Encode Tonic Pain in Humans. *Cereb Cortex* 2015:bhv043.
57. De Pascalis V, Cacace I, Massicolle F. Perception and modulation of pain in waking and hypnosis: functional significance of phase-ordered gamma oscillations. *Pain* 2004;112:27–36.
58. De Pascalis V, Cacace I. Pain perception, obstructive imagery and phase-ordered gamma oscillations. *Int J Psychophysiol* 2005;56:157–69.

59. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:601–28.
60. Purdon PL, Pierce ET, Bonmassar G, Walsh J, Harrell PG, Kwo J *et al.* Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging of general anesthesia. *Ann Ny Acad Sci* 2009;1157:61–70.

CORRESPONDENCIA

Dr. José Ignacio Egaña Tomic PhD
Departamento de Anestesiología y Reanimación
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2 2978 8221
E-mail: jiegana@neuro.med.uchile.cl

