

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA
INVESTIGACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

TESIS DOCTORAL

**ESTIMACIÓN Y VALIDACIÓN
DEL UMBRAL DE DILATACIÓN PUPILAR PARA LA DETECCIÓN
DEL DOLOR EN PACIENTES CRÍTICOS SEDADOS
Y CON VENTILACIÓN MECÁNICA**

**Yolanda López de Audicana Jiménez de Aberásturi
Vitoria 2020**

Directoras de tesis:

Dra. ANA VALLEJO DE LA CUEVA

Dra. NAIARA PARRAZA DIEZ

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ALAVA

Tutor de tesis:

D. AGUSTIN MARTINEZ IBARGÜEN

UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que me han acompañado durante este largo camino y han contribuido a que este proyecto haya podido convertirse en una realidad.

En primer lugar, agradecer de manera especial a Ana y Naiara el apoyo incondicional que me han otorgado. Gracias por acompañarme, gracias por confiar en mí, gracias por poner a mi disposición vuestra energía en momentos en los que casi caedáis de ella, mil gracias a las dos por ayudarme a avanzar en los momentos complicados por los que hemos tenido que atravesar a lo largo de estos cuatro años.

Gracias al Hospital Universitario de Alava por la buena acogida del proyecto, por el interés mostrado tanto por parte de los equipos de las Unidades de Cuidados Intensivos, como por la ayuda y apoyo que me ha otorgado la Unidad de Investigación de Osakidetza en Alava durante todo el proyecto.

Gracias a la Dirección de la Escuela Universitaria de Enfermería de Vitoria-Gasteiz, y compañeros por haber estado siempre pendiente de mí, mostrándome su apoyo y ofreciéndome su ayuda.

Agradecer a mi familia y amigos por la energía que me han aportado, respetar mis tiempos y permanecer junto a mí durante esta difícil pero fascinante aventura. Gracias por estar siempre ahí.

Presentar mi gratitud a Juan Carlos Herrero, responsable de la comercialización del pupilómetro Algyscan de la casa comercial de dispositivos hospitalarios Prhoinsa, por el apoyo y cesión de los dispositivos con los que se ha podido llevar a cabo esta primera fase del proyecto.

Finalmente, gracias de corazón a todos los pacientes que participaron en el estudio y a sus familias, quienes confiaron en nosotros y nos ofrecieron su inestimable colaboración, motor real de todo este proyecto, permitiéndonos avanzar en el proceso de mejora de la calidad asistencial continua en el cuidado del paciente crítico en el que desarrollamos nuestro trabajo.

Gracias, gracias, mil gracias a todos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	31
1.1. Definición del dolor	31
1.2. Dolor como reto de la atención sanitaria	34
1.3. Dolor en el paciente crítico	34
1.3.1. Factores desencadenantes de dolor	35
1.3.2. Consecuencias de un abordaje inadecuado del dolor en los pacientes	36
1.3.3. Dolor, miedo y ansiedad en UCI	37
1.4. El abordaje del dolor, agitación y delirium en el paciente crítico	38
1.5. Enfermería y el dolor en el paciente crítico	40
1.6. Valoración del dolor en el paciente crítico	41
1.7. Herramientas de valoración de dolor en el paciente no comunicativo	44
1.7.1. Behavioral Pain Scale (BPS)	44
1.7.2. Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)	45
1.7.3. Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID)	46
1.8. Impacto del uso de escalas conductuales en la valoración del dolor en el paciente crítico	47
1.8.1. Aumento del número valoraciones y estandarización del lenguaje	47
1.8.2. Mejora en el manejo del dolor y prevención de situaciones adversas	48
1.8.3. Importancia de la implicación del equipo multidisciplinar en los protocolos de monitorización del dolor	50
1.9. Limitaciones en el uso clínico de las escalas conductuales	50
1.9.1. Variabilidad tanto en las respuestas conductuales frente al dolor como en su categorización según escalas	51
1.9.2. Limitaciones en el uso de las escalas en grupos especiales de pacientes	53
1.9.3. Diferentes maneras de dimensionar el dolor	54
1.10. Nuevos sistemas de monitorización	55
1.10.1. Dispositivos para la detección del dolor en el paciente quirúrgico	57
1.10.2. Dispositivos para la detección del dolor en el paciente crítico	58
1.11. Pupilometría por infrarrojos	60
1.11.1. Fisiología pupilar: Sistema nervioso autónomo	61

1.11.2.	PDR y el paciente anestesiado	63
1.11.3.	PDR y el proceso de nocicepción	63
1.11.4.	PDR y nivel de analgesia	65
1.11.5.	PDR, fármacos y disfunciones fisiopatológicas	67
1.11.6.	PDR y video pupilometría.....	69
2.	JUSTIFICACIÓN	75
3.	HIPÓTESIS	79
4.	OBJETIVOS	83
4.1.	Objetivos Generales	83
4.2.	Objetivos Específicos	83
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	87
5.1.	Diseño.....	87
5.2.	Población a estudio	87
5.3.	Criterio de inclusión	87
5.4.	Criterios de exclusión	88
5.5.	Criterios de retirada	89
5.6.	Tamaño muestral.....	89
5.7.	Intervención	89
5.7.1.	Variables principales de resultado	90
5.7.2.	Variables secundarias.....	90
5.7.3.	Covariables	92
5.8.	Instrumentos de medida	94
5.9.	Recogida de datos.....	94
5.9.1.	Fase de formación	94
5.9.2.	Fase de reclutamiento y recogida de datos	95
5.9.3.	Protocolo de seguridad durante aspirado traqueal.....	98
5.10.	Análisis estadístico	99
6.	ASPECTOS ÉTICOS	105
7.	RESULTADOS.....	109
7.1.	Estadística descriptiva de la muestra	110

7.2.	Descripción del comportamiento de la escala BPS, escala ESCID y pupilometría, como herramientas para detectar dolor ante los diferentes estímulos	112
7.2.1.	Descripción del comportamiento de la BPS, ESCID y PDR ante los estímulos nociceptivos	112
7.2.2.	Comparación del comportamiento de la escala BPS, ESCID y pupilometría, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos.....	115
7.3.	Análisis del rendimiento diagnóstico global de la PDR frente a la BPS.....	120
7.4.	Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las escalas conductuales, BPS y ESCID, y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos.....	123
7.4.1.	Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y ESCID para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos.....	123
7.4.2.	Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos.....	124
7.4.3.	Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala ESCID y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos.....	125
7.5.	Análisis del efecto de otros factores relacionados con el dolor sobre los instrumentos BPS y Pupilometría.....	126
7.5.1.	Comportamiento de la respuesta BPS y PDR según BIS	126
7.5.2.	Comportamiento de la respuesta BPS y PDR según edad	127
7.5.3.	Comportamiento de la respuesta BPS y PDR según APACHE II	128
7.6.	Análisis del rendimiento diagnóstico de los estímulos eléctricos calibrados	129
7.7.	Descripción de las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS ante los diferentes estímulos	131
7.7.1.	Descripción de las variaciones de los indicadores fisiológicos frente a los estímulos	131
7.7.2.	Descripción de las variaciones del BIS, EMG y RASS frente a los estímulos	132
7.7.3.	Comparar el comportamiento los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos.....	133
7.7.4.	Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las variaciones de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS con la escala BPS y PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los estímulos.....	135
7.8.	Comparación descriptiva resumen de las variaciones registradas de todas las herramientas de medición indirecta de dolor (PDR, BPS, ESCID, indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS) ante los estímulos.....	139

8. DISCUSIÓN.....	183
8.1. Presentación de las bases del proyecto y justificación ética de la viabilidad del diseño ..	184
8.2. Descripción del comportamiento de la escala BPS, escala ESCID y pupilometría, como herramientas para detectar dolor ante los diferentes estímulos	187
8.2.1. Descripción del comportamiento de la BPS, ESCID y PDR a los estímulos nociceptivos	187
8.2.2. Comparación del comportamiento de la escala BPS, ESCID y pupilometría, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos.....	195
8.3. Análisis del rendimiento diagnóstico global de la PDR frente a la BPS	199
8.4. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las escalas conductuales, BPS y ESCID, y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos	202
8.4.1. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y ESCID para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos	202
8.4.2. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos	202
8.4.3. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala ESCID y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos	203
8.5. Análisis del efecto de otros factores relacionados con el dolor sobre los instrumentos BPS y pupilometría	204
8.5.1. Comportamiento de la respuesta de la BPS y PDR según BIS	204
8.5.2. Comportamiento de la respuesta de la BPS y PDR según edad	206
8.5.3. Comportamiento de la respuesta de la BPS y PDR según APACHE II	207
8.6. Identificación del estímulo eléctrico de menor intensidad con mejores propiedades diagnósticas para predecir la necesidad de pre-analgia frente a las estimulaciones ...	209
8.7. Análisis de las variaciones de los Indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS frente a los diferentes estímulos.....	212
8.7.1. Descripción de las variaciones de los indicadores fisiológicos frente a los estímulos	213
8.7.2. Descripción de las variaciones del BIS, EMG y RASS frente a los estímulos	216
8.7.3. Comparación del comportamiento de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos	219
8.7.4. Análisis del grado de acuerdo entre las variaciones de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS con la escala BPS y PDR para clasificar dolor/no dolor ante los diferentes estímulos	223

8.8. Reflexión final de las aportaciones de esta tesis en relación a las contribuciones potenciales que aportaría la utilización de la pupilometría en el paciente crítico no comunicativo.....	228
9. LIMITACIONES.....	235
10.CONCLUSIONES	241
11.BIBLIOGRAFÍA	245
12.ANEXOS	259
12.1. Anexo I. Escala conductual de dolor BPS.....	259
12.2. Anexo II. Escala conductual de dolor CPOT	261
12.3. Anexo III. Escala conductual de dolor ESCID	263
12.4. Anexo IV. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	265
12.5. Anexo V. Escala de coma GLASGOW.....	267
12.6. Anexo VI. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)	269
12.7. Anexo VII. Monitorización del índice Biespectral BIS®	271
12.8. Anexo VIII. Pupilómetro Neurolight Algiscan®.....	273
12.9. Anexo IX. Poster explicativo del proyecto	277
12.10.Anexo X. Consentimiento informado	279
12.11.Anexo XI. Hoja de registro de datos.....	283

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del modelo de comunicación del dolor.	33
Figura 2. Pantalla de resultados del pupilómetro Neurolight AlgiScan®.....	70
Figura 3. Esquema del protocolo experimental.....	98
Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes reclutados en el estudio	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de la muestra I.....	140
Tabla 2. Características demográficas de la muestra II.....	140
Tabla 3. Fármacos analgésicos en perfusión durante las mediciones y las 24 horas previas al protocolo.....	140
Tabla 4. Fármacos sedantes en perfusión durante las mediciones y las 24 horas previas al protocolo.....	141
Tabla 5. Fármacos inotrópicos en perfusión durante las mediciones y las 24 horas previas al protocolo.....	141
Tabla 6. Medias y medianas de la escala BPS obtenidas ante los diferentes estímulos	142
Tabla 7. Medias y medianas de la escala ESCID obtenidas ante los diferentes estímulos	142
Tabla 8. Medias y medianas de la PDR obtenidas ante los diferentes estímulos	143
Tabla 9. Clasificación de las mediciones en los grupos de dolor/no dolor según las escalas BPS y ESCID.....	143
Tabla 10. Comparación de medias y medianas de PDR en los grupos $BPS \geq 4 / BPS < 4$, y estímulo.....	144
Tabla 11. Comparación de medias y medianas de PDR en los grupos $ESCID < 1 / ESCID \geq 1$, intensidad de dolor y estímulo.....	145
Tabla 12. Área bajo la curva de dolor obtenida a través de la totalidad de las PDR realizadas	146
Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de los diferentes umbrales de dolor según PDR.....	147
Tabla 14. Grado de acuerdo, acuerdos y desacuerdos en los grupos dolor/ no dolor según BPS y ESCID.....	148
Tabla 15. Grado de acuerdo, acuerdos y desacuerdos en los grupos dolor/ no dolor según BPS y PDR.....	149
Tabla 16. Grado de acuerdo, acuerdos y desacuerdos en los grupos dolor/ no dolor según ESCID y PDR	150
Tabla 17. Porcentaje de mediciones de $BPS < 4 / BPS \geq 4$ en los grupos $BIS \leq 40 / BIS 40 - 60 / BIS > 60$	151
Tabla 18. Porcentaje de mediciones de $BPS < 4 / BPS \geq 4$ en los grupos $BIS \leq 40 / BIS > 40$	151
Tabla 19. Medias y medianas de PDR en los grupos $BIS \leq 40 / BIS 40 - 60 / BIS > 60$	151
Tabla 20. Medias y medianas de PDR en los grupos $BIS \leq 40 / BIS > 40$	151
Tabla 21. Porcentajes de mediciones de $PDR \leq 11,5 / PDR > 11,5$ en los grupos $BIS \leq 40 / BIS > 40$	152

Tabla 22. Porcentajes de mediciones de BPS<4/BPS≥4 en los grupos según edad	152
Tabla 23. Medias y medianas de PDR según edad	152
Tabla 24. Porcentaje de mediciones de PDR≤11,5/PDR>11,5 en los grupos según edad	152
Tabla 25. Porcentaje de mediciones de BPS<4/BPS≥4 en los grupos según APACHE II	153
Tabla 26. Medias y medianas de la PDR según APACHE II	153
Tabla 27. Porcentajes de mediciones de PDR≤11,5/PDR>11,5 en los grupos según APACHE II	153
Tabla 28. Estudio multivariante de la respuesta al dolor. Variable dependiente BPS, variable independiente PDR, covariables BIS y APACHE II	154
Tabla 29. Estudio multivariante de la respuesta al dolor. Variable dependiente BPS, variable independiente PDR categorizada, covariables BIS y APACHE II. PDR: 11,5%	154
Tabla 30. Estudio de pruebas diagnósticas de cada uno de los estímulos eléctricos calibrados .	155
Tabla 31. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS globales pre y post estímulos	156
Tabla 32. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo ND	157
Tabla 33. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 10mA.....	158
Tabla 34. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 20mA.....	159
Tabla 35. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 30mA.....	160
Tabla 36. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 40mA.....	161
Tabla 37. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de AET	162
Tabla 38. Medianas de las variaciones pre-post de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS ante los diferentes estímulos.....	163
Tabla 39. Medias y medianas de las variaciones PRE-POST de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulo en pacientes con BPS≥4	164
Tabla 40. Medias y medianas de las variaciones PRE-POST de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulo en pacientes con BPS<4	165
Tabla 41. Pacientes con acuerdo total dolor/ no dolor entre la BPS y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	166

Tabla 42. Pacientes con desacuerdo $BPS \geq 4$ y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG, y RASS por estímulos	167
Tabla 43. Pacientes con desacuerdo $BPS < 4$ y los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	168
Tabla 44. Índice Kappa para los grupos $BPS < 4$ y $BPS \geq 4$, y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	169
Tabla 45. Pacientes con acuerdo total dolor/ no dolor entre la PDR, y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	170
Tabla 46. Pacientes con desacuerdo $PDR \geq 11,5\%$ y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	171
Tabla 47. Pacientes con desacuerdo $PDR < 11,5\%$ y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	172
Tabla 48. Índice Kappa entre los grupos $PDR < 11,5\%$ / $PDR \geq 11,5\%$ y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos	173

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con dolor según BPS y estímulo nociceptivo	174
Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con dolor según ESCID y estímulo nociceptivo.....	174
Gráfico 3. Medianas de PDR ante los estímulos nociceptivos.....	175
Gráfico 4. PDR según estímulos de forma individualizada	175
Gráfico 5. Mediciones individuales totales de PDR frente a las puntuaciones de la escala BPS .	176
Gráfico 6. Mediciones individuales de BPS y PDR por estímulo	177
Gráfico 7. Área bajo la curva indicativa de dolor según PDR	178
Gráfico 8. Porcentaje de acuerdo entre las mediciones de BPS y ESCID ante los estímulos nociceptivos	178
Gráfico 9. Variación de las medianas de escalas conductuales y PDR frente a los estímulos nociceptivos	179
Gráfico 10. Variación de las medianas de todas las herramientas de medición indirecta de dolor frente a los estímulos nociceptivos	179
Gráfico 11. Variación de las medianas de la PDR, e Indicadores fisiológicos frente a los estímulos nociceptivos	180
Gráfico 12. Variación de las medianas de la PDR, y BIS, EMG y RASS frente a los estímulos nociceptivos	180

GLOSARIO DE SIGLAS

AACN	American Association of Critical-Care Nurses
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASPMN	American Society for Pain Management Nursing
BIS	Índice Biespectral
BPS	Behavioural Pain Scale
CPOT	Critical-Care Pain Observation Tool
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma frontal
ESCID	Escala de Conductas Indicadoras de Dolor
GCS	Glasgow Coma Score
IASP	International Association for the Study of Pain
NRS	Numeric Rating Scale (Escala de clasificación numérica)
PDR	Pupillary dilatation reflex
PLR	Pupillary light reflex
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAS	Sedation Agitation Scale
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SEEIUC	Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias
TOF	Train of Four
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VAS	Analogical Visual Scale (Escala visual analógica)
VRS	Verbal Rating Scale (Escala de evaluación verbal)

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La gestión del dolor es una de las preocupaciones prioritarias en el ámbito sanitario y en especial en las unidades de cuidados intensivos. El dolor es un síntoma desagradable de características muy específicas en cada persona, frecuente en nuestros pacientes, que varía en función de la situación clínica de éstos y que precisa de una atención profesional inmediata.

1.1. Definición del dolor

El concepto de dolor ha ido evolucionando mucho a lo largo de los años. Atendiendo a la definición universal de dolor formulada por la Asociación Internacional para el Estudio de Dolor (IASP) en el año 1979 (1), “el dolor es una experiencia subjetiva, sensorial y emocional desagradable, con daño tisular actual o potencial y/o descrita en términos de dicho daño”. En la actualidad el dolor se concibe como una experiencia compleja y multidimensional en la que participan factores biológicos, psicológicos y socioculturales. Es una experiencia con un componente sensorial (perceptivo, discriminatorio), emocional (afectivo-motivacional), cognitivo (evaluativo) y conductual, sobre la que influyen factores como la edad del paciente, el estado cognitivo, la situación emocional, la cultura, y las experiencias de dolor vividas, los cuales, a su vez, condicionan la forma de percibirla y afrontarla, y la convierten en una experiencia diferente e individual para cada uno de los pacientes (2,3).

Sin embargo los conocimientos en torno al dolor de los que se disponen a día de hoy son limitados, y además están en constante evolución (4). Tanto los mecanismos neurológicos como los psicológicos que interfieren en la percepción del dolor son muy complejos.

Desde un punto de vista neurofisiológico, el dolor agudo es un mecanismo fisiológico de alarma y protección. El dolor es un síntoma originado por un estímulo percibido como nocivo, y se produce de forma secundaria a un proceso neuronal llamado nocicepción, en el que participa tanto el sistema nervioso periférico como el sistema nervioso central. Dicho estímulo, tras superar el umbral de percepción propio de cada paciente, activa los receptores específicos del dolor, situados

principalmente en la piel, músculos y órganos internos del paciente, llamados nociceptores. Tras la percepción, el estímulo nociceptivo es transmitido a través de las vías aferentes primarias hasta las neuronas de segundo orden situadas en la asta dorsal de la médula donde es procesado y modulado, pudiendo llegar a ser inhibido. A continuación, éste es conducido hasta estructuras subcorticales como el tálamo, el sistema reticular (encargado de la respuesta motora involuntaria y respuesta autónoma) y el sistema límbico (responsable de la respuesta emocional), a través de las vías ascendentes espinoencefálicas, para finalmente, ascender hasta áreas somatosensoriales de la corteza cerebral, donde se produce la percepción cognitiva de la localización e intensidad del dolor, su memoria y la futura sensibilización central frente a éste. Es decir, el proceso nociceptivo del dolor se inicia con una transducción del estímulo nociceptivo percibido por los nociceptores, en una señal eléctrica y/o potencial de acción, que se transmite desde terminaciones nerviosas periféricas, a través de la médula y tálamo hasta la corteza cerebral, y que es modulado y/o regulado por neuronas de vías intermedias medulares y vías neuronales descendentes, en función de las características neurofisiológicas inherentes a cada persona. La sensación de dolor se produce en función tanto de la excitación como de la respuesta inhibitoria producida por el estímulo, de tal forma que sólo aparecerá dolor, en aquellas situaciones en las que se hayan producido un exceso de estimulación nociceptiva (2-6).

Según el modelo ABC de comunicación del dolor, A- el dolor es una experiencia interna, B- que se codifica y expresa de forma tanto verbal como no verbal (conducta o comportamiento) en función de las características individuales de cada persona, experiencias de dolor y contexto (cultural, religioso, y tolerancia de dolor), y C- que puede ser observada y evaluada de forma externa. La sensación de dolor, desencadena respuestas emocionales y conductuales tanto conscientes como inconscientes en cada paciente. Cada persona tiene una forma propia para expresar su presencia, en función de sus características individuales y la influencia de los condicionantes sociales frente al dolor, los cuales determinan finalmente la forma en la que lo exterioriza. Este modelo, además, hace un especial énfasis en la figura del observador y la transcendencia que puede llegar a tener su capacidad para valorar y extraer conclusiones sobre las respuestas que muestra el paciente ante el dolor. Resalta, en definitiva, la importancia que tienen tanto la forma en la

que el paciente percibe y transmite su dolor, como la valoración que el observador hace de éstas, para identificar y definir las características y la severidad del dolor que padece, y determinar, finalmente, las intervenciones terapéuticas que deba precisar para su control (7) (Figura 1).

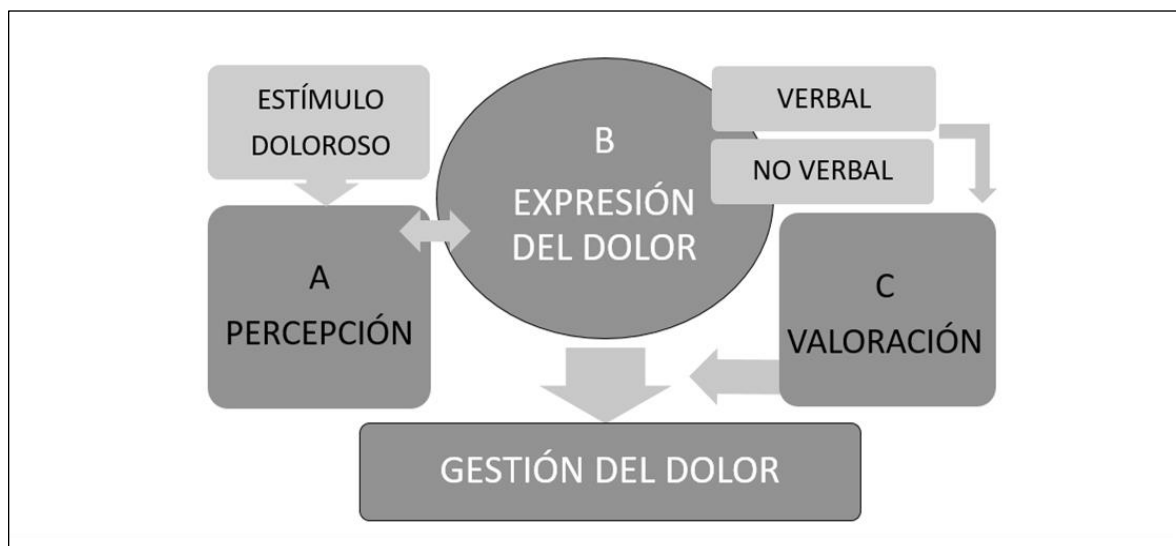


Figura 1. Esquema del modelo de comunicación del dolor. Adaptado de Hadjistavropoulos (7).

Por último, tal y como promulgó McCaffery en el año 1968, "Pain is whatever the experiencing person says it is, existing whenever he/she says it does" (8). Definición que se aproxima de manera importante a lo que hoy en día se considera "gold standard" de la valoración del dolor. Sin embargo, existen grupos de pacientes en los que la capacidad que tienen para comunicar el dolor está muy limitada. Son pacientes que debido a sus características clínicas suelen presentar dificultades para expresar y definir el dolor que padecen.

En el caso del paciente crítico que precisa de ventilación mecánica, la presencia del tubo orotraqueal y la necesidad de sedación para facilitar la adaptación a la ventilación mecánica, hacen que la expresión tanto verbal como no verbal de dolor sea en ocasiones muy complicada.

Es por ello por lo que, y tal y como pronunció el Grupo de Trabajo de Taxonomía IASP (1994), el personal sanitario debe tener siempre muy presente que "The inability to communicate verbally does not negate the possibility that an individual is experiencing pain and is in need of appropriate pain-relieving treatment" (9).

1.2. Dolor como reto de la atención sanitaria

El dolor es uno de los problemas de salud más importantes tanto por su frecuencia, como por las repercusiones que tiene a nivel sistémico y futura calidad de vida de las personas, por lo que la valoración del dolor en los pacientes y la toma de decisiones terapéuticas en relación a éste, se convierten en una obligación ética en la práctica clínica diaria del personal sanitario (10,11).

La humanización de la asistencia sanitaria y la atención centrada en el paciente son unos de los principales retos de los planes estratégicos de nuestra institución sanitaria (12). El objetivo asistencial de las unidades de críticos en éste área, se centra fundamentalmente en proporcionar una atención sanitaria segura y de calidad, que garantice, a su vez, un nivel de bienestar y confort individualizado acorde a cada paciente. Sin embargo, a día de hoy, el manejo de situaciones de dolor en el paciente que no se puede expresar, continúa siendo un desafío para el equipo sanitario, existiendo el riesgo de exponerles de forma involuntaria a situaciones que pudieran ser dolorosas para ellos, y a tratamientos potencialmente desajustados a sus necesidades individuales (4,13,14).

1.3. Dolor en el paciente crítico

Las estrategias de gestión del dolor del paciente crítico se encuentran en constante evaluación y actualización en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, según los autores, el dolor, aun hoy, se detecta, registra y trata de forma insuficiente en los pacientes ingresados (14-19). Tal y como se observó en los resultados del estudio SUPPORT en el año 1996, un porcentaje elevado de pacientes hospitalizados y gravemente enfermos presentaban dolor durante el ingreso, y muchos de ellos no se mostraron satisfechos con el control del dolor que se les realizó (16). Gélinas et al., en el año 2004, tras la revisión de 183 situaciones de dolor presentadas en un total de 52 pacientes, pudieron observar que el seguimiento y registro de los momentos en los que el paciente presentó dolor fue incompleto o inadecuado, debido probablemente a la falta de una herramienta adecuada para la valoración del dolor (15). Payen et al. (19), en el año 2007, por ejemplo, pudieron mostrar a través de sus trabajos, que el 90% de los pacientes

críticos estudiados, recibieron tratamiento analgésico con opioides, pero sólo en el 42% de ellos se había realizado una valoración para detectar la presencia de dolor.

El dolor continúa siendo un síntoma frecuente en las unidades de pacientes críticos. Gélinas et al. (20), en el año 2009, en una muestra de 99 pacientes conscientes intubados, pudieron evidenciar que la presencia de dolor se daba tanto en pacientes en situación basal de reposo como durante las intervenciones del cuidado diario del paciente, registrando una incidencia del 50% y 80% respectivamente. Tanto el equipo de Paulus (21), como de Lukaszewicz (22), en sus trabajos publicados en los años 2013 y 2015 respectivamente, realizados en una población de pacientes críticos profundamente sedados, detectaron que el dolor estuvo presente en más del 65% de los pacientes a los que se les realizó un aspirado de secreciones. De igual manera, trabajos realizados en unidades de cuidados intensivos españolas, muestran porcentajes de dolor en reposo próximos al 61%, que llegan a alcanzar valores del 96% durante las intervenciones del aspirado endotraqueal (AET) y la movilización de los pacientes (23).

Pese a los esfuerzos clínicos realizados durante los últimos años, la incidencia de dolor en las unidades de críticos se mantiene elevada, y, tal y como evidencian los autores, es uno de los recuerdos más estresantes que predomina en los pacientes al alta de las unidades de críticos (17,24).

1.3.1. Factores desencadenantes de dolor

El origen del dolor en el paciente crítico es muy variado. Tanto la situación clínica y/o motivo de ingreso del paciente, como las situaciones potencialmente generadoras de dolor iatrogénico a las que se puede ver expuesto, las técnicas de monitorización e intervenciones habituales del cuidado que precise, y la inmovilidad secundaria al encamamiento, son fuentes importantes de dolor en este tipo de pacientes, en especial durante la fase más aguda del proceso (11,16,17,25). El tratamiento con ventilación mecánica, en sí mismo, es una de las experiencias más estresantes y potencialmente dolorosas descritas en el paciente crítico (24,26).

El estudio multicéntrico Thunder II (27), fue uno de los primeros estudios que pudo evidenciar que el paciente ingresado en Unidades de Cuidados Intensivos, está

sometido habitualmente a situaciones que pueden desencadenar dolor. Este estudio detectó la presencia de dolor en los procedimientos del cuidado diario del paciente crítico. A través de él, se pudo identificar que tanto el aspirado de secreciones como el cambio postural eran unas de las intervenciones más comunes que generaban mayor dolor en los pacientes.

Recientemente, en el estudio multicéntrico Europain liderado por Puntillo et al. (28), se analizaron nuevamente doce procedimientos básicos en el paciente crítico como fueron la retirada de tubo orotraqueal y drenajes, la cura de heridas, la inserción de catéter arterial, el aspirado de secreciones por tubo orotraqueal, traqueal, la inserción de catéter periférico, la extracción de sangre, el giro y/o lateralización, el cambio postural, las movilizaciones y la realización de ejercicios respiratorios, llegando a registrar intensidades de dolor, expresadas a través de la Escala Numeric Rating Scale (NRS), que duplicaban las registradas antes de la intervención.

La experiencia clínica nos ha permitido observar que la aparición de dolor en estos pacientes fluctúa y se modifica a lo largo del día. El paciente crítico habitualmente cuenta con una analgesia continua de base, que mantiene al paciente aparentemente tranquilo y sin signos conductuales externos de dolor en reposo, pero ésta, en ocasiones, puede resultar claramente insuficiente especialmente durante los procedimientos. Sin embargo, según estudios realizados recientemente en España, el porcentaje de pacientes que reciben analgesia de forma previa a los estímulos potencialmente dolorosos es bajo, y varía entre un 7% y un 9% (23,29). En ocasiones se desestima la necesidad de administrar analgesia de forma preventiva debido a la corta duración de éstas, quedando, además, la decisión final de preanalgesiar al paciente, a criterio del personal médico y/o enfermero, responsable de éste.

1.3.2. Consecuencias de un abordaje inadecuado del dolor en los pacientes

Tal y como recogen los autores de las diferentes guías de práctica clínica, el dolor se asocia con importantes repercusiones en el paciente tanto a nivel fisiológico como psicológico. Un control inadecuado del dolor puede provocar una situación de estrés que desencadena, a su vez, cuadros hiperadrenérgicos con inestabilidad

tanto hemodinámica como respiratoria, alteraciones metabólicas e inmunológicas etc. Además, el dolor disminuye el grado de confort y bienestar del paciente, dificulta el sueño, y ha sido relacionado, frecuentemente, con la aparición de cuadros de ansiedad, desorientación, agitación y delirium en el paciente crítico (10,14,17,24,25,30-34) .

En contraposición, una excesiva sensibilización del equipo sanitario ante el dolor hace que el uso de fármacos analgésicos y sedantes extras, previos a la realización de técnicas invasivas percibidas como dolorosas en la práctica clínica, pueda ser causa también de efectos adversos en el paciente, aumentando el tiempo de encamamiento, prolongando su inmovilidad, y dando lugar a efectos adversos derivados de ésta, como son la disfunción muscular, la disfunción gastrointestinal, el tromboembolismo venoso, la infección nosocomial, delirium etc., dificultando, además, el destete de la ventilación mecánica, y prolongando el tiempo de ingreso del paciente en la unidad (10,14,30-32,34).

Tanto la gestión inadecuada del dolor, como la sedación excesiva y el delirium son factores que los autores identifican como determinantes en el aumento de malos resultados clínicos y mortalidad en el paciente crítico (10,14,17,18,30,31,35,36).

1.3.3. Dolor, miedo y ansiedad en UCI

El ingreso en un centro hospitalario y más, en una unidad de cuidados intensivos, es una experiencia difícil de afrontar para los pacientes, que se asocia con un gran estrés físico, psicológico y emocional. La necesidad de permanecer en un entorno desconocido y hostil, la incertidumbre que viven frente a su futuro más inminente, la incapacidad añadida en un porcentaje elevado de ellos para expresar sus inquietudes y la aparición de dolor, son factores generadores de ansiedad, miedo y disconfort en los pacientes.

Tal y como presentan Puntillo et al. (37) en uno de sus trabajos, el dolor, el miedo y la ansiedad son tres situaciones interrelacionadas que coexisten en los pacientes de cuidados intensivos y el dolor, en especial, es un factor que aumenta de forma importante la sensación de angustia percibida por los enfermos. La existencia de conexión entre los tres sentimientos potencia aún más la necesidad de una

valoración del dolor continua, objetiva, y adaptada a la situación de cada paciente, convirtiéndose, junto a la evaluación y el abordaje precoz del resto de síntomas, en punto clave para minimizar un sufrimiento innecesario del paciente durante su estancia en la unidad de críticos.

1.4. El abordaje del dolor, agitación y delirium en el paciente crítico

Las guías de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación y el delirium en pacientes adultos en las Unidades de Cuidados Intensivos publicadas entre los años 2013 y 2019, recomiendan intensificar las acciones dirigidas a la prevención, la identificación precoz y el tratamiento de todos ellos (10,14,30,32). La presencia de dolor, agitación y delirium son situaciones que están estrechamente relacionadas en el paciente crítico (31), por lo que se recomienda el diseño de estrategias de abordaje conjunto, como medida para la prevención de futuras complicaciones en el paciente (10,14,30,32).

La monitorización del dolor, de la agitación y del delirium en el paciente con ventilación mecánica, dirigida principalmente bajo una perspectiva de una atención centrada en el paciente, ha sido uno de los grandes cambios que se han introducido, durante la última década, en el cuidado del paciente crítico.

Durante años, el mantenimiento de niveles de sedación profundos a través del uso de sedantes, e incluso de relajantes musculares fueron prácticas habituales en la atención del paciente crítico. Estas pautas de sedación y analgesia, se consideraban estrictamente necesarias para disminuir o minimizar cualquier sentimiento y/o causa de disconfort, ansiedad y stress en el paciente (32). Sin embargo, a día de hoy, se estima que dichas prácticas pudieron ser un factor de riesgo importante de incremento de la morbi-mortalidad en el paciente, situación que ha generado la necesidad de diseñar nuevas estrategias para optimizar tanto el bienestar como la seguridad clínica en el paciente crítico.

Además, tal y como se recoge en el artículo publicado por Clukey et al. (26), un nivel de sedación elevado y la apariencia tranquila del paciente secundaria a éste, ha podido ocasionar percepciones de no dolor en el paciente entre los

profesionales, valoraciones que en ocasiones probablemente no se hayan correspondido con la sensación real de dolor que padecía el paciente.

En la actualidad se ha producido un cambio en las directrices de administración de sedo-analgésia en el paciente crítico. Aparece una nueva filosofía en la perspectiva del manejo de la sedación y analgesia de los pacientes, denominada analgosedación o sedación basada en la analgesia (33). La detección del dolor y la optimización de la analgesia del paciente, pasan a ser, así, prioritarias para la realización de una adecuada gestión del confort del paciente crítico (14,30,32,34).

En lo que se refiere a la sedación, las nuevas pautas de actuación proponen mantener niveles de sedación mínimos que garanticen que el paciente permanezca tranquilo, incluso colaborador, recomendando el uso de niveles de sedación más profundos únicamente en aquellos pacientes en los que por requerimiento clínico (hipertensión intracraneal, distress respiratorio, contención farmacológica del delirium), precisaran de ello.

Este cambio de criterio ha dado lugar a la aparición de nuevos algoritmos y protocolos de actuación, basados principalmente en pautas dinámicas de analgesia y sedación, guiadas por objetivos. Se trata de conseguir un adecuado ajuste del nivel de analgesia del paciente, disminuyendo su ansiedad y estrés secundario a la presencia de dolor, y promover, a su vez, niveles de sedación adaptados a la situación clínica concreta de cada paciente, que reduzcan la necesidad de fármacos hipnóticos, tratando de evitar y/o prevenir así la aparición de posibles cuadros de confusión, agitación y de delirium (14,30,32,34).

Siguiendo la misma línea y atendiendo al artículo publicado por el Grupo de Trabajo de Sedación, Analgesia y Delirium de La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), se considera imprescindible disponer de protocolos de sedoanalgesia en las unidades que permitan monitorizar, prevenir y tratar el dolor de los pacientes, recomendando no iniciar un tratamiento de sedación hasta no estar seguro de que el paciente ha sido debidamente analgesiado (34).

1.5. Enfermería y el dolor en el paciente crítico

La optimización del nivel de analgosedación del paciente, a través de la articulación de objetivos de analgesia y sedación presentes en los protocolos, a día de hoy, es una práctica clínica habitual entre los profesionales de enfermería.

La enfermera de cuidados intensivos es el profesional responsable de la realización de evaluaciones individualizadas y continuas del paciente, identificando la aparición de signos de dolor, monitorizando del nivel de sedación del paciente y valorando la respuesta de los pacientes ante los tratamientos con analgésicos y sedantes, con el fin de garantizar el bienestar de los pacientes, y una atención segura y de calidad.

Su capacidad para analizar y realizar razonamientos clínicos en torno a factores determinantes inherentes a la situación clínica del paciente, además de su interacción continua con el paciente y su entorno, le permite disponer de una situación privilegiada para detectar y actuar de forma precoz ante el dolor, la ansiedad, y el sufrimiento del paciente. El papel del personal enfermero es esencial, en el mantenimiento de un nivel de conciencia óptimo en el paciente, que permita una buena tolerancia a las actividades del cuidado diario, participando así de forma activa, en la prevención y detección temprana de cuadros de agitación y/o delirium en el paciente crítico.

Por otro lado, su competencia profesional para la práctica del cuidado, y sus habilidades de coordinación y trabajo en equipo, le permiten actuar de forma autónoma y a la vez coordinada, en el abordaje de situaciones que pudieran generar discomfort y estrés en el paciente, desempeñando un papel fundamental en la toma de decisiones a la hora de gestionar o promover cambios en la analgosedación de éste.

Estas intervenciones enfermeras cuentan con el respaldo de importantes sociedades científicas, las cuales en sus guías de práctica clínica basadas en la evidencia, recomiendan que el equipo enfermero sea quien preferentemente implemente los protocolos de sedación y analgesia en el paciente adulto críticamente enfermo, con un fuerte grado de recomendación y nivel de evidencia (10).

Así mismo, y acorde con las recomendaciones internacionales, la SEMICYUC propone protocolos de actuación multidisciplinares que empoderen a la enfermera como figura gestora de la monitorización por objetivos de los niveles de analgesia en el paciente crítico (34).

1.6. Valoración del dolor en el paciente crítico

Una de las dificultades más importantes que se presentan en el día a día para la realización de un adecuado control del dolor en el paciente de UCI es su identificación.

El paciente crítico es un paciente que necesita de valoraciones precisas y ajustes continuos e individualizados de los niveles de analgesia ya que, tanto la situación clínica de éste como su respuesta ante los fármacos son muy variables. Sin embargo, factores como su nivel de conciencia, su situación cognitiva, y la necesidad de dispositivos que impiden la expresión verbal, hacen que la posibilidad de que el paciente pueda comunicar la presencia de dolor se vea muy condicionada incluso limitada, dificultando así su valoración.

Debido a ello, y tal y como proponen Pasero y McCaffery en el año 2002 (38), es importante que los profesionales asuman que el dolor pudiera estar presente en todo paciente, en especial en aquellos pacientes que no se pueden comunicar.

El grupo de trabajo de analgesia y sedación de La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (17,18), acorde con las directrices que proponen instituciones como la American Society for Pain Management Nursing (APSMN) (11), la American College of Critical Care Medicine (SCCM) (14), la American Association of Critical-Care Nurses (AACN) (3,39,40), y la Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (10), recomiendan en sus documentos de consenso la valoración sistemática del dolor en el paciente crítico. Una sistematicidad, que deberá constar de una monitorización continua y exhaustiva del dolor, en situación basal, durante las intervenciones sanitarias, y tras la administración de analgésicos. Además, resalta de forma especial la importancia de la prevención del dolor iatrogénico, recomendando así la necesidad de realizar una estimación continua del riesgo de

sentir dolor que pudieran tener los pacientes en relación a su situación clínica, así como la posibilidad de producir dolor que tienen ciertas intervenciones clínicas, con el fin de prevenir la aparición del dolor agudo en el paciente crítico, y reducir así la posibilidad de generar una potencial sensibilización central futura frente al dolor (41).

Tanto la American Society for Pain Management Nursing (ASPMN) (11) como la American Association of Critical-Care Nurses (AACN) (3,39,40), proponen un enfoque jerarquizado para la evaluación del dolor del paciente crítico, basado en la expresión del dolor del paciente, el uso de escalas conductuales, la colaboración de familiares y el abordaje analgésico en casos de sospecha de dolor y como intervención preventiva frente a intervenciones potencialmente dolorosas. Tal y como añaden Herr et al. (11) en el artículo de recomendaciones de práctica clínica, “No single objective assessment strategy, such as interpretation of behaviors, pathology or estimates of pain by others, is sufficient by itself”.

Dadas las características que definen al dolor como una sensación totalmente individual y subjetiva, y atendiendo al patrón de oro para la valoración del dolor, se debe tratar de lograr que sea el propio paciente quien exprese si tiene dolor o no (3,10,11,14,17,18,30,32,39,40). Para ello, en especial en el paciente crítico, es fundamental conocer la capacidad de comunicación tanto verbal como no verbal de cada paciente. Es importante buscar un código de comunicación y/o método adaptado a la situación clínica de cada paciente, y evitar considerar que el paciente no va a ser capaz de comunicarse hasta que no se haya evaluado su capacidad para ello (40,42). La presencia del tubo orotraqueal en los pacientes en ventilación mecánica, impide la comunicación de forma verbal, sin embargo, no por ello se debe excluir la posibilidad de que pueda hacerlo a través de una comunicación no verbal. Los pacientes que precisan de niveles bajos de sedación es probable que sí puedan hacer uso de métodos de comunicación no verbal que posibiliten que sean ellos mismos, de forma autónoma los que nos comuniquen tanto la presencia de dolor, como de su intensidad. Para ello, tanto el tamaño como el diseño de la herramienta de valoración del dolor a utilizar son fundamentales para conseguir una comunicación no verbal eficaz. La herramienta debe ajustarse a las capacidades de respuesta del paciente. Debe ser un instrumento fácil de ver, interpretar y utilizar

por el paciente crítico en ventilación mecánica. Así, por ejemplo, Chanques et al. (43), en un estudio dirigido a valorar el rendimiento de las diferentes presentaciones de la escala analógica visual en el paciente intubado, pudieron concluir que la Numeric Rating Scale (NRS) aumentada de tamaño y sobre una lámina rígida, era una escala factible de utilizar para la valoración del dolor en el paciente intubado con capacidad de expresión no verbal. En otras ocasiones un simple gesto que nos pueda indicar un sí o un no, puede ser válido para detectar dolor en los pacientes que no se puedan expresar de forma verbal (11,44) .

Sin embargo, éste no es un procedimiento fácil ni aplicable en muchos de los pacientes ingresados en las unidades de críticos. En muchas ocasiones, sus capacidades cognitivas y motrices hacen que este proceso no sea aplicable en muchos de ellos, y en otros, este tipo de estrategias pueden llegar a generar momentos de frustración y desánimo, pudiendo llegar a desencadenar un rechazo inicial hacia el empleo de la vía de comunicación no verbal.

Con el fin de dar respuesta a esta realidad, las guías de práctica clínica y recomendaciones de abordaje del dolor en el paciente crítico, proponen el uso de indicadores conductuales como herramientas para la detección indirecta de dolor en pacientes que por diferentes motivos carezcan de la posibilidad de comunicar la presencia de dolor de forma verbal o no verbal (10,11,14,17,30,32,39,40). Autores como Barr et al. (14) y Celis et al. (10), proponen el uso de escalas validadas de respuestas conductuales de dolor en pacientes no comunicativos con un grado de recomendación fuerte. La ACCN, siguiendo la misma línea, propone el uso de escalas conductuales en el paciente no comunicativo con un nivel de evidencia B, recomendación avalada por estudios que respaldan su utilización (39,40).

En la actualidad, en el ámbito del paciente crítico, existen diferentes escalas conductuales para la valoración indirecta del dolor, como la Behavioural Pain Scale (BPS) (Payen et al., 2001) (45), Critical Care Dolor Observación (CPOT) (Gélinas et al., 2006) (46), y la Escala sobre Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID) (Latorre Marco et al., 2011) (47). Todas ellas, fueron desarrolladas a través de la observación y valoración de las respuestas conductuales que presentaron los pacientes ante situaciones clínicas potencialmente dolorosas, y que una vez clasificadas, permitieron identificar y focalizar las áreas de exploración

fundamentales para la detección de cambios en el paciente con dolor, como son la expresión facial, los movimientos corporales y la adaptación a ventilación mecánica entre otras.

1.7. Herramientas de valoración de dolor en el paciente no comunicativo

1.7.1. Behavioral Pain Scale (BPS)

La escala BPS fue la primera escala diseñada para valorar el dolor en el paciente sedado que no se puede comunicar. La escala fue creada en el año 2001 por Payen et al. (45), basándose en un estudio previo sobre los comportamientos que aparecían en los pacientes, en situaciones de dolor, realizado por Puntillo (48) en el año 1997. Además, la BPS ha sido validada en diferentes idiomas (49). En ella las respuestas conductuales que se valoran son la expresión facial, el movimiento de las extremidades superiores y la adaptación a la ventilación mecánica. La puntuación de la escala va de un mínimo de 3 puntos a un máximo de 12 e incluye tres indicadores de comportamiento que se miden en un rango entre 1 y 4 puntos (Anexo I).

Payen (45) y Aïssaoui (50) fueron los primeros autores que pusieron a prueba la escala y lo hicieron valorando su respuesta en situaciones tanto de reposo como durante los procedimientos nociceptivos, en una muestra de pacientes ventilados y analgosedados dentro del ámbito del paciente crítico. Ambos pudieron demostrar que la escala tenía una validez de constructo adecuada, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en situación basal frente a las presentadas durante los procedimientos potencialmente dolorosos, y una alta fiabilidad, obteniendo un grado de acuerdo entre observadores con un coeficiente Kappa de 0,74 y un coeficiente de correlación intraclase de 0,95 (0,94–0,97) (45,50). Aïssaoui et al. (50), tras la realización de un total de 360 mediciones en una muestra de 30 pacientes críticos, obtuvieron una consistencia interna de un Alpha de Cronbach de 0,72, resultados que se mantuvieron de manera similar en los estudios posteriores realizados por Young et al (51). Finalmente, Ahlers et al. (52), pusieron a prueba la validez de criterio de la escala demostrando una correlación de la escala BPS con la escala de dolor Verbal Rating Scale (VRS) en pacientes sedados conscientes, durante las movilizaciones [$r(s) = 0,67, p < 0,001$].

Por último, en la revisión bibliográfica realizada por Pudas-Tähkä et al. (53), en la que se puntuaron diferentes herramientas conductuales de valoración del dolor en el paciente crítico en función de las características psicométricas presentadas por cada una de ellas, la escala BPS, fue la escala que mayor puntuación de calidad obtuvo.

1.7.2. Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT)

La escala CPOT fue diseñada y validada por Gélinas et al. (46,54) en los años 2006 y 2007, y ha sido validada también en diferentes idiomas (49). Incluye cuatro indicadores de comportamiento como son la expresión facial, los movimientos corporales, la tensión muscular y la adaptación a la ventilación mecánica en el caso del paciente sedado. Los indicadores se puntúan entre 0 y 2 puntos, siendo la puntuación mínima de la escala de 0, y la máxima de 8 puntos (Anexo II).

La escala fue validada, inicialmente, sobre una población de 105 pacientes en diferentes momentos del postquirúrgico inmediato de una cirugía cardíaca, donde se incluyeron tanto pacientes en ventilación mecánica como una vez extubados (46). Posteriormente la escala fue validada sobre una muestra de 55 pacientes, de una unidad de cuidados intensivos polivalente (54).

Los estudios realizados para valorar las características psicométricas de la escala, mostraron que la escala CPOT tenía una fiabilidad buena, contando con coeficientes de correlación intraclase de 0,80-0,93 (54) y una correlación interobservadores que oscilaba entre un Kappa de 0,52-0,88 (46). En cuanto a su validez de constructo la escala presentó puntuaciones significativamente mayores durante las movilizaciones ($p < 0,001$) (46,54) y los pacientes despiertos mostraron puntuaciones mayores durante el procedimiento nociceptivo que los pacientes que permanecieron sedados (54). La escala evidenció una validez discriminante adecuada mostrando unas puntuaciones medias en el grupo que no tuvo dolor entre 0,49-2,11, mientras que las medias que se obtuvieron en el grupo que presentó dolor fueron de 1,62-3,65, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambas (46). Finalmente, Gélinas y Johnston, consiguieron demostrar la validez de criterio de la escala, obteniendo una correlación entre la expresión de dolor del paciente (comunicada a través de movimientos de la cabeza indicando

“sí” y “no”), y las puntuaciones de la escala CPOT obtenidas durante la realización del cambio postural, que presentó un coeficiente de Pearson de 0,71 ($p < 0,05$) y una sensibilidad y especificidad del 66,7% y 83,3% respectivamente (54).

Atendiendo a la bibliografía internacional consultada, tanto la Behavioural Pain Scale (BPS), como la Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT), son las herramientas de valoración indirecta de dolor que mejores propiedades psicométricas han demostrado para detectar el dolor en el paciente adulto de UCI (3,30,39,40,49,53,55-57).

1.7.3. Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID)

Por último, siguiendo las directrices propuestas por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), se presenta la escala de conductas indicadoras de dolor, ESCID, diseñada por Latorre et al. en el año 2011 (47). La escala tiene su origen en la escala Campbell (18,58), la cual fue modificada y adaptada al paciente que precisa de ventilación mecánica. Consta de 5 indicadores, la expresión facial, la tranquilidad, el tono muscular, la adaptación a la ventilación mecánica y la confortabilidad del paciente, tomando cada uno de ellos valores entre 0 y 2 puntos. Las puntuaciones de la escala oscilan entre la puntuación mínima de 0 (sin dolor) y una máxima de 10 puntos (dolor máximo según escala) (Anexo III).

En cuanto a las propiedades psicométricas que presenta, la escala ESCID ha mostrado fiabilidad, no mostrando diferencias intraobservadores ($p = 0,461$) y una consistencia interna medida a través de Alpha de Cronbach de 0,70-0,80. Además, presenta buena correlación con la escala BPS, obteniendo unos coeficientes de Pearson antes, durante y después de las intervenciones, de 0,97, 0,94 y 0,95 respectivamente (47). Recientemente, la escala ha sido validada a través de un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en 20 unidades de cuidados intensivos de 14 hospitales pertenecientes al sistema nacional de salud. Durante el estudio se encontró una alta correlación de la escala ESCID con la escala BPS ($r = 0,94-0,99$; $p < 0,001$) y una buena concordancia inter e intraobservador. Además, se pudo evidenciar una buena correlación entre sus ítems, obteniendo un valor de Alpha de Cronbach de 0,85 (IC95% 0,81-0,88), y al

igual que otros autores en trabajos realizados para el estudio de la validez de otras escalas conductuales, una menor consistencia interna cuando fue aplicada en pacientes con niveles profundos de sedación (Alpha de Cronbach de 0,63, con in IC del 95% entre 0,55-0,71) (59).

El rango de puntuaciones entre 0 y 10 puntos que ofrece la escala introduce importantes ventajas de interpretación clínica de los resultados ya que su valoración se asemeja a las herramientas de valoración del dolor del paciente consciente, la Analogical Visual Scale (VAS) y la Numeric Rating Scale (NRS). Por otro lado, la escala ofrece la posibilidad de clasificar la intensidad del dolor, en ausencia de dolor (0 puntos), y en dolor leve (1-3 puntos), moderado/grave (4-6 puntos) y muy intenso (más de 6 puntos).

1.8. Impacto del uso de escalas conductuales en la valoración del dolor en el paciente crítico

La introducción de las escalas conductuales como herramientas de valoración del dolor, y la implementación de protocolos de sedación y analgesia en las unidades, han supuesto un gran avance en el abordaje del dolor y la optimización del uso de analgésicos y sedantes en el paciente crítico.

1.8.1. Aumento del número valoraciones y estandarización del lenguaje

Los estudios de implementación y valoración de la utilidad clínica de las escalas conductuales en el paciente crítico, muestran como la puesta en marcha de los protocolos de valoración del dolor a través de escalas, han introducido grandes cambios en la monitorización del dolor del paciente crítico (19,60-62).

Equipos como el de Payen et al. (19), en un estudio observacional prospectivo realizado a un total de 1.381 pacientes en 44 UCI-s en Francia concluyeron que el uso de protocolos de sedación y analgesia en UCI, aumentó la posibilidad de que los pacientes fueran valorados, reduciendo la proporción de pacientes que fueron tratados sin una valoración previa del dolor ($p=0,01$).

Gélinas et al. (60), en un estudio realizado en una UCI medico quirúrgica, observaron un aumento de la frecuencia de las evaluaciones de dolor por cada

paciente y día, pasando de un número de 3 mediciones en el grupo analizado previo a la implementación, a un total de 12 mediciones por paciente a los 12 meses de la introducción del empleo de la escala. Además, se detectó un incremento en el número de las reevaluaciones del dolor tras la administración de un analgésico pasando de un 10% de reevaluaciones previo al inicio de la implementación, a un 59% tras la puesta en marcha del uso de escalas conductuales.

De la misma manera, Rose et al. (61) en un estudio que contó con una muestra de más de 300 pacientes, pudieron observar cómo el número de evaluaciones de dolor se multiplicó por cuatro respecto al periodo previo a la implementación de la escala CPOT ($p < 0,001$).

En cuanto a las opiniones recogidas de los equipos que utilizaron las escalas de evaluación conductual del dolor, tal y como muestra el trabajo realizado por Gélinas et al. (62,63), las escalas fueron consideradas de utilidad clínica por un 70% de las enfermeras, y permitieron unificar la forma de valorar y comunicar la presencia de dolor entre los profesionales de enfermería.

1.8.2. Mejora en el manejo del dolor y prevención de situaciones adversas

Así mismo, existen estudios que relacionan el uso de escalas de comportamiento con una mejora del manejo del dolor en UCI y la obtención de mejores resultados en el paciente crítico. Tal y como evidencian los diferentes estudios, las mejoras de las estrategias de detección y monitorización del dolor, han permitido introducir mejoras en el uso de analgésicos y sedantes, y de forma secundaria, reducir tanto el tiempo de ventilación mecánica como el riesgo de la aparición de situaciones adversas (36,60,61,64,65).

Autores como Chanques et al. (64), en un estudio realizado en una UCI médico-quirúrgica, obtuvieron una disminución significativa de la incidencia del dolor (63% frente a un 42%, $p = 0,002$), y de cuadros de agitación en los pacientes (29% frente a un 12%, $p = 0,002$) tras la implantación de protocolos de monitorización del dolor a través de escalas conductuales. Además, pudieron observar una reducción significativa en el número de horas de ventilación mecánica ($p = 0,01$) y una menor incidencia de infecciones nosocomiales ($p < 0,05$) en el grupo en el que la toma de

decisiones respecto a la gestión del dolor fue tomada siguiendo el protocolo de intervención.

Además, en un estudio realizado por Gélinas en el año 2011 (60), se pudo observar una mejora en la efectividad del abordaje del dolor de un 64,3% al 80,8% al año de implementación y una disminución en el uso de agentes sedantes ($p < 0,05$) a los 3 meses de la puesta en marcha de los protocolos.

Rose et al.(61), también pudieron evidenciar una mejora en el ajuste de la dosis tanto de opioides como de sedantes en dos poblaciones de pacientes críticos diferentes, aumentando de manera significativa el requerimiento de opioides en una de ellas ($p = 0,002$), y disminuyendo la mediana de la dosis total de benzodiazepinas ($p < 0,001$) en la otra.

Siguiendo la misma línea que los autores anteriores, De Jong et al. (36), con un total de 630 mediciones, observaron una reducción de la incidencia del dolor de un 16% inicial a un 2% tras el uso de escalas conductuales ($p < 0,05$), un aumento en la pauta analgésica en los pacientes del 33% frente al 53% ($p < 0,01$), y una disminución en el número de pacientes que se inestabilizaron tanto a nivel hemodinámico como respiratorio ($p < 0,05$). Además, en este estudio se pudo observar que la probabilidad de que los pacientes presentaran efectos adversos o complicaciones era mayor en aquellos que presentaron dolor grave frente a los que no lo mostraron [OR=2,74 (1,54-4,89), $p < 0,001$].

Finalmente, trabajos publicados por Georgiou et al. (65) en el año 2015, y Olsen et al. en el año 2016 (66), ratifican los resultados obtenidos en estudios anteriores. Tanto en la revisión realizada por Georgiou, como en el estudio realizado por Olsen, en una muestra de 650 pacientes, pudieron observar un aumento del número de evaluaciones y una relación positiva entre la valoración sistemática del dolor y la mejora en los resultados clínicos del paciente (mejora en el abordaje del dolor, disminución estancia en UCI, y eventos adversos). Georgiou, además, añade que los pacientes se mostraron muy satisfechos ante la atención recibida y las mejoras en la gestión del estado de bienestar de los pacientes que se produjeron, secundarias a la implementación de los protocolos de gestión de dolor (65).

1.8.3. Importancia de la implicación del equipo multidisciplinar en los protocolos de monitorización del dolor

La implicación del equipo interprofesional en la aplicación de protocolos de analgesia y sedación es un requisito imprescindible para asegurar su implementación y mejorar la gestión dolor del paciente (67,68). Tanto la estandarización de las evaluaciones del dolor y del nivel de sedación de los pacientes dentro del equipo sanitario, como su incorporación a los protocolos de toma de decisiones médicas, son determinantes para la optimización del uso de analgésicos y sedantes (64).

Pese a estas recomendaciones, tal y como muestra Gélinas (63) en un estudio realizado en los 12 meses posteriores a la puesta en marcha de un protocolo de analgosedación, este punto podría ser un área de mejora a realizar en las unidades. Un 92% de las enfermeras de la UCI expresaron que la implantación de la escala CPOT había sido rápida y sencilla. Un 68% de las enfermeras encuestadas declaró que la introducción del uso de escalas conductuales había influido en su práctica clínica diaria facilitando el seguimiento de la presencia o no de dolor en el paciente. Un 78,3% de ellas expresó que la valoración del dolor a través de escalas había facilitado mucho la comunicación del dolor entre el equipo de enfermeras. Sin embargo, para más de un 50% de ellas no fue de ayuda para comunicarse de forma efectiva con el equipo médico y menos aún con el resto de componentes del equipo.

1.9. Limitaciones en el uso clínico de las escalas conductuales

A pesar de la gran sensibilización existente entre los profesionales sanitarios ante el sufrimiento y dolor de los pacientes, el grado de implementación de las escalas en nuestro entorno sigue siendo muy variable (69,70).

La dificultad de identificar e interpretar los ítems de los indicadores, las limitaciones del uso de las escalas en ciertos grupos de pacientes, en especial en aquellos en los que la capacidad de emitir una respuesta conductual pudiera estar disminuida o alterada, la variabilidad de las respuestas emitidas por lo pacientes frente al dolor y la imposibilidad de identificar la intensidad de éste, son algunas de las situaciones que condicionan la aplicabilidad de las escalas y disminuyen la confianza de los

profesionales sanitarios para emplearlas como herramientas fiables de identificación de dolor.

1.9.1. Variabilidad tanto en las respuestas conductuales frente al dolor como en su categorización según escalas

Las respuestas conductuales que habitualmente presentan los pacientes frente al dolor suelen estar relacionadas con la aparición de modificaciones en la expresión de la cara, movimientos de mayor o menor intensidad tanto en los miembros superiores como inferiores y, en el caso de pacientes que precisan de ventilación mecánica, cambios en la dinámica respiratoria que conlleven una desadaptación del respirador. Sin embargo, los indicadores de dolor son diferentes en cada escala y los subniveles de cada uno de ellos no son fáciles de diferenciar entre sí.

La expresión facial es uno de los indicadores más utilizados y que con mayor frecuencia se modifica en situaciones de dolor (45,71-73). Incluso ha sido uno de los signos indicadores de presencia de dolor propuestos para sustituir la expresión verbal de dolor por parte del paciente en situaciones en las que ésta no es posible (73). Sin embargo, pese a que es un área que se evalúa para detectar la aparición de dolor incluida en la mayoría de las escalas conductuales de medición indirecta de dolor, no existen descripciones claras y precisas para su interpretación (71). Existen muchos gestos o cambios de expresión identificados en la cara del paciente que podrían ser considerados como indicadores de cambios en la musculatura facial frente al dolor, que no son recogidos en las escalas o que disponen de descripciones difíciles de acotar, pudiendo ser interpretados de diferente manera según el observador. Además muchos de ellos podrían variar debido a cambios de expresión secundarios al envejecimiento, a la acción de fármacos sedantes, y a dispositivos necesarios en el cuidado y manejo habitual del paciente crítico, como pueden ser la sonda nasogástrica, sujeción del tubo orotraqueal, etc. (56).

En cuanto a la respuesta motora, existen diferentes formas de puntuarla en función de la escala que se utilice. La escala BPS valora la respuesta motora del paciente a través de movimientos de flexión en las extremidades superiores. Por el contrario, las escalas ESCID, CPOT valoran la respuesta tanto desde el punto de vista del movimiento como del tono muscular, incluyendo además cambios conductuales

que se producen en las cuatro extremidades y en la cabeza. Por otro lado, en general, la asignación de una puntuación u otra dentro de las opciones que ofrece cada ítem a valorar puede resultar ambigua (49,56).

Respecto, al indicador del grado de adaptación a la ventilación mecánica, es otro de los ítems comunes en las escalas, en este caso con descriptores muy similares en todas las escalas, pero con subniveles difíciles de acotar al igual que los ítems de expresión facial y respuesta motora. Además, en el caso del aspirado de secreciones y/o la movilización del paciente, la respuesta de adaptación a la ventilación mecánica puede verse artefactada por la realización de los propios procedimientos e influir así en la identificación y puntuación de éste. Tanto la simple desconexión del respirador en el caso del AET, como la respuesta refleja de la tos, náuseas etc., producida por la estimulación que puede realizar el tubo a nivel orotraqueal durante la movilización, podrían generar respuestas similares a las categorizadas en las escalas conductuales que no necesariamente se correspondieran con la presencia potencial de dolor. Por otro lado, tal y como nos aportan Li y Puntillo (56), los cambios registrados en relación a la ventilación mecánica son poco específicos, ya que el paciente puede presentar respuestas muy similares a las registradas en las escalas, ante la presencia de secreciones bronquiales, hipoxia, etc.

Por otro lado, otro factor importante a tener en cuenta es que las escalas conductuales del dolor han sido diseñadas mayoritariamente para identificar la aparición del dolor, y tienen poca utilidad para medir la intensidad de éste (11,17,40,67). La variabilidad de los comportamientos que muestran los pacientes ante el dolor es muy amplia y esto hace que en ocasiones se tienda a sacar conclusiones de la dimensión del dolor en función del número de respuestas emitidas por el paciente, no habiendo evidencia ni de un comportamiento específico con mayor correlación con puntuaciones mayores de intensidad de dolor, ni de un número de respuestas a partir de las cuales la intensidad del dolor se pueda considerar más grave (42).

Finalmente, es importante recordar que la respuesta al dolor en el paciente crítico está muy condicionada por la reacción individual del paciente y su capacidad para ello, y no tanto, así, por la intensidad real del mismo. La ausencia de respuesta

conductual no indica necesariamente una ausencia de dolor. Debido a ello es importante considerar siempre la presencia potencial de dolor en éste, pese a que el paciente permanezca inmóvil y/o inexpresivo, tanto en reposo como durante la aplicación de los estímulos (38).

1.9.2. Limitaciones en el uso de las escalas en grupos especiales de pacientes

Las puntuaciones globales de las escalas y su validez, disminuyen a medida que aumenta el grado de sedación de los pacientes y su aplicabilidad además se ve reducida en pacientes que presentan respuestas conductuales alteradas (estados de agitación, lesión cerebral), actividad muscular disminuida (déficits neuromusculares, pacientes con relajantes neuromusculares), dolor crónico etc. (11,14,45,54,62,67,74,75).

Dentro del grupo de pacientes sedados en ventilación mecánica y que no se pueden comunicar nos encontramos, con el grupo de pacientes con lesión cerebral, en los que tanto el nivel de conciencia y/o capacidad de respuesta secundaria a la lesión, como la dosis de sedación que necesitan, dificultan y condicionan la capacidad que pudieran presentar para exteriorizar la aparición del dolor. Los pacientes neurocríticos presentan cambios conductuales y se muestran reactivos en mayor o menor medida ante los estímulos nociceptivos, pero sin embargo sus comportamientos son diferentes.

En un primer estudio realizado en Canadá por Gélinas y Arbour (74), observaron que estos pacientes tendían a mostrar una actitud más relajada, menor tensión muscular que los pacientes quirúrgicos. Apenas mostraron expresiones faciales usuales, identificadas como respuestas al dolor por las escalas conductuales, pero, sin embargo, sí mostraron los ojos llorosos llegando incluso a abrirlos durante el procedimiento nociceptivo. A través de este trabajo se pudo objetivar además, que los pacientes neurocríticos presentaban puntuaciones menores según la escala, frente al dolor, en relación a otros grupos de pacientes, tal y como pudo observar ya en el 2001, el equipo de Payen (45). Por otro lado, en un artículo de revisión, publicado por Arbour et al. (75), los autores concluyeron que no sólo existía mucha variabilidad en las respuestas al dolor observadas en los pacientes con lesiones

cerebrales, sino que éstos, además, mostraron comportamientos inusuales incluso ante estímulos no dolorosos, respuestas todas ellas dependientes del nivel de conciencia de los pacientes, del tipo de lesión que padezcan, y de la localización y de la gravedad de ésta.

Como conclusión, a día de hoy, las escalas precisan de una adaptación de los ítems a las características específicas y la capacidad de respuesta al estímulo doloroso de cada grupo de pacientes a valorar (67). La homogeneización de las respuestas ante el dolor en este grupo de pacientes es muy complicada, por lo que, ante la mínima posibilidad de la existencia de alguna situación limitante en el paciente, y en ausencia de una herramienta válida y objetiva de valoración de dolor, los autores recomiendan extremar las medidas de valoración de los pacientes con el fin de detectar de forma precoz pequeños cambios, recogidos o no dentro de las escalas, que pudieran alertar de la presencia de dolor en ellos.

1.9.3. Diferentes maneras de dimensionar el dolor

Por otro lado, no debemos pasar por alto que tanto las puntuaciones en relación a la intensidad del dolor expresadas por el paciente, como las puntuaciones de dolor obtenidas a través de la observación de cambios conductuales en el paciente, son formas de valorar dolor, pero no deben ser valoradas de la misma manera.

La intensidad del dolor expresada de forma verbal, responde a un procesamiento cognitivo activo por parte del paciente de la sensación de dolor que padece. Corresponde a la percepción individual realizada por parte del paciente y que atendiendo al gold estándar de valoración del dolor, debe ser aceptada como tal.

Sin embargo, las puntuaciones obtenidas a través de los cambios de comportamiento identificados en los pacientes con dolor son respuestas más o menos conscientes de éste, que más tarde han sido interpretadas por un observador. Es decir, son respuestas conductuales emitidas con grados de actividad e intensidad diferentes, e interpretadas, a su vez, por los profesionales sanitarios, los cuales tratan de recoger y puntuar de forma objetiva, pero en ocasiones, sin poder evitar incluir, en el caso del paciente crítico sedado, un cierto grado de subjetividad personal en la valoración. Además, existen muchos factores

tanto de índole personal del paciente como los relacionados con la situación clínica, el efecto de los fármacos, etc. que pudieran condicionar la respuesta conductual emitida por éste.

Ambas valoraciones corresponden a un mismo momento de dolor, pero no tienen por qué ser iguales (11,67).

1.10. Nuevos sistemas de monitorización

En la actualidad, y pese a los cambios y mejoras que se han producido durante las últimas décadas en el ámbito de la analgesia del paciente, la valoración del dolor y su tratamiento continúan presentando importantes áreas de mejora.

La práctica clínica es muy variable y existen muchas diferencias en el grado de implementación y uso de escalas validadas en las unidades (69). En el estudio publicado recientemente por Arias-Rivera (70), sólo en un 53,8% de 158 unidades de críticos españolas analizadas se utilizan valoraciones protocolizadas de dolor en el paciente no comunicativo. De ellas, en un 53,7% no disponían de protocolos de administración de analgesia en relación a las valoraciones del dolor, en un 63,4% no se administraban analgésicos según nivel de dolor y en un 81,7% no tenían regularizada la administración de analgésicos previos a las intervenciones potencialmente dolorosas.

Los signos típicos conductuales, gestos, movimientos, que habitualmente se observan, en ocasiones, son muy débiles debido al nivel de sedación y estado del paciente, situación que puede llegar a generar cierto sesgo en las valoraciones de dolor y condicionar las intervenciones de los profesionales ante este tipo de situaciones. Además factores como el miedo que pudieran tener los profesionales a generar una potencial inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria secundaria al uso de fármacos analgésicos y/o sedantes en el paciente, o de generar un aumento de la tolerancia a éstos, en ocasiones podrían restringir la actuación clínica ante el dolor del paciente crítico (35). Esta variabilidad, tanto en las percepciones como en las tomas de decisiones respecto al dolor, y la tendencia a la subestimación de la presencia de dolor por parte de los profesionales objetivada a través de los estudios (77), puede ocasionar importantes fluctuaciones

en la administración de la analgesia en los pacientes, quedando expuestos a situaciones de dolor potencialmente no cubiertas por ésta.

Ante la necesidad de parámetros medibles que ayuden a objetivar la presencia de dolor en el paciente sedado, la accesibilidad a los datos que permiten los monitores de cabecera del paciente, y la posibilidad que ofrecen de verlos de forma continua, ha provocado que la detección de cambios en los parámetros fisiológicos como la presión arterial (TA), la frecuencia cardíaca (FC) y la frecuencia respiratoria (FR) del paciente, sean una herramienta habitualmente utilizada por los profesionales sanitarios para la evaluación del dolor. Según Aissaoui et al. (50) el dolor es un factor estresante que desencadena una estimulación simpática, unos cambios fisiológicos que desde su punto de vista podrían ayudar a detectar dolor y/o incomodidad en los pacientes que no se pueden expresar. Además, existen muchos estudios que han puesto a prueba la validez de los cambios fisiológicos, tanto hemodinámicos como respiratorios, como indicadores indirectos de presencia de dolor, a través de los cuales se ha podido evidenciar un aumento de las variaciones en los indicadores, principalmente en la FC y TAM, durante las intervenciones nociceptivas respecto a las basales, y en los pacientes que han referido dolor respecto a los que no lo refirieron (13,29,45,50,51,54,78,79).

Sin embargo, existen muchos factores en el paciente crítico que pudieran artefactar su especificidad para identificar dolor y condicionar su validez. La percepción de miedo y/o ansiedad en pacientes con niveles de sedación ligera, producen cambios hemodinámicos en los pacientes (11). La edad, el sexo, la comorbilidad, la inestabilidad clínica y la administración de fármacos como los inotrópicos, los bloqueantes adrenérgicos, los antiarrítmicos y/o sedantes pueden hacer que las constantes vitales se modifiquen (10,11,80). Debido a ello, las guías de práctica clínica y recomendaciones de buena praxis de valoración y manejo del dolor publicadas por ASPMN, SCCM y AACN, recomiendan su uso sólo como un indicador de cambio en el estado del paciente, relacionado o no con la presencia de dolor, que podrían anunciar la necesidad de realizar valoraciones validadas de dolor en éste (10,11,14,30,32,39,40).

En la actualidad no existe una recomendación estandarizada de uso específico de ninguna de las herramientas de valoración conductual indirecta de dolor en el

paciente crítico. No disponemos de una escala de comportamiento “gold estándar” para la valoración del dolor en el paciente que no se puede expresar (10), ni un instrumento de valoración del dolor validado para pacientes que no tienen la capacidad de emitir una respuesta conductual adecuada.

En definitiva, debemos seguir avanzando hacia la identificación y obtención de un instrumento validado que permita realizar valoraciones objetivas de dolor, que no dependa de la sensibilidad o experiencia de la persona que lo valora, ni de la capacidad del paciente para comunicarse o emitir una respuesta conductual, y que haga posible una práctica clínica homogénea y segura.

En la actualidad existen nuevas líneas de investigación dirigidas a analizar la validez de diferentes herramientas potencialmente útiles para el uso en el paciente que no se puede comunicar.

1.10.1. Dispositivos para la detección del dolor en el paciente quirúrgico

Recientemente, se han introducido y se está valorando la utilidad clínica de nuevas herramientas de medición indirecta de dolor y/o evaluación del equilibrio entre la analgesia y la nocicepción en el ámbito del paciente quirúrgico.

Estos instrumentos tratan de identificar el dolor a través de la valoración fundamentalmente de los cambios que se producen en el sistema nervioso autónomo ante los estímulos nociceptivos (80,81).

Así por ejemplo el Surgical Pleth Index (SPI)[®] y el Nociception Level Index[®], son dispositivos que tratan de evaluar la respuesta simpática cardíaca y vascular, a través del análisis de ondas de pulso photoplethismográficas (82,83). El Índice de Nocicepción Analgésica (ANI)[®] (84-86), sin embargo, mide las variaciones del espacio entre ondas R del ECG y analiza la respuesta cardíaca parasimpática durante la respiración a través de un monitor electrocardiográfico.

También se han estudiado dispositivos que tratan de identificar cambios en la conductibilidad cutánea por la presencia de la sudoración, y analizan la respuesta simpática vascular ante estímulos de estrés físico y emocional (87-90).

Finalmente se ha puesto a prueba la eficacia de la video pupilometría por infrarrojos para detectar con precisión los cambios que la estimulación nociceptiva produce en el sistema autónomo, a través del análisis del reflejo de dilatación pupilar (91-95).

Todos ellos, excepto la pupilometría, son dispositivos que permiten una monitorización continua del paciente, característica importante para la valoración del paciente quirúrgico. Sin embargo, la utilización de cambios en los parámetros fisiológicos en pacientes anestesiados y bajo el efecto de fármacos, como indicadores de respuestas autónomas simpáticas para la evaluación del dolor por un lado, y el uso de la pletismografía, cuyas mediciones son muy sensibles ante cambios de la temperatura, del grado de perfusión distal, y de la presencia de arritmias etc. por otro, hace que la aplicación clínica de todos ellos siga en fase de estudio (81).

1.10.2. Dispositivos para la detección del dolor en el paciente crítico

En el caso del paciente crítico, existen estudios en los que se evalúan instrumentos de medida destinados a otros objetivos, que pudieran ser válidos para la evaluación indirecta del dolor, en situaciones en las que la valoración de la respuesta conductual no fuera posible. Entre los instrumentos que proponen los diferentes autores para este fin se encuentran el Índice Biespectral (BIS)[®], y la Cerebral Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)[®], además de la pupilometría, nueva técnica propuesta por parte de la comunidad científica, susceptible de ser utilizada también en la valoración de situaciones de dolor en el paciente crítico (67).

1.10.2.1. Índice Biespectral BIS[®]

El índice Biespectral (BIS)[®] es un parámetro que analiza el patrón de las ondas de actividad cerebral obtenidas a través de un sensor específico colocado sobre la frente del paciente. Es una herramienta no invasiva, que se coloca a pie de cama y que su indicación clínica principal es la monitorización del nivel de sedación del paciente. Los valores del índice BIS pueden oscilar entre 0 (supresión completa de la actividad en el EEG) y 100 (paciente despierto).

La monitorización del índice Biespectral BIS[®] permite a su vez la valoración del electromiograma frontal (EMG). El EMG es un parámetro que mide de forma

objetiva del reflejo de contracción del músculo frontal, y por ello ha sido relacionado y estudiado como un potencial indicador de la respuesta conductual indirecta de dolor en estos pacientes.

Los estudios realizados en pacientes críticos medico-quirúrgicos, han mostrado aumentos significativos en el índice BIS durante los procedimientos nociceptivos tanto de aspiración endotraqueal como del cambio postural (23,96-99), habiéndose detectado además, que la variación del EMG es un parámetro más sensible al cambio que las constantes fisiológicas durante las situaciones de dolor (97).

Así mismo, Coleman et al. (100), en un estudio cuasiexperimental realizado en pacientes quirúrgicos, a través del cual trató de estudiar la variación del BIS ante estímulos nociceptivos experimentales (estímulos térmicos de diferente intensidad), obtuvieron variaciones del BIS estadísticamente significativas del 12,5% durante la estimulación moderada ($p=0,003$) y del 8,3% durante la estimulación severa ($p=0,007$) respectivamente.

Por último, en un estudio realizado recientemente en una unidad de cuidados intensivos de nuestro ámbito, por Robleda G et al. (23), en el que se realizaron 146 mediciones en un total de 70 pacientes críticos, los valores del BIS también aumentaron de forma significativa durante el AET y la movilización de los pacientes, llegando a alcanzar variaciones de relevancia clínica (variaciones de BIS mayores del 10%).

Sin embargo, y pese a los resultados obtenidos, es importante recordar que el objetivo principal del índice BIS es valorar y monitorizar el nivel de sedación en los pacientes y no el dolor. La variación del BIS podría ser considerado como un indicador útil para identificar un cambio en el estado de conciencia en el paciente secundario a la presencia de un estímulo nociceptivo o una situación de dolor. Sin embargo, no se ha podido confirmar su utilidad en el proceso de evaluación del dolor en la UCI.

1.10.2.2. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)®

La espectroscopia cercana al infrarrojo es una técnica óptica, basada en un haz de luz, con longitudes de onda entre 700 y 1.000 Nm. Es un sistema de medición no

invasivo que, a través de un sensor colocado sobre la frente de los pacientes, realiza lecturas de la saturación de oxígeno en una zona concreta de los vasos cerebrales corticales. La oximetría cerebral es una técnica que ha sido utilizada fundamentalmente para la monitorización de la oxigenación cerebral en los pacientes neurocríticos con riesgo de daño cerebral (101).

Sin embargo, debido a su carácter no invasivo y permitir la valoración y monitorización continua del paciente, es un instrumento que ha sido evaluado como herramienta para la detección del dolor en el paciente crítico. A través de la NIRS®, se pretende identificar y estudiar los cambios hemodinámicos que se dan a nivel cerebral tras la estimulación nociceptiva. Se trata, en definitiva, de evaluar los cambios en la actividad metabólica neuronal y perfusión cerebral secundarios a una situación de dolor. Esta tecnología ha permitido observar diferencias en la concentración cerebral de hemoglobina oxigenada (HbO₂) y hemoglobina desoxigenada (HbH) tanto en niños como en adultos como respuesta a un estímulo doloroso (102,103).

La monitorización NIRS® podría ser una técnica válida para su uso en el paciente crítico. Sin embargo, existen muchas dificultades para determinar con exactitud la zona cortical sobre la que medir y detectar cambios secundarios al dolor. Además, está descrito que existen cambios a nivel hemodinámico cerebral y en la actividad neuronal, secundarios a modificaciones del grado de perfusión cerebral y la acción de los fármacos, que pudieran influir sobre las lecturas que realiza el NIRS®, y que hacen que la herramienta continúe aún en fase de estudio (104).

1.11. Pupilometría por infrarrojos

La pupilometría es una técnica que , está siendo empleada en múltiples campos de la medicina (105-107).

El video pupilómetro por infrarrojos es un dispositivo que permite medir la variación del diámetro pupilar que se produce ante estímulos de diferentes características e intensidad y que posibilita la realización de todas las mediciones que se precisaran, de forma no invasiva en el paciente.

1.11.1. Fisiología pupilar: Sistema nervioso autónomo

La pupila es una abertura situada en la parte central del iris a través de la cual se regula la cantidad de luz que recibe el ojo. El tamaño de la pupila es variable y oscila entre los 3 y 4 milímetros en condiciones normales. Tiene un tamaño máximo de contracción de 1,5 mm, y puede llegar a aumentar su diámetro hasta los 9 mm en la oscuridad. Su tamaño se mantiene en constante cambio en relación a la actividad cerebral cortical secundaria a la respuesta frente a estímulos psicosensores, variaciones en las demandas cognitivas, cambios ambientales etc. (108).

La respuesta pupilar o variación del tamaño pupilar ante diferentes estímulos es un reflejo regulado por el sistema nervioso autónomo, en el que actúan dos grupos de músculos antagonistas del iris, el músculo esfínter y las fibras radiales del iris. El diámetro pupilar es el resultado del balance entre la acción miótica producida por el músculo esfínter que recibe la inervación colinérgica parasimpática del núcleo de Edinger-Westphal, y del efecto midriático producido por la inervación simpática de las fibras radiales del iris. Además, los cambios que se producen en el tamaño pupilar se producen tanto por la activación como por la inhibición de la función de ambos músculos, de tal manera que los estímulos adrenérgicos excitan el músculo dilatador generando un aumento en el tamaño pupilar, y al mismo tiempo inhiben el músculo colinérgico generando un efecto midriático mayor, mecanismo de acción que se produce de igual manera en la inervación colinérgica de los músculos del esfínter de la pupila (109,110).

Desde un punto de vista clínico, la reactividad pupilar es una respuesta fisiológica empleada para valorar la integridad del sistema nervioso a través, principalmente, de las respuestas reflejas que muestra el paciente ante estímulos luminosos (Pupillary light reflex, PLR) y estímulos nociceptivos y/o de alerta (Pupillary dilation reflex, PDR).

La contracción pupilar al estímulo luminoso es una respuesta refleja del sistema parasimpático que se origina en el núcleo de Edinger-Westphal del nervio oculomotor y el ganglio ciliar, secundaria a la inervación colinérgica del esfínter pupilar. Es una exploración obligatoria durante el examen físico del paciente y la

respuesta de la pupila ante la luz intensa confirma el buen funcionamiento de los pares craneales II, III y de las vías neuronales de la zona pretectal del mesencéfalo (106).

La respuesta de dilatación pupilar, PDR, por otro lado, es una respuesta simpática que se activa ante los estímulos que son percibidos como nocivos, y que está relacionada con la inervación catecolaminérgica de las fibras del dilatador pupilar. El músculo dilatador se encuentra inervado por tres neuronas de los núcleos paraventricular y arqueado del ipsilateral del hipotálamo, las cuales a través de sus axones recorren el tronco encefálico lateral y la médula espinal cervical, y hacen sinapsis con las neuronas del núcleo de Budge (médula espinal C8 a T2). Los axones de las células de este núcleo salen de la médula espinal, atraviesan tórax y ascienden por la arteria carótida hasta alcanzar el ganglio cervical superior próximo al bulbo carotideo. Finalmente, a través de la arteria oftálmica alcanzan la órbita, donde los nervios ciliares (ganglio ciliar y rama oftalmología del nervio trigémino) inervan las fibras del músculo dilatador pupilar (111). La dilatación pupilar es una respuesta refleja espinal que se produce a nivel de la médula torácica, y que atraviesa cerebro medio a través de las vías supraespinales, produciendo un aumento del tamaño pupilar tras los estímulos (112). Una de las estructuras neuronales que podrían estar relacionadas con la respuesta pupilar ante los estímulos nociceptivos, según los expertos, es el locus coeruleus. El locus coeruleus, es una región anatómica situada en el área posterior de la protuberancia del tronco encefálico, que según los autores es la encargada de recibir los impulsos nociceptivos de los núcleos trigeminales sensoriales del asta dorsal de la médula espinal, y de enviarlos hacia estructuras cerebrales superiores la cuales codifican el dolor (110).

Tanto la respuesta de constricción pupilar (PLR), como la respuesta de dilatación (PDR), son mecanismos fisiológicos que reflejan procesos autónomos muy diferentes. Sin embargo, dado su carácter de acción combinada, se han convertido en respuestas fisiológicas muy sencillas de emplear durante la práctica clínica, y han permitido avanzar en el análisis del comportamiento del sistema nervioso central ante los estímulos nociceptivos, habiéndose obtenido resultados muy esperanzadores (21,22,92,93,98,113-118).

1.11.2. PDR y el paciente anestesiado

El reflejo simpático es un reflejo de alerta presente en personas despiertas, que produce una dilatación de la pupila frente a los estímulos nociceptivos, los sonidos fuertes y/o ante situaciones que generen cierto grado de estrés en el paciente. Sin embargo, en el paciente anestesiado, tanto la respuesta suprespinal simpática que regula el tamaño de la pupila (119) como la respuesta de dilatación pupilar a través del reflejo del trigémino desaparece durante la anestesia general (106).

Pese a ello, el PDR, es un reflejo pupilar que se mantiene en el paciente anestesiado. A día de hoy, se desconoce el funcionamiento de las vías neuronales y transmisores que participan en el reflejo pupilar tras un estímulo nociceptivo en el paciente anestesiado, pero los científicos consideran que podría ser un reflejo de origen parasimpático supraespinal (106). El locus coeruleus en situaciones de estrés ejerce una doble influencia en el control pupilar, contribuyendo a la respuesta simpática por un lado y atenuando la respuesta parasimpática, al inhibir el núcleo de Edinger-Westphal por otro. Según los autores, esta situación hace pensar que la dilatación pupilar, en el caso del paciente anestesiado, se podría producir por la inhibición del núcleo pupiloconstrictor, es decir por la inhibición de la estimulación parasimpática en las neuronas del núcleo de Edinger Westphal, haciendo que la respuesta pupilar se pudiera producir de una forma pasiva, debido a la pérdida del tono del músculo esfínter del iris (109,110).

El PDR en el paciente anestesiado es una respuesta fisiológica que se origina tras la estimulación de los receptores nociceptivos. La estimulación eléctrica o mecánica de fibras A σ y C, producen un aumento del tamaño de la pupila de casi 3 veces el tamaño basal pupilar, y la capacidad de respuesta pupilar ante la aparición de nuevos estímulos se mantiene, siempre y cuando, la nueva estimulación no se produzca en un tiempo menor a 5 minutos (106,120).

1.11.3. PDR y el proceso de nocicepción

El PDR se convierte así en una respuesta fisiológica al proceso de la nocicepción y, por ello, en un potencial indicador objetivo de presencia de dolor en el paciente que no se puede comunicar.

El reflejo de dilatación pupilar (PDR), ha sido muy utilizado durante las últimas décadas. Fue estudiado por primera vez por Philippe de La Hire (121), hace más de 300 años. Moritz Schiff (122), ya en el 1974, pensaba que el PDR era una medida precisa de dolor considerándolo como una herramienta semejante a un "anestesiómetro". Larson et al. (113) informaron por primera vez en el año 2004, que el PDR permitía la evaluación de la reacción al estímulo doloroso durante la anestesia general. Dos años después, Constant et al. (114) confirmaron que la dilatación pupilar era un signo predictivo de la presencia de dolor, que se modificaba más fácilmente y de forma más precoz que los cambios en los indicadores hemodinámicos, como la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, o el BIS en niños durante una anestesia general.

Más adelante, en un estudio realizado en el año 2009 por Li et al. (98) en pacientes sedados y con ventilación mecánica de una UCI de cirugía cardiaca, se observó un aumento significativo del tamaño pupilar de un 16%, durante el aspirado de secreciones y/o cambio postural de los pacientes. El grupo de Aissou (92), en el año 2012, en una muestra de pacientes despiertos durante el postoperatorio inmediato, evidenció una correlación entre el reflejo de dilatación pupilar y la escala de calificación verbal del dolor (VRS). Además, la PDR mostrada por el grupo con VRS>1 fue significativamente mayor a la presentada por aquellos que no mostraron dolor, e identificaron un umbral de dolor según PDR para valores de éste, mayores o iguales a un 23% sobre el basal.

Poco después, Guglielminotti et al. (115) en el año 2013, en una muestra de mujeres conscientes durante el proceso del parto, evidenciaron diferencias significativas en el tamaño pupilar durante las contracciones uterinas respecto a la situación basal sin dolor, y en presencia o no, de anestesia epidural.

Finalmente tanto el equipo de Paulus (21), como el de Lukaszewicz (22), habían publicado los primeros trabajos realizados en poblaciones de pacientes críticos profundamente sedados, en los que observaron que existía una variación del tamaño pupilar en respuesta a estímulos nociceptivos calibrados, en relación a la intensidad de los estímulos que se emplearon.

1.11.4. PDR y nivel de analgesia

Trabajos publicados recientemente presentan nuevas formas de aplicación clínica de la pupilometría en el paciente que no se puede comunicar.

Los estudios, han permitido observar que el grado de amplitud de la respuesta de la dilatación pupilar ante el estímulo doloroso es proporcional a la intensidad de éste, e inversamente proporcional a la cantidad de analgesia administrada. Esto hace que la pupilometría haya sido considerada como una herramienta válida para la realización de un seguimiento y ajuste continuo del nivel de analgesia en los pacientes, permitiendo así un equilibrio adecuado entre la nocicepción y la necesidad de analgesia de éstos (92-95,123-128).

En el campo del paciente quirúrgico, los autores consideran imprescindible la realización de ajustes continuos de la analgesia del paciente durante el acto quirúrgico. La gestión adecuada de los impulsos nociceptivos que se generan durante la intervención es una de las estrategias que se considera más importante para reducir el riesgo de sensibilización central al dolor (129). Hasta el momento, la presencia de dolor en el paciente quirúrgico y posterior ajuste de fármacos se ha realizado a través del análisis de la variación de las constantes hemodinámicas y/o movimiento del paciente. Debido a ello, el análisis de la reactividad pupilar a través de la pupilometría se convirtió en una técnica que generó muchas expectativas en la atención del paciente quirúrgico, permitiendo empezar a avanzar en el estudio de su rendimiento como herramienta de monitorización objetiva del requerimiento individual de opiáceos, tanto previo al inicio de la intervención (116) como durante la intervención (123-125) y el postquirúrgico inmediato de los pacientes (92,94,109).

Siguiendo esta misma línea y con el objetivo de valorar si esta mejora en la monitorización intraoperatoria repercutía además en la presencia de dolor y necesidad de analgesia en el postoperatorio de los pacientes, Abad et al. (95) pudieron evidenciar, en un estudio con pacientes sometidos a una histerectomía por laparoscopia, que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) durante las primeras 12 h del postoperatorio inmediato de los pacientes, tanto en el número de fármacos analgésicos que necesitaron, como en la intensidad de dolor (escala visual analógica del dolor, EVA) que refirieron, entre el grupo en el que la

monitorización analgésica intraoperatoria se realizó a través de la pupilometría, y el monitorizado siguiendo la práctica clínica habitual (monitorización de TA y FC).

Además, se ha podido observar que la respuesta de dilatación pupilar es un buen indicador de nivel y eficacia del bloqueo de nervios periféricos en pacientes anestesiados.

Huybrechts et al. (126), por ejemplo, en el año 2006 valoraron la utilidad del porcentaje de variación del tamaño pupilar obtenido tras una estimulación nociva, en pacientes sometidos a una toracocentesis con anestesia general y anestesia epidural lumbar, como guía para analizar el grado de bloqueo sensorial en los pacientes. El autor concluyó que un aumento mayor o igual a 1 mm en el PDR, era un valor predictivo de bloqueo insuficiente con una sensibilidad del 73%, una especificidad del 91%, y unos valores predictivos positivos-negativos del 94% y el 65% respectivamente.

De manera similar, Isnadon et al. (127), analizaron la respuesta al dolor en pacientes con anestesia general y un bloqueo unilateral del nervio ciático poplíteo. La respuesta del PDR al estímulo nociceptivo de 60mA en ambas extremidades fue de unas medianas de 2% (1%-4%) y 17% (13%-24%) respectivamente, mostrando diferencias significativas entre ambas ($p < 0,01$).

Finalmente Duceau et al. (128), pudieron comprobar la fiabilidad del PDR como guía para monitorizar la perfusión de fármacos anestésicos por vía epidural en función al grado de bloqueo toracovertebral en pacientes bajo anestesia general durante una cirugía de mama. Durante el estudio se volvieron a evidenciar diferencias significativas de PDR entre el dermatoma bloqueado y el no bloqueado empleado como control, obteniendo una mediana de PDR del 9% (4%-13%) en el lado anestesiado y del 41% (27%-66%) en el lado control respectivamente. Además, se obtuvo una correlación lineal entre el incremento de la PDR en el lado bloqueado y las puntuaciones máximas de dolor durante el postoperatorio, convirtiendo así a la PDR en un buen indicador para la detección del bloqueo nervioso ineficaz durante el postquirúrgico inmediato.

Finalmente, Guglielminotti (116), en el año 2015, propuso valorar la validez del reflejo de dilatación pupilar producido a través de un estímulo de 60 mA sobre el

nervio mediano, como herramienta predictora de movimiento del paciente durante el estímulo quirúrgico. En este trabajo, se puso a prueba la PDR, en un grupo de mujeres durante el procedimiento de dilatación de cérvix y ante diferentes concentraciones de remifentanilo, obteniendo mayor PDR en pacientes que mostraron movimiento frente a los que no lo mostraron, y dosis medias menores de remifentanilo en aquellos que se movieron durante el procedimiento.

En el área del paciente crítico, sin embargo, la pupilometría ha sido estudiada como herramienta con una potencial validez predictiva de dolor ante las intervenciones del cuidado diario del paciente. Autores como Paulus (21) y Lukaszewicz (22) entre otros, consideran que la PDR podría ser un parámetro que indicara la necesidad de analgesia previa a la realización de estímulos potencialmente dolorosos. En el artículo publicado en el año 2013 por Paulus et al. (21), realizado en pacientes profundamente sedados (RASS -4 y -5), y en ventilación mecánica, se concluyó que una variación del diámetro de la pupila mayor o igual al 5% durante una estimulación tetánica 20mA era altamente predictiva de analgesia insuficiente durante la aspiración endotraqueal, obteniendo una sensibilidad del 85% (IC95%, 74%-96%) y una especificidad del 74% (IC95%, 61%-88%). Lukaszewicz AC et al. (22), por otro lado, propusieron analizar el reflejo de reactividad pupilar a la luz con el mismo fin, y concluyeron que una variación del tamaño pupilar del 19% podría ser un mínimo que indicara la necesidad de preanalgesia, o en su defecto, de analgesia insuficiente ante procedimientos potencialmente dolorosos en pacientes profundamente sedados (RASS de -5) y con una puntuación basal de BPS de 3. Este punto obtuvo unos parámetros de rendimiento diagnóstico elevados presentando una sensibilidad del 100% (IC95%, 100%-100%) y una especificidad del 77% (IC95%, 54%-100%).

1.11.5. PDR, fármacos y disfunciones fisiopatológicas

La variación del tamaño pupilar ante los estímulos ha sido observado tanto en pacientes conscientes (92,112,115) como en pacientes sedados (21,22,93,95,113,114,116,117,123-128,130), ante respuestas a estímulos dolorosos experimentales calibrados (70,93,112,116-118,126-128) como tras estímulos naturales (115), mostrando variaciones del tamaño de la pupila mayores a medida que se incrementaba el estímulo nociceptivo (21,131). No obstante, es

importante valorar la posible existencia de situaciones tanto clínicas como ambientales, en las que la respuesta pupilar se pudiera ver inhibida y/o modificada, y que, de no ser tenidas en cuenta, podrían suponer una limitación para el uso clínico de la pupilometría en la valoración de la respuesta nociceptiva del dolor en el paciente crítico.

Los pacientes sedados y en ventilación mecánica son pacientes que precisan de tratamientos plurifarmacológicos para su mantenimiento. Ante la posible influencia de diferentes drogas sobre el reflejo pupilar, los autores concluyen que el reflejo de dilatación pupilar ante una estimulación nociva se mantiene durante la administración, en dosis terapéutica, de fármacos habitualmente utilizados en anestesia, incluso en presencia de simpaticolíticos (106,118,132). En el caso de los fármacos empleados durante la anestesia de los pacientes no producen una variación significativa del tamaño pupilar incluso en pacientes con niveles de anestesia profundo (106). Los fármacos relajantes como el vecuronio, el pancuronio y el rocuronio no alteran la reactividad pupilar (133).

Respecto al efecto de los fármacos opioides, tanto sobre el tamaño pupilar como ante el reflejo pupilar en respuesta al estímulo nociceptivo, los estudios evidencian que pese a que el tamaño basal de la pupila se muestre dependiente a la dosis de fármacos opioides, se precisan de dosis elevadas de éstos para inhibir tanto el reflejo fotomotor, como la respuesta a la nocicepción (134). Se necesitan de dosis superiores a 5 ng/ml de remifentanilo en plasma para bloquear el PDR en pacientes en tratamiento con propofol (93) y concentraciones plasmáticas de alfentanilo de 100 ng/mL, durante una anestesia con isoflurano, para que la respuesta al estímulo doloroso se inhiba (134). Aissou et al. (92), en una muestra de pacientes en tratamiento con morfina, observaron que pese a que todos sus pacientes mantuvieron sus pupilas mióticas, su respuesta pupilar tras realizar una estimulación sobre la herida quirúrgica fue diferente. No obstante, es importante considerar que los opioides podrían afectar el PDR de forma dependiente a la dosis administrada debido a su efecto pupiloconstrictor (106,134).

Por otro lado, sin embargo, existen fármacos ante los que la respuesta pupilar al estímulo nociceptivo podría verse artefactada e incluso anulada, tal y como ocurriría en pacientes en tratamiento con atropina (105), clonidina (135), tramadol, drogas

bloqueadoras de dopamina como el droperidol y la metoclopramina (136), medicamentos antipsicóticos (106), dexmetomidina (137), ketamina (138) y adrenalina.

Además, de forma secundaria a una posible lesión en las estructuras anatómicas que regulan el reflejo, la respuesta pupilar podría verse afectada en mayor o menor medida en pacientes diabéticos y con patologías oftalmológicas (cataratas, conjuntivitis, o alta miopía); pacientes con patologías neurológicas (traumatismo craneoencefálico grave, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral, o esclerosis múltiple) (109); y en pacientes con feocromocitomas, situación en la que la secreción aumentada y no controlada de catecolaminas produciría una dilatación pupilar que pudiera llegar a condicionar la respuesta pupilar al estímulo nociceptivo (106,139).

En relación al nivel de sedación del paciente que precisa de ventilación mecánica, la variación del tamaño pupilar y la velocidad máxima de respuesta es menor en el paciente profundamente sedado ($BIS < 40$) no habiéndose encontrado diferencias entre los grupos de nivel de sedación moderada ($40 < BIS < 60$) y sedación ligera ($BIS > 60$) (140).

Por último, no se debe desestimar que la edad del paciente podría influir en el tamaño pupilar y su capacidad de respuesta ante los diferentes estímulos, habiéndose observado que el tamaño de la pupila disminuye 0,4 mm por década a partir de los 16 años (141).

1.11.6. PDR y video pupilometría

Lowenstein y Loewenfeld fueron los primeros investigadores que propusieron la pupilometría por infrarrojos como herramienta para el estudio de diferentes situaciones clínicas, efecto de fármacos, respuestas fisiológicas etc. ya en el año 1958 (142).

El PDR es un parámetro fisiológico que varía muy fácilmente tras un estímulo nociceptivo, pero la medición del tamaño pupilar y sus variaciones no han sido posibles de realizar hasta que surgió la video-pupilometría. Estos nuevos dispositivos nos permiten realizar mediciones del tamaño pupilar con gran

precisión, tanto en estado basal, como ante diferentes condiciones ambientales y estímulos, permitiendo identificar variaciones mínimas del tamaño pupilar, imposibles de medir y detectar a través de la exploración visual simple de la pupila.

Durante este proyecto el pupilómetro utilizado ha sido el pupilómetro Neurolight AlgiScan®. Este dispositivo permite realizar mediciones rápidas y de forma no invasiva para el paciente, con un rango de medición entre 0,1 a 10 mm (tamaño de pupila), con una precisión de 0,1 mm, y una resolución de 0,01 mm, manteniendo una frecuencia de adquisición de imagen y medición de 67 Hz. Además, dispone de un protector ocular y de una videocámara con luz infrarroja, que permiten realizar mediciones de las modificaciones del tamaño pupilar en la oscuridad sin interferir en la respuesta pupilar, en respuesta tanto a estímulos luminosos como eléctricos calibrados.

Este pupilómetro cuenta con una pantalla a través de la cual permite la visualización de forma clara y objetiva, tanto de forma numérica como gráfica de las mediciones, permitiendo la valoración inmediata de la respuesta pupilar del paciente ante el estímulo realizado (Figura 2).

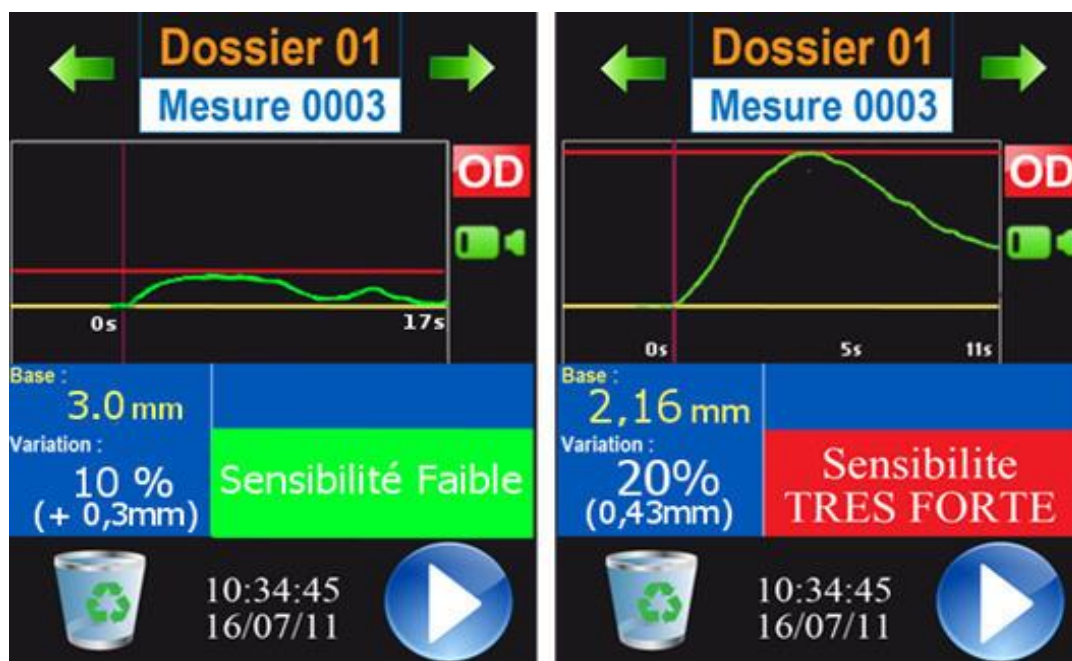


Figura 2. Pantalla de resultados del pupilómetro Neurolight AlgiScan®. Imagen cedida por Prhoinsa-Proyectos Hospitalarios Internacional, S.A.

El pupilómetro mide de forma objetiva parámetros como el diámetro basal previo a la estimulación y mínimo de la pupila, la variación del tamaño de la pupila en mm, el porcentaje de variación obtenido ($\text{Var.} = (\text{Máx.} - \text{Min.}) / \text{Max.} * 100$), la velocidad de contracción de la pupila en mm/sg y la latencia de la respuesta en msg, ante el estímulo luminoso por un lado; y el diámetro basal, el diámetro máximo y el porcentaje de la variación del tamaño pupilar ($\text{Var.} = (\text{Máx.} - \text{Min.}) / \text{Min.} * 100$) obtenido tras el estímulo doloroso por otro.

Para ello, el Neurolight AlgiScan® dispone de diferentes modos de análisis de la respuesta pupilar. El modo “Flash”, permite medir y registrar cambios en el diámetro pupilar y parámetros que definen la dinámica de la respuesta pupilar tras el estímulo luminoso. La característica AlgiScan® del pupilómetro, en el modo “Tétanos”, permite medir durante 10 segundos el reflejo de dilatación pupilar, secundario a un estímulo nociceptivo eléctrico calibrado de intensidades comprendidas entre los 5 y 60 mA, emitido por el propio pupilómetro, a través de un sensor colocado sobre el nervio cubital del paciente. El pupilómetro, además, permite la monitorización continua del tamaño basal y los cambios en el diámetro pupilar que se producen durante un máximo de 60 segundos, a través del modo “DRP”, función especialmente útil para la valoración de la respuesta pupilar ante estímulos nociceptivos no calibrados. Por último, el dispositivo, cuenta con una modalidad más, denominada modo “PPI” (Pupillary Pain Index) destinada a estimar la necesidad analgésica del paciente, aplicable únicamente en pacientes sedados y con un nivel de analgesia que les permita soportar una estimulación eléctrica de 60mA durante 3 seg., sin alterar los parámetros fisiológicos hemodinámicos. En esta modalidad, el pupilómetro emite de forma consecutiva, estímulos de intensidad creciente calibrada entre 10mA y 60mA, hasta que se obtiene un aumento de la reactividad pupilar del 13%, momento en el que se detiene. Alcanzado este punto, propone una tabla de puntuaciones PPI y un código de colores a través de los cuales se podría estimar la necesidad de ajustar el nivel de analgesia del paciente.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La valoración y gestión del dolor en el paciente crítico sigue siendo un área de cuidado muy compleja, y en continua revisión en los equipos de las unidades de cuidados intensivos (UCI).

La evaluación del dolor es un cuidado fundamental en el paciente crítico, muy condicionado, sin embargo, por su realidad clínica, su capacidad para comunicarse y el nivel de sedación que precise. Las respuestas conductuales del paciente sedado ante el estímulo doloroso son muy sutiles y, en ocasiones muy inespecíficas, si se comparan con las respuestas de dolor identificadas por las escalas conductuales validadas de dolor. Por otro lado, en el caso de los pacientes con niveles de sedación ligera en los que todavía el paciente no se puede comunicar, es difícil de diferenciar de forma objetiva el dolor de otros factores confusores como puede ser la agitación, ansiedad y miedo.

A día de hoy, sigue siendo necesario realizar razonamientos clínicos individuales continuos ante los cambios conductuales detectados en cada paciente. Situación que hace que la clasificación de los signos observados pueda ser muy subjetiva y condicione las decisiones terapéuticas que se tomen en relación a los cambios percibidos. En muchas situaciones y, pese a los grandes avances realizados en esta área de cuidado, los profesionales de enfermería que atienden al paciente crítico continúan utilizando sus conocimientos clínicos y pautas de actuación aprendidos durante su experiencia profesional, para detectar, prevenir y actuar ante situaciones de dolor. Por otro lado, la aparición de cambios en las constantes hemodinámicas y/o episodios de desadaptación del respirador, y el riesgo-miedo a desencadenar una inestabilidad tanto hemodinámica como respiratoria en los pacientes, de forma secundaria al uso de analgésicos y sedantes, siguen siendo unos de los criterios de mayor peso, aun no siendo el recomendado por las guías de práctica clínica, para determinar la presencia de dolor en el paciente y decidir la pertinencia de su tratamiento.

El dolor del paciente crítico ha sido durante años un área muy importante de reflexión en el ámbito de la práctica clínica. Sin embargo, aún no se dispone de un “gold standard” que permita detectar la presencia o no de dolor en un paciente

sedado sin signos de dolor apreciables, que ayude a determinar la intensidad del dolor en aquel que muestra cambios conductuales y que haga posible evaluar la eficacia de los tratamientos de analgesia administrados a los pacientes. Continuamos precisando de instrumentos que faciliten la valoración del dolor con una validez, fiabilidad, y especificidad adecuada, y que permitan tomar decisiones acordes a las necesidades individuales de cada paciente.

Por todo ello, este proyecto propone el uso de la pupilometría como herramienta objetiva y precisa, para la medición de la respuesta fisiológica autónoma al estímulo doloroso. Se trata en definitiva de, analizar la validez de la medición de la respuesta pupilar al estímulo nociceptivo para poder discriminar pacientes con dolor de los que no lo tienen, sin depender del tipo de cambio conductual que realice el paciente, la magnitud percibida de éste, ni la interpretación de un observador. Además, atendiendo a los resultados obtenidos en estudios anteriores, el PDR es un parámetro muy sensible ante estímulos de mínima intensidad que podría permitir predecir la necesidad de analgesia de forma previa a las intervenciones del cuidado diario, disminuyendo la frecuencia de picos de dolor agudo de origen iatrogénico en el paciente.

La pupilometría en la actualidad es una técnica ampliamente estudiada durante la monitorización de nivel de analgesia y gestión de opiáceos en el ámbito de la anestesiología tanto en el intraoperatorio como durante el postoperatorio inmediato. Sin embargo, existe una experiencia limitada en el ámbito del paciente crítico, sedado y en ventilación mecánica.

La medición del PDR podría llegar a ser un instrumento de gran utilidad en la valoración del dolor y adecuación de la administración de analgesia a las necesidades individuales de cada paciente crítico, permitiendo así monitorizar el grado de confort del paciente y prevenir las complicaciones derivadas de una gestión inadecuada del nivel de analgesia en éste.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La dilatación pupilar es un método válido para determinar la presencia de dolor en un paciente analgosedado sometido a ventilación mecánica sin capacidad para comunicarse tanto de forma verbal como escrita.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos Generales

- I. Determinar el rendimiento diagnóstico de la dilatación pupilar según pupilometría para detectar dolor respecto a la escala Behavioural Pain Scale (BPS).
 - Analizar parámetros de rendimiento diagnóstico global de la PDR frente a la BPS.
 - Evaluar el grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos.
- II. Determinar el estímulo eléctrico de menor intensidad con mejores propiedades diagnósticas para predecir la necesidad de analgesia previa ante intervenciones del cuidado diario del paciente.
 - Analizar parámetros de rendimiento diagnóstico de la PDR frente a la BPS en cada estímulo de intensidad de estimulación eléctrica calibrada.

4.2. Objetivos Específicos

- I. Describir y comparar el comportamiento de las escalas conductuales y pupilometría como herramienta para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos.
 - Describir el comportamiento de las escalas BPS, ESCID y la PDR ante diferentes estímulos.
 - Comparar el comportamiento de las escalas BPS, ESCID y la PDR, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos.
 - Evaluar el grado de acuerdo/concordancia entre BPS/ESCID, y ESCID/PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

- Analizar el efecto de otros factores relacionados con el dolor sobre los instrumentos BPS y pupilometría.
- II. Describir y comparar las modificaciones que se producen en los indicadores fisiológicos como la frecuencia respiratoria (FR), la frecuencia cardiaca (FC), la tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD), y la saturación de oxígeno (SATO₂), e indicadores de nivel de sedación monitorizados a través del índice biespectral (BIS), el electromiograma (EMG) y la escala de agitación-sedación de Richmond (RASS), ante diferentes estímulos.
- Describir las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS ante los diferentes estímulos.
 - Comparar el comportamiento de las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos.
 - Evaluar el grado de acuerdo/concordancia entre las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS (variación 10%, escalas +1) / BPS y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS (variación 10%, escalas +1) / PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Estudio de pruebas diagnósticas en el que se valoró la capacidad diagnóstica de la pupilometría para discriminar dolor, a través del comportamiento del reflejo de dilación pupilar ante estímulos nociceptivos, y frente a la escala BPS (método de referencia).

Para ello se precisó de la realización de mediciones durante diferentes intensidades de estimulaciones eléctricas calibradas realizadas por el pupilómetro y durante el procedimiento de aspirado de secreciones.

En este proyecto también se analizaron las variaciones de la escala conductual de dolor ESCID, escala de dolor propuesta por el equipo de sedación y analgesia de la SEMYCIUC, y de los indicadores indirectos de dolor, tanto fisiológicos como de nivel de sedación, obtenidos durante las estimulaciones.

5.2. Población a estudio

Pacientes mayores de 18 años ingresados en la UCI del Hospital Universitario de Álava, analgosedados y en ventilación mecánica, incapaces de comunicarse verbalmente, con consentimiento informado por un familiar de primer grado y/o representante legal.

5.3. Criterio de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y
- Pacientes analgosedados con ventilación mecánica y
- Pacientes con imposibilidad de comunicar su dolor de forma verbal con capacidad para entender castellano/euskera y
- Pacientes con BPS basal de 3 y
- RASS entre -1 y -4.

5.4. Criterios de exclusión

- Pacientes en tratamiento con miorelajantes (relajantes musculares en infusión continua o 2 horas después de la administración de una dosis aislada), enfermedades neuromusculares que afecten a las respuestas conductuales y pacientes con polineuropatía severa, definida como la ausencia de reflejos tendinosos profundos con debilidad distal e incapacidad para la movilidad. Pacientes tetraparéticos.
- Pacientes diabéticos con patologías oftalmológicas que afecten a la reactividad pupilar; Síndrome de Adie, Pupila de Argyll Robertson, neuropatía autonómica diabética, uveítis; o con posibilidad de transmitir infecciones oculares; conjuntivitis.
- Pacientes neurológicos con posible afectación del III par craneal (Síndrome de Horner) por lesión del tronco cerebral, de la médula cervical, cáncer del lóbulo superior pulmón, disección de la carótida y/o la cefalea en racimos.
- Pacientes neurocríticos con escala de coma de Glasgow al ingreso menor o igual de 6, con hipertensión intracraneal e infartos pontinos.
- Pacientes en tratamiento con fármacos que interfieren con la reactividad en el reflejo de dilatación pupilar (PDR): atropina, clonidina, dexmedetomidina, tramadol, droperidol, ketamina, adrenalina, óxido nitroso y bloqueantes de los canales del calcio (amlodipino, nimodipino).
- Pacientes en tratamiento con metoclopramida, solo si la han recibido 30 minutos antes de la medición del reflejo.
- Pacientes en las primeras 24 horas tras parada cardiaca reanimada (PCR).
- Pacientes que presenten gran inestabilidad hemodinámica que requieran dosis altas de vasopresores (dosis de noradrenalina superiores a 0,6µg/kg/min, dosis de dobutamina superiores a 10µg/kg/min y/o adrenalina a cualquier dosis).
- Pacientes con feocromocitomas no tratados.

- Pacientes que no dispongan del documento de consentimiento informado firmado por familiares de primer grado o representantes legales en su defecto.

5.5. Criterios de retirada

Se retiraron del estudio a los pacientes que presentaron los siguientes motivos, entre otros:

- Pacientes que presentaron inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria durante la aplicación del protocolo.
- Pacientes que precisaron de administración de analgesia previa al aspirado de secreciones por desadaptación a ventilación mecánica y/o inestabilidad hemodinámica ante procedimientos invasivos.
- Pacientes que, durante el desarrollo del protocolo, presentaron la necesidad de prescripción clínica de fármacos excluidos.

En el momento de abandonar el estudio, se recogió la razón principal para la retirada y, el paciente fue reevaluado hasta estabilización siguiendo la práctica clínica habitual.

5.6. Tamaño muestral

Según el método propuesto por Flahault et al. en 2005 (143), para estimar una sensibilidad prevista de la prueba de 0,95 con un intervalo de confianza (95%) no inferior a 0,80, se necesitaron aproximadamente 50 casos con dolor. Si la prevalencia de dolor en pacientes con ventilación mecánica a los que se realiza un aspirado endotraqueal según el estudio publicado por Paulus et al. (21) en el año 2013, es del 68%, se precisaron aproximadamente 24 casos sin dolor.

5.7. Intervención

Durante el proyecto se realizaron mediciones de la variación del tamaño pupilar mediante pupilometría, ante un estímulo no doloroso, como el pase de una gasa sobre el brazo derecho durante 20 segundos, ante estímulos nociceptivos calibrados de 10mA, 20mA, 30mA y 40mA respectivamente, y finalmente, durante

la realización de un aspirado de secreciones endotraqueales (AET), procedimiento doloroso habitual en el cuidado del paciente crítico analgosedado y en ventilación mecánica. Durante la realización de los estímulos se recogieron puntuaciones de comportamientos de presencia de dolor según escala BPS, escala ESCID y otros indicadores indirectos de presencia de dolor como son los indicadores fisiológicos FC, TAS, TAM, TAD, FR, SATO2 y cambios en el nivel de sedación recogidos según escala RASS, EMG y BIS.

5.7.1. Variables principales de resultado

- **Reflejo de dilatación pupilar (PDR) ante un estímulo doloroso.** Porcentaje de variación de tamaño pupilar partiendo de un diámetro basal en milímetros. Fuente: Pupilómetro portátil Neurolight ALGISCAN® (Modo "DRP", Modo "Tétanos"). Variable cuantitativa, continua.
- **Dolor según la escala Behavioural Pain Scale (BPS) (45). Escala de medición de respuestas conductuales ante el estímulo doloroso.** Puntuación máxima de 12, y mínima de 3 puntos. Valores menores de 4 fueron considerados de no dolor y los mayores o iguales que 4 indicativos de dolor. Variable cualitativa, categórica dicotómica.

5.7.2. Variables secundarias

- **Dolor según la escala de conductas indicadoras de dolor (ESCID) (47):** Versión modificada de la escala CAMPBELL (58). Escala propuesta por la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) publicada en las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación (34). Cuenta con 5 ítems conductuales (muskulatura facial, tranquilidad, tono muscular, respuesta verbal y confortabilidad), con un rango total de puntuación de 0 a 10 y permite la graduación del dolor en, no dolor; 0 puntos, dolor leve, entre 1 y 3 puntos, dolor moderado; de 4 a 6 puntos, y dolor grave de 7 a 10 puntos. Valores menores de 1 fueron considerados de no dolor y los mayores o iguales que 1 indicativos de dolor. Variable cualitativa, categórica dicotómica.

- **Variación del nivel de sedación y actividad muscular a nivel frontal** frente al estímulo doloroso medido a través de la monitorización no invasiva del índice biespectral (BIS®) / Electromiograma (EMG). Porcentaje de variación tanto de nivel de BIS como del EMG respecto al basal. El índice biespectral (BIS®) es un sistema no invasivo de monitorización neurofisiológico del SNC. Se entiende como paciente sobredado, aquel con valores de $BIS \leq 40$; paciente con sedación profunda aquel con valores de BIS entre 40 y 60; y paciente con sedación superficial aquel que tiene unos valores de $BIS > 60$. Permite, además, la detección de aumento de la actividad muscular a nivel frontal, reflejado a través del EMG. Valores de ambas número de 0 a 100. Se consideró la presencia de dolor a variaciones del 10% sobre el valor inicial tanto del BIS como del EMG. Valor BIS: Variable cuantitativa, continua. Valor EMG: Variable cuantitativa, discreta. Presencia de dolor según BIS y/o EMG: Variable cualitativa, categórica dicotómica

- **Variación en los indicadores fisiológicos/ parámetros hemodinámicos:** parámetros hemodinámicos monitorizados de forma continua a través del monitor de cabecera del paciente:
 - Frecuencia cardíaca (FC): Medida en latidos por minuto, objetivada previo a la realización del procedimiento (basal) y durante el procedimiento. Se consideró signo de dolor, variaciones del 10% sobre el valor basal. Variable cuantitativa, continua. Presencia de dolor según FC: variable cualitativa, categórica dicotómica.
 - Tensión arterial sistólica (TAS): Medida en milímetros de mercurio (mmHg), objetivada previo a la realización del procedimiento (basal) y durante el procedimiento. Se consideró signo de dolor, variaciones del 10% sobre el valor basal. Variable cuantitativa, continua. Presencia de dolor según TAS: variable cualitativa, categórica dicotómica.
 - Tensión arterial diastólica (TAD): Medida en milímetros de mercurio (mmHg), objetivada previo a la realización del procedimiento (basal) y durante el procedimiento. Se consideró signo de dolor, variaciones del 10% sobre el valor basal. Variable cuantitativa, continua.

- Presencia de dolor según TAD: variable cualitativa, categórica dicotómica.
- Tensión arterial media (TAM): Medida en milímetros de mercurio (mmHg), objetivada previo a la realización del procedimiento (basal) y durante el procedimiento. Se consideró signo de dolor, variaciones del 10% sobre el valor basal. Variable cuantitativa, continua. Presencia de dolor según TAM: variable cualitativa, categórica dicotómica
 - Frecuencia respiratoria (FR): Medida en respiraciones por minuto, objetivada previo a la realización del procedimiento (basal) y durante el procedimiento. Se consideró signo de dolor, variaciones del 10% sobre el valor basal. Variable cuantitativa, continua. Presencia de dolor según FR: variable cualitativa, categórica dicotómica.
 - Saturación por pulsioximetría (SATO2): Medida en porcentaje, objetivada previo a la realización del procedimiento (basal) y durante el procedimiento. Se consideró signo de dolor, variaciones del 5% sobre el valor basal. Variable cuantitativa, continua. Presencia de dolor según SATO2: variable cualitativa, categórica dicotómica.
- **Variación de la Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (144):** Escala de agitación-sedación de Richmond. Escala validada para la monitorización del grado de sedación agitación del paciente crítico. Escala gradual de valores de +4 a -5. Puntuación recogida mediante la observación e interacción con el paciente. Se utilizó esta escala de sedación teniendo en cuenta que una mayor agitación es generalmente el primer signo clínico de dolor. Se consideró signo de dolor el aumento de al menos 1 punto durante la aspiración de secreciones. Variable cuantitativa, discreta. Presencia de dolor según RASS: variable cualitativa, categórica dicotómica.

5.7.3. Covariables

- **Edad:** número de años. Fuente: historia clínica del paciente. Variable cuantitativa, continua.

- **Sexo al nacimiento:** Hombre/Mujer. Fuente: historia clínica del paciente. Variable cualitativa, nominal.
- **Índice de masa corporal (IMC):** calculado dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura}^2 [\text{m}^2]$). Fuente: historia clínica del paciente. Variable cuantitativa, continua.
- **Motivo de ingreso:** causa médica o quirúrgica a su vez desglosado en síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), post-quirúrgico, sepsis, politraumatizado, etc.; diagnóstico al ingreso del paciente. Fuente: historia clínica del paciente. Variable cualitativa, nominal.
- **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) (145).** Sistema de valoración de la gravedad de la situación clínica y pronóstico de mortalidad del paciente ingresado en una UCI. El puntaje del score fue calculado a las 24 horas del ingreso del paciente en UCI. Fuente: historia clínica del paciente. Variable cuantitativa, discreta.
- **Número de dispositivos invasivos.** Tipo de dispositivo invasivo (catéter arterial, catéter venoso central, catéter venoso periférico, drenaje torácico, sonda gástrica, sonda vesical, drenajes, fijador externo, otros (férulas) y número. Fuente: Historia clínica del paciente. Variable cuantitativa, discreta.
- **Escala de Coma de Glasgow (GCS) (146):** escala de valoración del nivel de conciencia del paciente. Parámetros a valorar: la apertura ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora. El valor más bajo que puede obtenerse es de 3 (1 + 1 + 1), y el más alto de 15 (4 + 5 + 6). Fuente: historia clínica del paciente. Variable cuantitativa, discreta.
- **Fármaco/dosis de sedante y analgésico:** medicación analgésica y sedante pauta en el tratamiento (dosis aisladas o perfusión continua en mgr/kg/h y $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{h}$ recibidas en las 24 horas previas al procedimiento y durante el mismo). Fuente: historia clínica del paciente. Tipo de fármaco: variable cualitativa, nominal. Dosis: variable cuantitativa, continua.
- **Fármaco/ dosis de inotrópico/ vasoactivo:** nombre del fármaco $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ (perfusión continua en $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{min}$ recibidas en las 24 horas previas al procedimiento y durante el mismo). Fuente: historia clínica del paciente. Tipo

de fármaco: variable cualitativa, nominal. Dosis: variable cuantitativa, continua.

5.8. Instrumentos de medida

- Escalas de medición de dolor y sedación:
 - Escala BPS (Anexo I).
 - Escala ESCID (Anexo III).
 - Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)(Anexo IV).
- Escala de coma GLASGOW (Anexo V).
- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) (Anexo VI)
- Monitorización del índice Biespectral BIS® (Anexo VII)
- PUPILOMETRO Neurolight ALGISCAN® (Anexo VIII).

5.9. Recogida de datos

5.9.1. Fase de formación

El periodo de formación de los investigadores colaboradores en la recogida de datos, tuvo como objetivo aportar los conocimientos suficientes para el uso adecuado de la herramienta Pupilómetro Neurolight ALGISCAN® y puesta en común de la aplicación de escalas BPS/ESCID. También, se procedió a la explicación del protocolo de trabajo del proyecto, criterios de inclusión y exclusión, requisitos del consentimiento informado y presentación, y manejo del cuadernillo de recogida de datos. Se presentaron los algoritmos de trabajo, y se colocaron en forma de póster, en la sala de pacientes, sala de sesiones, y controles de enfermería (Anexo IX). Se estableció un sistema de comunicación ágil entre el equipo que permitió intervenir de forma rápida, tratando de evitar en la medida de lo posible la pérdida de pacientes con niveles de sedación muy ligeros y en fase próxima al destete de la ventilación mecánica.

5.9.2. Fase de reclutamiento y recogida de datos

El estudio tuvo lugar en la UCI del Hospital Universitario de Álava. Se realizó un único protocolo por paciente y las mediciones se realizaron durante la primera semana de estancia en UCI, a partir del día dos del ingreso. Los pacientes permanecieron analgosedados siguiendo práctica habitual establecida en el protocolo de analgesia y sedación vigente en los centros, ambos en la misma línea que las recomendaciones de analgosedación publicadas recientemente (14,30,34).

Previo al inicio de la recogida de datos se elaboraron dosieres resumen del proyecto, cuadernillos de recogida de datos, manual reducido del pupilómetro, secuencias de intervención, y tablas de medición de dolor de mano, impresas para consultar a pie de cama del paciente. Además, se dispuso todo el material para la recogida de datos en un lugar fijo, seguro y de fácil acceso acordado entre los responsables de las unidades y el equipo investigador.

Todos los pacientes contaron con monitorización BIS® y monitorización hemodinámica y respiratoria (monitorización multimodal: TAS, TAM, FC, FR, SATO2).

El investigador colaborador referente del centro participante, fue la persona encargada de identificar a los pacientes que reuniendo los criterios de inclusión y exclusión eran susceptibles de participar en el estudio. Previo al inicio del protocolo, los familiares de los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito del proyecto, y dieron su consentimiento informado de forma escrita para la participación del familiar o representado en el proyecto (Anexo X). Una vez confirmada su participación en el estudio se procedió a la cumplimentación de los datos demográficos del paciente en el cuadernillo de recogida de datos, y puesta en marcha de vías de comunicación y coordinación del equipo de colaboradores a participar en el trabajo de campo.

La lectura del PDR se realizó a través del video pupilómetro portátil Neurolight AlgiScan® (ID Company, Marseilles, France). La medición del tamaño pupilar se llevó a cabo siguiendo rigurosamente el protocolo de utilización recomendado por el fabricante. Durante el proyecto, se utilizó el pupilómetro en modo "DRP", que permite la grabación de la variación del tamaño de la pupila durante una

intervención no dolorosa y la intervención de aspirado de secreciones, y en modo "Tétanos", prueba de reactividad pupilar del paciente a la estimulación nociceptiva calibrada.

La estimulación eléctrica fue de 10mA, 20mA, 30mA y 40mA respectivamente, estímulos de intensidad bien tolerada en pacientes analgosedados, e inferiores a los aplicados en técnicas incluidas en la práctica clínica habitual del paciente crítico. El estímulo fue realizado a través del propio pupilómetro y emitido a través de unos electrodos que se colocaron sobre el nervio cubital, sobre una piel limpia y libre de toda lesión, en la cara interior de la muñeca de cada paciente.

La medición de la variación del tamaño pupilar se mantuvo durante 20 segundos en las mediciones realizadas en modo "DPR" y durante 10 segundos en el caso de las mediciones realizadas con el pupilómetro en modo "Tétanos".

Previo a la realización del protocolo, el paciente permaneció en reposo y sin intervenciones potencialmente dolorosas al menos durante 1 hora, tratando de evitar que se produjera un efecto sumatorio de dolor y un potencial sesgo en las puntuaciones. Además, durante las mediciones se evitó la luz directa sobre los ojos, mediante el protector ocular de silicona propio del pupilómetro y ocluyendo el ojo contralateral al estudio con un pequeño Steri-Strip® en los casos en los que fue preciso, y se procedió a silenciar las alarmas, para evitar posibles interferencias en las mediciones de la respuesta pupilar.

Durante el desarrollo del protocolo de intervención, se anotaron las mediciones máximas observadas durante todos los procedimientos y únicamente fueron aceptados como válidos los valores del pupilómetro que fueron obtenidos bajo un nivel de impedancia óptimo (parámetro que se valoró y optimizó al inicio del protocolo de intervención). El paciente permaneció en decúbito supino durante todo el protocolo experimental.

Los pacientes fueron evaluados por el equipo investigador formado por tres personas, permaneciendo las mediciones tanto de la pupilometría como de las escalas, ciegas entre sí.

Para la realización de los procedimientos no doloroso (roce de una gasa sobre una zona sana del antebrazo del paciente) y doloroso (AET) se contó con la colaboración de la enfermera responsable del paciente, independiente al estudio.

Finalmente, la técnica de aspiración de secreciones traqueales mediante succión, se realizó según protocolo actualizado vigente en la unidad, y durante un momento de pertinencia clínica de éste.

5.9.2.1. Protocolo de recogida de datos

La fase de recogida de datos dio comienzo con la monitorización del paciente, preparado del pupilómetro y sensores de estimulación, repaso del protocolo de recogida de datos entre el equipo encargado del trabajo de campo, reparto de funciones entre los investigadores, y valoración del estado basal del paciente. Todos los pacientes disponían de una pauta de analgesia basal, BPS de partida de 3 puntos y, como medida ética y de seguridad, fueron pacientes que estaban clínicamente estables, en ausencia de alteraciones hemodinámicas y/o respiratorias.

El registro de datos se realizó, antes y después de cada procedimiento (Anexo XI). Todos los pacientes reclutados fueron sometidos a un estímulo no doloroso, estímulos nociceptivos calibrados de distinta intensidad (10mA, 20mA, 30mA y 40mA), y a un estímulo clínico doloroso (el aspirado de secreciones).

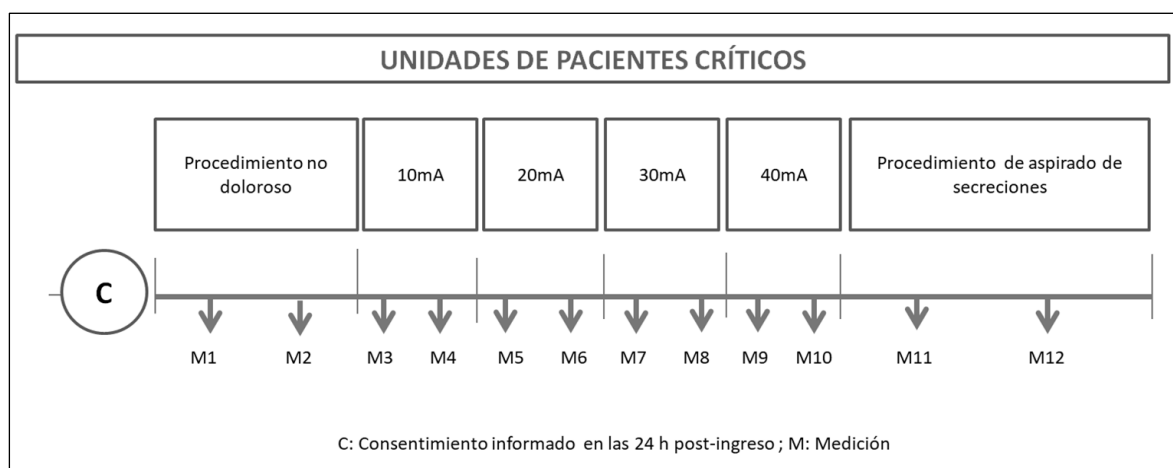
En cada medición (M) se anotaron la PDR, BPS, ESCID, BIS, RASS, el EMG y las constantes fisiológicas del paciente.

Las mediciones M1, M2 fueron realizadas de forma previa y durante el procedimiento no doloroso. Siguiendo la metodología de otros trabajos publicados, la evaluación de la respuesta de la PDR ante un procedimiento no doloroso, se realizó durante la fricción suave con una gasa de tela sobre la cara lateral de uno de los brazos del paciente (piel sana sin lesiones), de esta manera se estableció un elemento comparativo o de control, con el procedimiento doloroso y tuvo una duración de 20 segundos (147).

A continuación, se realizaron las mediciones M3, M4 obtenidas antes y después de la realización de un estímulo de 10mA a través del pupilómetro en modo tétanos. Se repitió el mismo procedimiento para la recogida de las mediciones M5/M6; M7/M8; y M9/M10, con 20mA, 30mA y 40mA respectivamente.

Finalmente se procedió a la realización de las mediciones antes y después del procedimiento nociceptivo clínico. Las M11/M12 fueron recogidas durante la realización el aspirado de secreciones endotraqueales del paciente, manteniendo la video grabación del pupilómetro durante 20 segundos.

Entre las mediciones M3/M4, M5/M6, M7/M8, M9/M10, M11/M12, se aseguró un tiempo de lavado de 5 minutos (hasta recuperar situación basal) con el fin de asegurar que los valores que se recogieran, se correspondieran únicamente con los cambios registrados secundarios a las intervenciones, establecidas en el protocolo (Figura 3).



.Figura 3. Esquema del protocolo experimental

Durante el procedimiento de aspirado de secreciones, la valoración del ítem de adaptación a ventilación mecánica, fue valorado al finalizar la realización de la técnica, una vez el paciente fue conectado de nuevo a la ventilación mecánica

5.9.3. Protocolo de seguridad durante aspirado traqueal

Este protocolo fue preparado para garantizar un abordaje seguro del paciente en el caso de que alguno de ellos mostrara un evento adverso durante el procedimiento.

Es así como se valoraron las siguientes situaciones que se pudieran presentar mientras el AET:

- **Nauseas o vómitos:** Administración de ondasetron 4mg en bolo ev.
- **Depresión respiratoria transitoria debido a desreclutamiento:** Se proceder a la ventilación con bolsa mascarilla con válvula de PEEP y oxigenoterapia al 100% hasta el reclutamiento adecuado, que permita una recuperación de la saturación al nivel basal del paciente. Añadir fármacos sedantes midazolam (0,03-0,05 mg/kg ev) o propofol (0,25 mg/kg ev, pudiendo repetirse un bolo de 10-20 mg si fuese preciso), hasta conseguir el nivel de sedación deseado. En caso de hipotensión (TAS<80 mmHg) o bradicardia optar preferentemente por administrar midazolam.
- **Bradicardia:** Definida como la presencia de una frecuencia cardiaca FC<60lpm. En caso de tratarse de una bradicardia extrema (<40lpm) se podrá administrar atropina 1 mg en bolo endovenoso.
- **Hipotensión:** Definida como una TAS<80 mmHg. Administrar suero salino fisiológico 0,9% en bolo ev (20 ml/kg, 30 minutos). Si la hipotensión persistente (TAS<80 mmHg), se añadir un agente vasopresor (noradrenalina).
- **Taquicardia:** Definida como FC>140lpm. Ante inestabilidad hemodinámica administrar amiodarona 150 mg en perfusión de 30 minutos.
- **Hipertensión:** Definida como TAS>160 mmHg. Tratar con captopriilo 25 mg sublingual, urapidilo 12,5 mg ev, o labetalol 20 mg.
- **Presencia de dolor:** Definido como BPS>3. Administrar cloruro mórfico 0,05 mg/kg en bolo ev. o fentanilo 1 µg/kg en bolo ev.

5.10. Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra para conocer las características de la población que participó en el estudio. Las variables cuantitativas, se expresaron con la media y la desviación estándar en caso de una distribución normal, y con la mediana y el rango inter-cuartílico para variables con distribución no normal. Las variables cualitativas se expresaron a través de número de casos y porcentajes.

Se realizó un análisis descriptivo de la escala BPS como de la PDR y la escala ESCID, tanto de forma global como frente a los estímulos.

A continuación, se compararon las herramientas BPS, ESCID y PDR para evaluar dolor tanto globalmente como para cada uno de los estímulos. Se tomó como indicativo de dolor valores de $BPS \geq 4$ y $ESCID > 1$. La relación entre BPS y PDR se analizó mediante el test de comparación de medianas de U de Mann Whitney. E igualmente se procedió para estudiar la relación entre ESCID y PDR. A continuación, se procedió a analizar el rendimiento diagnóstico de la PDR para detectar dolor en el paciente crítico. Se trazó la curva ROC y se identificaron los puntos de corte que presentaron valores de sensibilidad y especificidad más favorables. Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas de la PDR (sensibilidad, especificidad, valores predictivos etc) respecto a la escala BPS en cada uno de ellos y se seleccionó aquél que mostró un rendimiento más favorable como umbral de dolor según PDR. Seguidamente, se evaluó el grado de acuerdo entre BPS/ ESCID, BPS/ PDR, ESCID/ PDR a través del cálculo del índice Kappa tanto global como por estímulos en todas ellas.

Asi mismo, se estudió el efecto del BIS, del APACHE II y de la edad sobre el dolor medido con BPS y pupilometría, para ello, se realizó un análisis bivalente realizando los análisis que se especifica a continuación:

- Para BIS 3 categorías (menor o igual a 40, entre 40 y 60, y mayor de 60) versus BPS categorizada, comparación de proporciones realizada a través del χ^2 Chi cuadrado de Pearson.
- Para BIS 2 categorías (menor o igual a 40 y mayor de 40) versus BPS categorizada, comparación de proporciones realizada a través de la prueba χ^2 Chi cuadrado de Pearson.
- Para BIS 3 categorías (menor o igual a 40, entre 40 y 60, y mayor de 60) y PDR comparación de medianas Kruskal-Wallis.
- Para BIS 2 categorías (menor o igual a 40 y mayor de 40) y PRD comparación de medianas a través del test no paramétrico, de la U Mann Whitney.

- Para BIS 2 categorías (menor o igual a 40 y mayor de 40) y PRD categorizada, comparación de proporciones realizada a través de la prueba% Chi cuadrado de Pearson.
- Para edad categorizada en mayores y menor o igual de 65 años versus BPS categorizada, comparación de proporciones realizada a través de la prueba% Chi cuadrado de Pearson.
- Para edad categorizada en mayor y menor o igual de 65 años versus PDR comparación de medianas a través del test no paramétrico, de la U Mann Whitney.
- Para edad categorizada en mayor y menor o igual de 65 años y PRD categorizada, comparación de proporciones realizada a través de la prueba% Chi cuadrado de Pearson.
- Para APACHE II categorizada en puntuaciones mayores y menores de 20 versus BPS categorizada, comparación de proporciones realizada a través de la prueba% Chi cuadrado de Pearson.
- Para APACHE II categorizada en puntuaciones mayores y menores de 20 versus PDR se compararon sus medianas a través de la U Mann Whitney.
- Para APACHE II categorizada en puntuaciones mayores y menores de 20 y PRD categorizada, comparación de proporciones realizada a través de la prueba% Chi cuadrado de Pearson.

Finalmente, aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio bivalente fueron incluidas en el modelo de regresión logística de análisis multivariante tomando como variable dependiente a la escala BPS y como variable independiente la PDR.

A continuación, tras el análisis de la influencia potencial de los tres factores sobre las diferentes respuestas frente al dolor medidas a través de escala conductual y PDR y con el fin de poder llegar a identificar el estímulo de menor intensidad con mejor rendimiento diagnóstico para predecir la necesidad de analgesia adicional previa a las intervenciones, se repitió el estudio de rendimiento diagnóstico de los umbrales indicativos de dolor según PDR para cada uno de los estímulos eléctricos,

seleccionándose en cada caso el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad.

Por último, se realizó un análisis descriptivo de los valores previos y durante los diferentes estímulos realizados, de los indicadores fisiológicos (FR, FC, TAS, TAD, SATO2), e indicadores de nivel de sedación (BIS/EMG y RASS) sobre la totalidad de las mediciones y durante cada uno de los estímulos. Así mismo, se realizó un análisis descriptivo/comparativo de las variaciones pre-durante los diferentes estímulos frente al dolor, respecto a la escala BPS y un estudio del grado de acuerdo entre las variaciones indicadoras de presencia de dolor (Variaciones >10%; RASS incremento de 1 punto) de los indicadores fisiológicos, e indicadores de nivel de sedación, respecto a la escala BPS y pupilometría.

Todas las variables se analizaron con un intervalo de confianza al 95%. Se estableció un valor de alfa de 0,05 y una potencia estadística del 80%. El programa estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistic versión 23.0.

6. ASPECTOS ÉTICOS

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue elaborado respetando los principios establecidos en la última versión de la Declaración de Helsinki realizada en octubre de 2013, en Fortaleza (Brasil) , y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica aprobada por el Parlamento español el 3 de julio (B.O.E. 159 de 4 de julio de 2007) (148).

Los representantes legales de los pacientes fueron informados sobre el estudio y se les solicitó el consentimiento informado como requisito para poder incluir en el estudio a los pacientes (Anexo X). Todos los datos se trataron según la ley de protección de datos de carácter personal Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 (149). La base de datos del estudio contó con medidas de seguridad para su acceso y los datos de identificación de los pacientes estuvieron separados del resto de la información incluida en la base de datos.

El proyecto contó con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Álava y del Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E; Código interno: PI2017100).

De acuerdo con la Legislación Española (Real Decreto 223/2004) (150), el estudio dispuso de un seguro de Responsabilidad Civil Profesional, de cara a eventuales adversidades que pudieran recaer en los sujetos incluidos en el ensayo, y derivadas de la administración de fármacos.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

El estudio fue realizado en el periodo del 1 mayo 2017 al 31 de mayo 2018 en la UCI del Hospital Universitario de Álava.

En este tiempo se reclutaron un total de 50 pacientes, de los cuales 4 pacientes no tenían representante legal para solicitar el consentimiento, 6 pacientes no otorgaron el consentimiento para la participación en el estudio, 6 pacientes reclutados y con consentimiento, que en el momento de la medición contaron con un nivel de sedación inferior a un RASS-1 y por tanto tuvieron que ser finalmente excluidos, dos pacientes fueron retirados por un error en el dispositivo y, por último, un paciente quedó fuera del protocolo, por presentar inestabilidad respiratoria al inicio del protocolo y precisar, bajo criterio médico, de un nivel mayor de sedación.

La muestra final a estudio fue de 31 pacientes, a los que, siguiendo el protocolo de la intervención, se les realizó mediciones previas y durante un procedimiento no doloroso, ante estímulos nociceptivos calibrados de distinta intensidad (10, 20, 30 y 40mA), y ante el procedimiento de aspirado de secreciones endotraqueales (AET), resultando finalmente un total de 183 mediciones a estudio (Figura 4).

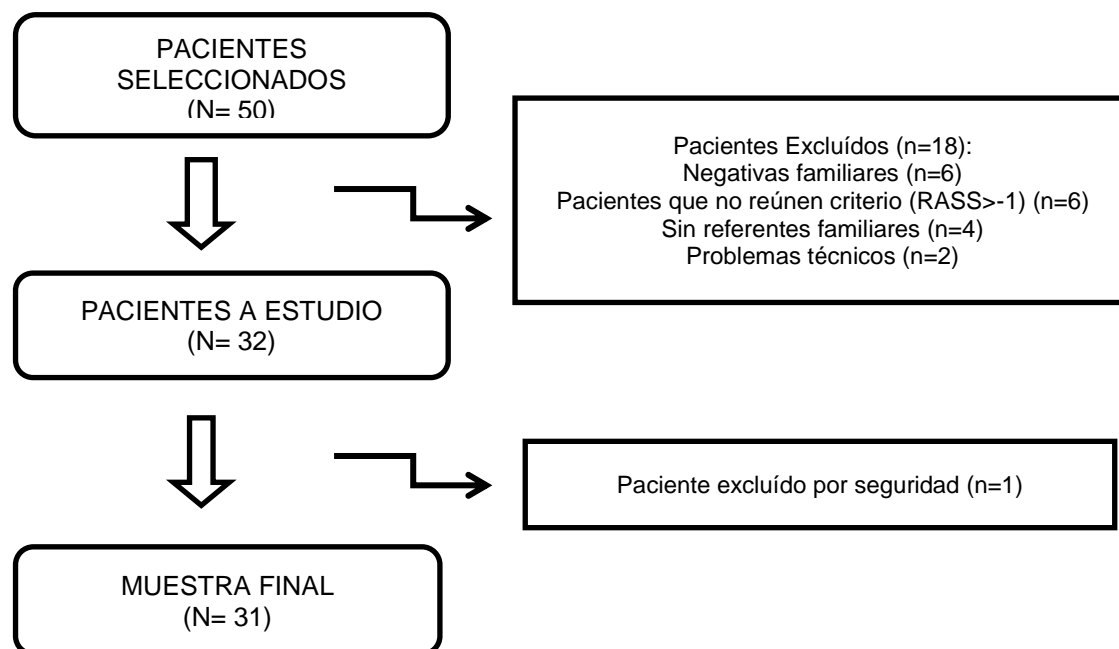


Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes reclutados en el estudio

7.1. Estadística descriptiva de la muestra

Tras el estudio de la valoración de la normalidad de las distribuciones a través de la prueba del Kolmogorov-Smirnov, únicamente las variables sexo e IMC presentaron distribuciones normales, mientras que el resto de variables cuantitativas (BPS, ESCID, indicadores fisiológicos y de sedación, PDR...) se expresaron y analizaron a través de medianas y estudios no paramétricos.

A continuación, se presentan los datos definitivos de la muestra que participó en el estudio.

La muestra total fue de 31 enfermos donde, el 61,3% fueron hombres, y el 38,7% mujeres. La edad media fue de $62,35 \pm 17,08$ años, con edades comprendidas entre los 20 y 84 años, y una mediana de 65, con un P_{25} y un P_{75} de 51 y 76 años respectivamente.

Los pacientes presentaron un índice de masa corporal (IMC) medio de $27,9 \pm 5,9$, con un IMC mínimo y máximo de 17,6 y 47,3, y una mediana de 27 con unos percentiles entre 24-30.

El APACHE II medio a las 24 horas del ingreso fue de $21 \pm 8,3$, con valores comprendidos entre 9 y 49 puntos, y una mediana de 21 (16,5-23,5).

Atendiendo al nivel de sedación, los pacientes presentaron un BIS medio de $63 \pm 19,46$ y una mediana de 68 (44-78), con una RASS medio de $-3,39 \pm 0,76$ y una mediana de -4 (-4- -3).

Respecto al motivo de ingreso, el 32,2% de los pacientes ingresaron en el postoperatorio inmediato de una cirugía, un 25,8% por un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el 12,9% tras un politraumatismo (PLT), y un 29,1% de los pacientes por sepsis. El 12,9% de ellos fueron pacientes con antecedentes psiquiátricos.

Por otro lado, los pacientes en el momento de la medición tuvieron una media de $6,7 \pm 1,8$ dispositivos, con una mediana de 6 dispositivos y unos percentiles entre 5 y 8 respectivamente. Todos los pacientes precisaron de tubo orotraqueal, sonda nasogástrica, catéter arterial y sonda urinaria. Además, el 3,2% presentó un catéter

de presión intracraneal (PIC), un 6,3% un fijador externo, y el 25% un catéter para hemodiafiltración continua (Tablas 1 y 2).

El 100% de los pacientes a estudio contaron con una pauta de tratamiento analgésico endovenoso continuo.

Respecto a los fármacos analgésicos utilizados, las perfusiones utilizadas fueron de morfina en un 9,6% de los pacientes, de fentanilo en el 64,5% y de remifentanilo en un 25,8% de ellos.

La dosis media de morfina en el momento de la realización del protocolo fue de $0,92 \pm 0,50$ mg/kg/h y de $1,00 \pm 0,44$ mg/kg/h durante las 24 horas previas a la medición. Las medianas de las dosis de morfina durante y previa a las mediciones fueron de 0,70 mg/kg/h y 0,80 mg/kg/h respectivamente.

En el caso del fentanilo, la dosis media durante la medición y en las 24h previas a ésta, fue de $1,10 \pm 0,75$ μ g/kg/h y de $1,14 \pm 0,74$ μ g/kg/h. Los valores centrales de las dosis de fentanilo utilizados fueron de 1,00 (0,60-1,60) μ g/kg/h y de 1,00 (0,60-1,60) μ g/kg/h respectivamente.

La dosis media de remifentanilo durante el protocolo fueron de $8,30 \pm 4,20$ μ g/kg/h y de $7,05 \pm 4,12$ μ g/kg/h durante las 24 horas previas a la intervención. Las medianas de las dosis de remifentanilo utilizadas durante las mediciones de pupilometría y mantenidas durante las 24h anteriores a la intervención fueron de 8,34 (6,62-11,92) μ g/kg/h y de 6,65 (5,25-9,47) μ g/kg/h respectivamente (Tabla 3).

Además, un 80,6% de los pacientes de la muestra precisaron de sedación de los cuales el 51,6% de ellos fueron sedados con midazolam y un 29,03% con propofol.

La dosis media de midazolam fue de $0,08 \pm 0,06$ mg/kg/h en el momento de la medición y de $0,09 \pm 0,05$ mg/kg/h durante las 24 horas previas. Las medianas de las dosis utilizadas fueron de 0,06 (0,05-0,10) y 0,09 (0,05-0,10) mg/kg/h respectivamente.

Las dosis medias de propofol durante el protocolo y en las 24 horas previas fueron de $1,63 \pm 0,97$ mg/kg/h y $1,49 \pm 0,88$ mg/kg/h, y los valores centrales de las dosis utilizadas fueron de 1,6 (1,10-2,10) y 1,4 (0,89-1,70) respectivamente (Tabla 4).

Respecto a la situación hemodinámica de los pacientes, 22 de ellos precisaron de soporte inotrópico, habiéndose utilizado noradrenalina en el 71% de los pacientes, y dobutamina de forma combinada en un 9,7% de ellos.

La dosis media de noradrenalina perfundida durante la realización de las intervenciones fue de $0,18 \pm 0,16$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, habiendo sido de $0,20 \pm 0,13$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante las 24h previas al protocolo. El valor central de las dosis de noradrenalina utilizadas fue de 0,13 (0,003-0,3) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y de 0,20 (0,006-0,3) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente.

De igual manera, la dosis media de dobutamina utilizada fue de $3,69 \pm 1,13$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y de $4,10 \pm 0,97$, y la mediana de las dosis fueron de 3,07 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y de 4,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente (Tabla 5).

7.2. Descripción del comportamiento de la escala BPS, escala ESCID y pupilometría, como herramientas para detectar dolor ante los diferentes estímulos

7.2.1. Descripción del comportamiento de la BPS, ESCID y PDR ante los estímulos nociceptivos

El primer punto de interés de la investigación fue conocer tanto la respuesta de las diferentes herramientas disponibles a nivel clínico en la unidad, como la respuesta de la variación del tamaño de la pupila, ante los diferentes estímulos nociceptivos en nuestros pacientes. Para ello se estudió el comportamiento de las escalas BPS, ESCID y PDR en condiciones de contraste (estímulos no dolorosos estímulos de distinta intensidad calibrada y AET).

7.2.1.1. Respuesta a los estímulos nociceptivos según la escala BPS

La mediana de la escala BPS ante los diferentes estímulos dolorosos en las 183 mediciones realizadas en los 31 pacientes, fue de 3 (3-4). Según el estímulo aplicado, la puntuación mediana de la escala BPS osciló entre 3 y 4 puntos. Siendo los valores de 4 o más (indicativos de dolor) los correspondientes a los estímulos dolorosos de mayor intensidad.

La mediana de BPS ante el estímulo no doloroso y el estímulo calibrado de 10mA fue de 3 (3-3). Ante el estímulo nociceptivo de 20mA la mediana de BPS obtenida fue de 3 (3-3) con un mínimo 3 y un máximo de 4. Ante 30mA y 40mA el valor central de la BPS obtenida fue de 3 (3-4), siendo los valores mínimos y máximos de 3-5 y 3-6 respectivamente. Durante el AET las puntuaciones de la escala BPS alcanzaron puntuaciones máximas de 8, presentando unas medianas y unos percentiles de 4 (4-5).

Se observaron mediciones con puntuaciones de 3 puntos en la escala BPS incluso ante estimulaciones nociceptivas de alta intensidad (Tabla 6).

Fueron definidas como situaciones indicativas de presencia de dolor a aquellas que presentaron valores de $BPS \geq 4$.

Los pacientes estudiados no reflejaron cambios conductuales de dolor según BPS ante los estímulos ND y de 10mA, y sólo un 6,5% de los pacientes mostraron dolor ante la estimulación calibrada de 20mA. Sin embargo, la proporción de sujetos con dolor ($BPS \geq 4$) creció de manera importante ante los estímulos nociceptivos de 30mA, 40mA y AET. Un 32,3% y un 41,9% de los pacientes presentaron dolor tras la estimulación calibrada de 30mA y 40mA. La presencia de respuestas conductuales con $BPS \geq 4$ durante la realización del AET, fue muy superior a la registrada ante el resto de estímulos, detectándose dolor en un 77,4% de los pacientes estudiados (Gráfico 1).

7.2.1.2. Respuesta a los estímulos nociceptivos según la escala ESCID

Las medianas obtenidas con la escala ESCID ante los estímulos ND, 10mA, 20mA, 30mA, fueron de 0 puntos. Aumentaron mínimamente ante el estímulo de 40mA y sufrieron un incremento de 3 puntos durante el AET.

Respecto a los valores máximos y mínimos, se observó un aumento progresivo de los valores máximos a medida que se incrementó la intensidad del estímulo. Éstos variaron entre los 2 puntos, ante la estimulación de 10mA, y los 10 puntos tras el AET. Los valores máximos ante los estímulos de 20mA, 30mA, 40mA y AET fueron de 3, 7, 8 y 10 puntos respectivamente. Sin embargo, también se registraron

puntuaciones de 0 según la escala ESCID ante estímulos de alta intensidad (30mA, 40mA, y el procedimiento de AET) (Tabla 7).

En el caso de la escala ESCID se definieron como situaciones indicativas de presencia de dolor a aquellas que presentaron un incremento de un punto sobre el valor basal de 0, es decir valores de $ESCID \geq 1$.

Los pacientes no presentaron cambios conductuales ante el estímulo ND. Sin embargo, sí se observó mayor número de pacientes que presentaron incremento de un punto en la escala ESCID, a medida que aumentó la intensidad del estímulo, yendo desde un 3,2% para el estímulo de 10mA, hasta el 45,2% ante el estímulo de 40mA. La presencia de respuestas conductuales con $ESCID \geq 1$ durante la realización del AET, fue superior a la registrada ante el resto de estímulos, detectándose dolor en un 77,4% de los pacientes estudiados (Gráfico 2).

7.2.1.3. Respuesta a los estímulos nociceptivos según la variación del tamaño pupilar (PDR)

El porcentaje de variación pupilar y/o dilatación pupilar (PDR) también aumentó a medida que se incrementó la intensidad del estímulo. Ante el estímulo no doloroso la mediana de la variación pupilar fue del 2% (1-5). Con una estimulación dolorosa calibrada mínima de 10mA, la variación pupilar fue del 3% (0-7) mientras que con el estímulo calibrado de mayor intensidad (40mA) alcanzó el 16% (8,25-21,75). La variación del tamaño pupilar a 20mA y 30mA fue del 6% (4-12) y 9% (4-18) respectivamente.

Cabe resaltar que el aumento del tamaño pupilar durante el AET fue proporcionalmente mayor respecto al resto de estímulos llegando a alcanzar una mediana del 34% (25-51) (Tabla 8 y Gráfico 3).

Respeto a los valores máximos y mínimos obtenidos ante los diferentes estímulos, pudimos observar que las horquillas entre dichos valores fueron amplias. Es así como ante el estímulo ND el PDR obtuvo un valor mínimo del 0% y máximo del 16%. Ante 10mA, los valores de PDR oscilaron entre un valor de 0% y un 24%. Las diferencias entre los valores mínimos y máximos también aumentaron ante los estímulos de 20 y 30mA, llegando a ser del 62% y 95% respecto a un mínimo de

PDR en ambos estímulos del 0%. Ante el estímulo de 40mA los valores máximo y mínimo de PDR fueron del 100% y 3% respectivamente. Por último, se registraron valores de PDR entre el 13% y el 114% ante el AET (Tabla 8).

En el gráfico 4 se presenta la respuesta de PDR que presentaron los pacientes de forma individualizada ante cada uno de los estímulos nociceptivos. Se observó un comportamiento de las PDR en los pacientes muy uniforme en los diferentes estímulos, exceptuando las mediciones obtenidas en tres de los pacientes (ID 24, 27 y 30), que mostraron especial sensibilidad ante las estimulaciones presentando valores de PDR muy elevados respecto al resto de pacientes (Gráfico 4).

7.2.2. Comparación del comportamiento de la escala BPS, ESCID y pupilometría, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos

7.2.2.1. Comparación de las escalas BPS y ESCID para evaluar dolor

En la tabla 9 se presenta el resultado de la comparación del porcentaje de pacientes con dolor y no dolor según las escalas BPS ($BPS < 4$; $BPS \geq 4$) y ESCID ($ESCID < 1$; $ESCID \geq 1$) en las 183 mediciones realizadas a los 31 pacientes sometidos a los distintos procedimientos nociceptivos.

El número de mediciones que presentaron $BPS < 4$ fue de 134, de las cuales un 97,8% fueron igualmente clasificadas como no dolor según escala ESCID.

Respecto a las 49 mediciones que registraron puntuaciones de $BPS \geq 4$, un 95,9% coincidieron en su clasificación con la realizada con la escala ESCID.

Se obtuvieron un total de 5 mediciones que fueron clasificadas de forma diferente según escala. Dos mostraron dolor según BPS en el grupo $ESCID < 1$, y tres mediciones mostraron dolor según ESCID en el grupo $BPS < 4$, con una representación final del 2,73% sobre la totalidad de las mediciones.

El coeficiente/índice de concordancia Kappa entre ambas fue de 0,931.

Respecto a la clasificación por intensidad de dolor, de las mediciones que registraron cambios conductuales, monitorizada según la escala ESCID, el 100%

de los pacientes que mostraron $ESCID \geq 1$ en el grupo $BPS < 4$, mostraron una intensidad de dolor leve. El 63,3% de los pacientes identificados con dolor por ambas escalas presentó dolor leve ($ESCID$ 1-3), un 20,4% dolor moderado ($ESCID$ 4-6) y un 12,2% mostró puntuaciones identificativas de dolor grave ($ESCID > 6$). Los pacientes que mostraron intensidades de dolor moderada y grave se registraron ante el estímulo de 40mA y AET (Tabla 9).

7.2.2.2. Comparación respuesta al dolor según BPS y PDR

Del total de las 183 mediciones realizadas, únicamente 49 (26,7%) presentaron dolor según escala. Estas registraron una mediana de variación pupilar del 28% (17-48), frente a las que no experimentaron dolor, las cuales obtuvieron una mediana del 5% (2-11) ($p < 0,001$).

En el estudio de la respuesta de las herramientas en cada uno de los estímulos por separado, se observó un mayor porcentaje de dilatación pupilar en aquellos pacientes que mostraron dolor según BPS, pero en esta ocasión las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Además, se observaron variaciones de tamaño pupilar superiores a medida que aumentó la intensidad del estímulo, tanto en el grupo dolor ($BPS \geq 4$) como en el de los pacientes que no lo demostraron.

Tanto en ausencia de estímulo doloroso como ante el estímulo de 10mA, ninguno de los pacientes del estudio ($n=31$) presentó dolor según la escala BPS, obteniéndose medianas de variaciones de PDR inferiores al 5%.

Ante el estímulo de 20mA, el 93,5% de los pacientes no mostraron dolor ($BPS < 4$) y presentaron una mediana de PDR de un 6% (3,5-11,5), mientras que, en los 2 sujetos con dolor ($BPS \geq 4$), la PDR fue de un 14,5% con unos P_{25} y P_{50} entre 12 y 14,5%, no registrándose sin embargo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,098$). La mediana de PDR ante 30mA fue del 7% (3,5-10,5) en el grupo no dolor ($BPS < 4$) frente al 19,5% (6,25-44,25) en el grupo dolor ($BPS \geq 4$), siendo la diferencia encontrada, estadísticamente significativa ($p=0,023$).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos $BPS < 4$ y $BPS \geq 4$ ante el estímulo de 40mA y aspirado traqueal. La mediana de PDR que se obtuvo tras la estimulación con 40mA fue del 15% (8-18) en el grupo no dolor ($BPS < 4$) frente al 20% (12,5-44,5) en el grupo que mostró dolor ($BPS \geq 4$). Durante el AET, el grupo sin dolor obtuvo una mediana de PDR del 33% (18-53), frente a una mediana del 37.5% (25-50,7) en el grupo con dolor ($BPS \geq 4$).

Cabe destacar la presencia de medianas de PDR superiores al 14% en el grupo no dolor ($BPS < 4$), ante los estímulos de 40mA y el AET, siendo variaciones de PDR registradas en pacientes con dolor ante estímulos de menor intensidad (Tabla 10).

En el gráfico 5 se representan cómo se distribuyen las variaciones del tamaño pupilar respecto a las puntuaciones de la escala BPS para las 183 mediciones.

Los cambios conductuales mostrados por los pacientes frente a las estimulaciones, presentaron puntuaciones de BPS entre 4 y 8 puntos. El 97,3% del total de mediciones de BPS obtuvieron puntuaciones entre 3 y 5 puntos. Sólo en un 2,7% de ellas (5 mediciones) se obtuvieron BPS superiores a 5 puntos (ID 5, 9, 20, 23, 30).

Respecto a las respuestas según PDR obtenidas, un 67% de los pacientes con BPS igual a 3 presentaron PDR menores del 15% y el porcentaje de puntuaciones de PDR superiores al 15% aumentó a medida que los pacientes mostraron mayor puntuación en la escala BPS. Por otro lado, la amplitud de rango de los valores de PDR observados en las diferentes puntuaciones de BPS fue elevada. Se observaron variaciones del PDR elevadas en varios de los pacientes con BPS igual a 3, es decir en pacientes sin dolor según escala, y a la inversa, variaciones más discretas de PDR con puntuaciones de BPS superiores a 6 puntos (Gráfico 5).

Respecto a las respuestas que mostraron ambas herramientas ante cada estímulo, se obtuvieron los siguientes resultados (Gráfico 6).

Ante el estímulo ND y el de 10mA el 100% de los pacientes mostraron una BPS de 3. El 90% de ellos mostraron una PDR inferior al 10% y se obtuvieron variaciones pupilares elevadas ($PDR > 15\%$) en 2 de los pacientes (ID 23, 27) pese a que no mostraron dolor según BPS.

Ante el estímulo de 20mA la respuesta fue uniforme. En los 29 pacientes con BPS<4, el PDR fue inferior al 15%, excepto en 3 enfermos (ID 24, 27, 30), en especial el ID 24, 27 quienes presentaron alta reactividad pupilar (PDR mayor del 45%) sin mostrar alteraciones conductuales por BPS. Un paciente que mostró una BPS de 4 (ID 21) con una respuesta pupilar menor del 15%.

En el caso de las respuestas obtenidas tras el estímulo de 30mA, las PDR del grupo de BPS de 3 se mantuvieron mayoritariamente en un rango inferior a una PDR del 15%. Pese a ello se detectaron dos nuevas mediciones con PDR mayor al 15% que no mostraron dolor (ID 17, 30) y tres mediciones de PDR<15% en pacientes que mostraron BPS de 4 (ID 6, 7, 32).

En cuanto a las respuestas obtenidas ante el estímulo de 40mA, el número de pacientes con BPS≥4 aumentó de forma clara, registrándose a su vez en un 51% de ellos mediciones de PDR superiores al 15%. Por otro lado, sin embargo, se objetivan unas PDR mayores al 15% en seis pacientes que no mostraron dolor (BPS<4) (ID 5, 17, 18, 19, 29, 30) y tres pacientes que sí mostraron dolor según BPS (BPS≥4), con valores de PDR<15% (ID 7, 22, 32).

Salvo las excepciones anteriormente reseñadas, las PDR obtenidas ante los estímulos de 30mA y 40mA fueron superiores al 15% en los pacientes que mostraron BPS≥4.

El AET fue el estímulo que obtuvo las puntuaciones de BPS más elevadas. Un 29% de los pacientes presentaron respuestas de 5 puntos en la escala BPS, y un 16,12% mostraron una BPS≥6. La totalidad de los pacientes mostraron puntuaciones de PDR superiores al 15%. Sin embargo, un 20% de los pacientes (ID 8, 11, 22, 26, 28, 29), pese a presentar PDR>15%, no mostraron cambios conductuales de dolor según BPS.

7.2.2.3. Comparación de la escala ESCID y la PDR para evaluar dolor

A continuación, se analizó el comportamiento de la PDR frente a la escala ESCID, obteniendo una media de porcentaje de PDR de $9,0\pm 11,7$ y una mediana del 5% con unos percentiles entre 2% y 11% en el grupo ESCID<1, una media de

33,8±26,2 y una mediana del 25% (17-48) en el grupo ESCID≥1, mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p<0,001$).

En el estudio de respuestas en cada uno de los estímulos por separado, se observó un aumento de la respuesta de PDR a medida que se incrementó la intensidad de los estímulos en ambos grupos y mayor porcentaje de variación pupilar en pacientes con dolor frente a los que no lo presentaron según ESCID, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Según las valoraciones según ESCID de las respuestas de los pacientes, ninguno de los pacientes del estudio ($n=31$) presentó dolor ante el estímulo ND presentando una media y una mediana de PDR del 3,8±4,0 y 2% con unos percentiles entre 1% y 5%. Ante el estímulo de 10mA, 30 pacientes no mostraron dolor presentando una media y una mediana de variación pupilar del 4,1±5,0 y del 3% (0-6). El paciente que mostró dolor presentó un valor de PDR del 14%.

Ante el estímulo de 20mA, los valores de PDR fueron coincidentes a los obtenidos tras la clasificación de pacientes según BPS. Los pacientes que no mostraron dolor presentaron una media de PDR del 10,2±14,2 y una mediana del 6% (3,5-11,5). Los dos pacientes con dolor presentaron unas PDR del 12% y 14,5% respectivamente ($p=0,098$).

Tras la estimulación con 30mA, las medias de PDR obtenidas en el grupo ESCID<1 y ESCID≥1 fueron del 9,8±9,8 y 26,6±29,7 respectivamente. La mediana de PDR ante 30mA fue del 7,5% (3,8-11) en el grupo no dolor (ESCID<1) frente al 18% (6-40) en el grupo dolor (ESCID≥1) ($p=0,077$).

Las PDR presentadas ante los estímulos de 40mA y AET fueron superiores a las presentadas en los anteriores estímulos en ambos grupos. Tras la estimulación con 40mA los pacientes mostraron una media de PDR del 14,7±7,7 y una mediana del 15% (8-18) en el grupo que no presentó dolor, y una media del 27,1±28,7 con unas medianas del 19% (10-39) en el grupo con dolor ($p=0,270$). Las PDR presentadas ante 40mA en el grupo con dolor no difirieron prácticamente respecto a las obtenidas en el mismo grupo tras la estimulación con 30mA.

Durante el AET, el grupo sin dolor (ESCID<1) obtuvo una PDR media de $34,7\pm 16,6$ y una mediana del 33% (22-53), frente a una media de $42,8\pm 23,8$ y una mediana del 38% (25-51) en el grupo con dolor (ESCID \geq 1) ($p=0,270$).

Al igual que lo observado tras la clasificación de pacientes según BPS, nos encontramos con pacientes en el grupo no dolor (ESCID<1) con PDR superiores al 14%, variaciones de la misma amplitud que las presentadas en el grupo dolor (ESCID \geq 1) ante estímulos de baja intensidad (Tabla 11).

Respecto a los resultados obtenidos tras la realización del análisis de la PDR ante diferentes intensidades de dolor según la escala ESCID, se obtuvieron medianas de PDR del 14% y 14,5% ante los estímulos de 10mA y 20mA, y del 19,5% (4,75-45,25) y 16,5% (7,5-21,75) ante los estímulos de 30mA y 40mA, en aquellos pacientes que mostraron puntuaciones de ESCID entre 1 y 3 (dolor leve). Los pacientes que presentaron ESCID entre 1 y 3 puntos ante el AET mostraron unas PDR del 33% (18-47).

En cuanto a las variaciones pupilares obtenidas en los pacientes que presentaron puntuaciones superiores a 3 puntos en la escala ESCID, las medianas de PDR obtenidas fueron superiores, mostrando medianas de PDR del 100% en el paciente que mostró dolor moderado ante el estímulo de 40mA y del 55% en el caso del paciente que mostró un dolor intenso. En el caso de las variaciones de tamaño pupilar recogidas en los 9 pacientes que mostraron valores de ESCID 4-6 (dolor moderado) puntos durante el AET, la mediana del porcentaje de PDR fue del 45% (25-74,5) y en el caso de los 4 pacientes que mostraron puntuaciones superiores a 6 puntos en la escala ESCID (dolor intenso), este porcentaje alcanzó una mediana del 40,5% (31,25-52,75) (Tabla 11).

7.3. Análisis del rendimiento diagnóstico global de la PDR frente a la BPS

Se estudiaron las propiedades diagnósticas de la pupilometría como herramienta diagnóstica de dolor, tomando como prueba diagnóstica de referencia, la escala BPS (criterio de presencia de dolor utilizado; BPS<4 no dolor/BPS \geq 4 dolor), obteniéndose un área bajo la curva de 0,885 (IC95%, 0,830 y 0,940) (Tabla 12) (Gráfico 7).

Atendiendo al análisis de las sensibilidades y especificidades de los diferentes puntos que conforman la curva, se identificaron los siguientes valores de PDR como posibles umbrales de dolor:

- Punto de corte de 11,5% de PDR
- Punto de corte de 7,5% de PDR
- Punto de corte de 5,5% de PDR
- Punto de corte de 3,5% de PDR

La elección de los diferentes puntos de cortes indicativos de presencia de dolor según PDR, se realizó identificando aquellos puntos de PDR que mostraron mayor capacidad para detectar presencia de dolor ($BPS \geq 4$), tratando a su vez de mantener una alta especificidad, e identificar así, un mayor número de pacientes con dolor correctamente diagnosticados.

La sensibilidad de los puntos seleccionados fue próxima al 90% en todos ellos. Los puntos de corte que mayor sensibilidad mostraron, fueron los de una PDR del 3,5% y del 5,5%, con un 95,9% (IC95%, 86,3-98,9%) y un 93,9% (IC95%, 83,5-97,9) respectivamente. Los puntos que presentaron menor sensibilidad fueron, los puntos de PDR del 11,5% y 7,5%, con unas sensibilidades del 89,8% (IC95%, 78,2-95,6%).

En cuanto a la especificidad de los puntos de corte, el valor de PDR del 11,5% fue el que mayor especificidad presentó, con un 78,4% (IC95%, 70,6-84,5), descendiendo progresivamente hasta el PDR del 3,5% que fue el punto de corte de menor especificidad con un 38,1% (IC95%, 30,3-46,5).

El valor predictivo positivo (VPP) más favorable lo encontramos para el umbral de PDR del 11,5% con un valor predictivo positivo (VPP) de 60,3 (IC95%, 48,8-70,7), seguido de un VPP 46,8 (IC95%, 37,0-56,8) para un PDR del 7,5% y un VPP de 41,4 (IC95%, 32,7-50,7) para el PDR del 5,5%. El PDR del 3,5% fue el que menor VPP mostró presentando un valor de 36,2 (IC95%, 28,4-44,7).

Los valores predictivos negativos (VPN) que presentaron los cuatros puntos fueron cercanos al 95% en todos ellos.

A continuación, se calculó el tanto por ciento de falsos positivos (FP) que podríamos presentar en cada uno de los puntos, observándose que éstos presentaban una tendencia clara a ir aumentando en la medida que el punto de PDR seleccionado disminuía. Es así como el PDR igual al 3,5% fue el que presentó mayor porcentaje de FP, llegando a ser de hasta un 61,9% (IC95%, 53,5-69,7), seguido de un 48,5% (IC95%, 40,2-56,9) para el PDR del 5,5% y descendiendo a un 37,3% (IC95%, 29,6-45,7) y un 21,6% (IC95%, 15,5-29,4) para los PDR del 7,5% y 11,5% respectivamente.

El tanto por ciento de falsos negativos (FN) obtenido fue inferior al 10% en todos ellos.

El grado de exactitud diagnóstica mayor se obtuvo con el punto de PDR igual al 11,5%, llegando a alcanzar un valor del 81,4% (IC95%, 75,2-86,4) y un Índice de Youden de 0,7.

El resto de puntos de corte de PDR obtuvieron valores de exactitud menores al PDR del 11,5%, siendo de un grado de exactitud del 69,9% (IC95%, 62,9-76,1) y un índice de Youden de 0,5 en el caso del PDR del 7,5%; una exactitud de 62,8% (IC95%, 55,6-69,5) con un índice de Youden de 0,5 en el caso del PDR del 5,5%; y de un 53,6% (IC95%, 46,3-60,6) y un índice de Youden de 0,3 en el caso del PDR del 3,5%.

Respecto a los valores de los cocientes de probabilidad positiva (CPP) obtenidos, el valor de PDR del 11,5% fue el que mayor cociente de probabilidad positiva presentó con un valor de 4,15 (IC95%, 2,9-5,8), mientras que el CPP de los puntos de PDR igual a 7,5%, 5,5%, 3,5% fueron de 2,4 (IC95%, 1,9-3,06), 1,9 (IC95%, 1,6-2,3) y 1,6 (IC95%, 1,4-1,8) respectivamente.

En cuanto al cociente predictivo negativo (CPN) que presentaron los cuatro puntos de PDR osciló entre 0,1 y 0,16.

Tras el análisis de los diferentes parámetros y puntos de corte se seleccionó como punto de mayor rendimiento diagnóstico al umbral de PDR del 11,5%. Este punto de corte indicativo de presencia de dolor, obtuvo una sensibilidad de 89,8% (IC95%, 78,2-95,6), una especificidad de 78,4% (IC95%, 70,6-84,5), un valor predictivo

positivo de 60,3% (IC95%, 48,8-70,7), un valor predictivo negativo de 95,5% (IC95%, 89,8-98,0), un grado de exactitud del 81,4% con un Índice de Youden de 0,7, y una proporción de falsos positivos y falsos negativos del 21,6% y 10,2%, respectivamente (Tabla 13).

7.4. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las escalas conductuales, BPS y ESCID, y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

7.4.1. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y ESCID para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

En la tabla 14 se presenta el estudio de concordancia entre la escala BPS y ESCID, es decir el número de mediciones que concuerdan en la clasificación de dolor y no dolor según las escalas en cada uno de los estímulos. En cada columna se representa el% de acuerdo y desacuerdo para dolor y no dolor.

El grado de acuerdo en el total de las mediciones mostrado por las escalas en la clasificación de dolor fue superior a un índice de $k=0,9$ en todas las categorías, excepto en el AET que fue de 0,815 ($p<0,001$).

El número de mediciones coincidentes en la clasificación según las escalas fue de 178(97,3%), registrándose únicamente discondancia en un total de 5 mediciones.

En el análisis de las puntuaciones tanto de la escala BPS como de la escala ESCID según estímulo, la clasificación de los pacientes dolor ($BPS \geq 4$; $ESCID \geq 1$) / no dolor ($BPS < 4$; $ESCID < 1$) según escalas ante el estímulo ND se obtiene un grado de acuerdo total.

Ante el estímulo de 10mA fue coincidente excepto en un paciente que no registró puntuaciones de dolor según BPS y sí según escala ESCID, encontrándose un desacuerdo del 3,2% en el grupo $BPS < 4$.

La clasificación de los pacientes ante el estímulo de 20mA tanto de dolor como de no dolor se registró de igual manera por ambas escalas, obteniendo así un acuerdo global del 100%.

Ante el estímulo de 30mA el porcentaje de coincidencia en el grupo BPS<4 fue del 100%, mientras que en el grupo con BPS≥4 un paciente fue clasificado como paciente sin dolor según ESCID, mostrando una coincidencia global de las mediciones de un 96,7%.

De manera similar a las anteriores intensidades estudiadas, durante el estímulo de 40mA, el número de pacientes clasificados de forma desigual según las escalas fue mínimo, obteniendo un porcentaje de coincidencia del 96,4%.

Finalmente, en las valoraciones realizadas durante el AET, sólo dos pacientes fueron clasificados de manera dispar en los grupos dolor y no dolor según las escalas, obteniendo una coincidencia final del 93,6% (Tabla 14 y Gráfico 8).

7.4.2. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

A continuación, se estudió el grado de acuerdo que existía entre ambas herramientas, para clasificar según dolor/ no dolor las respuestas que se dieron en los pacientes frente a los diferentes estímulos (Tabla 15).

La clasificación de los pacientes frente al dolor, realizado a través de la escala BPS y la PDR coincidió en un total del 82,4% de las mediciones. El porcentaje de acuerdo total entre la clasificación de las mediciones fue de un 93,5% ante los estímulos ND y de 10mA, manteniéndose próximo al 80% durante las estimulaciones de 20mA y 30mA, para disminuir hasta valores de 64,3% y 77,4% ante los estímulos de 40mA y AET repectivamente.

Se pudo objetivar un grado de desacuerdo global del 15,8% en el grupo clasificado sin dolor según la escala BPS (BPS<4), siendo éste mayor ante los estímulos de 20mA, 40mA y AET alcanzando valores superiores al 20%, a través del cual se detectó un grupo de 8 pacientes que sin mostrar cambios de dolor según escala (BPS<4) mostraron un aumento de la nocicepción por encima del umbral de dolor según PDR (mayor de 11,5%). El desacuerdo fue mínimo (6,5%) ante los estímulos ND y 10mA.

El grado de acuerdo fue mayor en el grupo de pacientes clasificados con dolor según BPS ($BPS \geq 4$), obteniéndose un porcentaje de 2,7% de desacuerdo total respecto a la clasificación realizada a través de la PDR.

El índice de concordancia obtuvo valores de Kappa de 0,60 (0,0001), descendiendo hasta valores de 0,3 ante el estímulo de 20mA y 40mA. No se pudo calcular un índice Kappa frente al estímulo del AET ya que la totalidad de los pacientes registraron una PDR superior al 11,5%.

7.4.3. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala ESCID y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

A continuación, se procedió al análisis del grado de acuerdo que existía entre la escala ESCID y la PDR, para clasificar a los pacientes ante la situación de dolor durante los diferentes estímulos (Tabla 16).

El acuerdo global entre la escala ESCID y la PDR fue del 80,8% habiéndose clasificado de igual manera un total de 148 mediciones, y encontrado el mayor número de desacuerdos en el grupo clasificado sin dolor según escala ($ESCID < 1$).

El porcentaje de acuerdo entre la clasificación de las mediciones fue de un 93,5% y un 96,7% ante los estímulos ND y de 10mA, manteniéndose próximo al 80% durante las estimulaciones de 20 y 30mA, para disminuir hasta valores de 60,7% y 77,4%, de manera similar a lo ocurrido con la escala BPS, ante los estímulos de 40mA y AET respectivamente.

El grado de desacuerdo global objetivado en el grupo clasificado sin dolor según la escala ESCID ($ESCID < 1$) fue del 15,8%, siendo éste mayor ante los estímulos de 20mA, 40mA y AET. El porcentaje de desacuerdo alcanzado ante estos estímulos fue superior al 20%, pudiéndose identificar de nuevo a un grupo de 8 pacientes que fueron clasificados de diferente manera frente al dolor. El desacuerdo fue mínimo (6,5% y 3,2%) ante los estímulos ND y 10mA.

El porcentaje de pacientes clasificados de igual manera en el grupo de pacientes clasificados con dolor según ESCID ($ESCID \geq 1$) fue mayor, obteniéndose sólo un porcentaje de 3,3% de desacuerdo total entre las clasificaciones.

El grado de acuerdo total entre ESCID y PDR fue de un índice Kappa del 0,58 ($p < 0,0001$), registrando el grado de acuerdo menor ante los estímulos de mayor intensidad (40mA). Al igual de lo ocurrido en el análisis de acuerdo entre el PDR y la BPS, no se pudo calcular el índice Kappa frente al estímulo del AET por no disponer de pacientes que mostraran PDR por debajo del umbral del dolor durante la intervención de aspirado de secreciones (Tabla 16).

7.5. Análisis del efecto de otros factores relacionados con el dolor sobre los instrumentos BPS y Pupilometría.

Atendiendo a la posibilidad de que factores como el nivel de sedación, monitorizado a través del BIS, la gravedad del paciente, medida a través del APACHE II y la edad del paciente, hubieran podido interferir en las mediciones de dolor realizadas por las escalas conductuales y la pupilometría se procedió a realizar los siguientes análisis.

7.5.1. Comportamiento de la respuesta BPS y PDR según BIS

Del total de las mediciones realizadas, un 13,7% de ellas fueron con pacientes que presentaron un BIS previo a la medición menor o igual que 40, un 33,3% presentaron un BIS entre 40–60 y un 53% fueron mediciones realizadas en pacientes con puntuaciones de BIS superiores a 60.

Los porcentajes de pacientes que presentaron dolor según BPS ($BPS \geq 4$) / no dolor ($BPS < 4$) en los diferentes niveles de sedación fueron parecidos en ambos grupos. Así el grupo de pacientes con $BIS \leq 40$ presentó un 14,9% de pacientes sin dolor según BPS y un 10,2% con dolor; el grupo de pacientes con BIS entre 40 -60 presentó un 33,6% de pacientes sin dolor según BPS y un 32,7% con dolor; el grupo de pacientes con $BIS > 60$ presentó un 51,5% de pacientes sin dolor según BPS y un 57,1% con dolor. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,667$) (Tabla 17).

Posteriormente, se repitió el análisis, en este caso tratando de identificar posibles diferencias entre los pacientes profundamente sedados ($BIS \leq 40$) respecto a pacientes con sedaciones más ligeras ($BIS \geq 40$).

El número de mediciones realizadas con pacientes que presentaron BIS superiores a 40 fue del 86,3%.

El porcentaje de mediciones que mostraron $BPS < 4$ / $BPS \geq 4$ en el grupo de sedación profunda fue del 14,9% y 10,2%, situación que se dio en igual proporción en el grupo de mediciones realizadas con $BIS > 40$, presentando unos porcentajes del 85,1% y 89,8% respectivamente. No se obtuvieron tampoco diferencias significativas entre los grupos de nuestra muestra tras el análisis ($p=0,41$) (Tabla 18).

En el análisis de la respuesta de PDR (medias y medianas) según los niveles de $BIS \leq 40$; BIS entre 40 y 60; y $BIS > 60$, se observó una tendencia ascendente del PDR a medida que aumentó el BIS obteniéndose medianas de PDR del 3% (2-10,5), 9% (3,5-19), y 11% (3,5-21,5) respectivamente, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,063$) (Tabla 19).

A continuación, se procedió a analizar las respuestas del PDR en pacientes con niveles de sedación ligero ($BIS > 40$) y profundo ($BIS \leq 40$). Las PDR medidas en pacientes que presentaron $BIS \leq 40$ obtuvieron una media de $10,72 \pm 15,76$, con una mediana del 3% (2-10,5). En el grupo de pacientes con niveles de sedación más ligera ($BIS > 40$), la media y mediana de PDR fueron del $16,59 \pm 20,66$ y 9% (3,75-21) respectivamente. Las diferencias de la magnitud del PDR en los grupos $BIS \leq 40$ y el de $BIS > 40$ fueron estadísticamente significativas ($p=0,020$) (Tabla 20).

En el estudio de la PDR en los grupos categorizados en dolor/no dolor ($PDR \leq 11,5$ / $PDR > 11,5$) frente a los grupos $BIS \leq 40$ / $BIS > 40$, no se encontraron diferencias entre los grupos ($p=0,081$). El porcentaje de pacientes con dolor/no dolor según PDR fue muy similar en ambos grupos de sedación según BIS (un 8,2% y 17,3% en el grupo con $BIS \leq 40$ y un 91,8% y 82,7% en el grupo de pacientes con $BIS > 40$) (Tabla 21).

7.5.2. Comportamiento de la respuesta BPS y PDR según edad

En el análisis de la respuesta de la BPS según los grupos de edad ≤ 65 y edad > 65 años, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,884$). Los

porcentajes de pacientes que presentaron dolor y no dolor según BPS en ambos grupos fue prácticamente el mismo (Tabla 22).

En el caso de la PDR, pese a que la mediana del grupo de pacientes mayores de 65 años fuera ligeramente inferior a la de los pacientes más jóvenes (7% frente a 9%), no se encontraron diferencias en función de la edad ($p=0,242$) (Tabla 23).

En los grupos dolor/no dolor según PDR ($PDR \leq 11,5/PDR > 11,5$) frente a los pacientes clasificados según edad tampoco se encontraron diferencias entre los grupos ($p=0,215$). El porcentaje de pacientes con dolor/no dolor según PDR fue muy similar en ambos grupos (57,5%/ 48,2% en el grupo de pacientes más jóvenes vs 42,5%/ 51,8% en el grupo de pacientes mayor de 65 años) (Tabla 24).

7.5.3. Comportamiento de la respuesta BPS y PDR según APACHE II

Respecto a los estudios realizados para analizar la posible influencia del APACHE II sobre la respuesta de dolor tanto en la BPS como en el PDR, los resultados evidenciaron diferencias para la herramienta PDR.

Pese a que el porcentaje de pacientes que presentó dolor según escala BPS en el grupo de pacientes más graves, APACHE II > 20, fue inferior al del grupo de pacientes con puntuaciones de APACHE II inferiores a 20, el porcentaje de pacientes con dolor/sin dolor según BPS en ambos grupos fue muy similar (42,2%/54,8% vs 57,8%/45,2%), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de dolor según BPS en relación a la gravedad de los pacientes en nuestra muestra ($p=0,149$) (Tabla 25).

Respecto a la respuesta pupilar, la mediana de la PDR obtenida en el grupo de pacientes más graves, APACHE II > 20 fue de 6,5% con unos percentiles entre 3 y 17%, mientras que la mediana registrada en el grupo con puntuaciones menores de APACHE II fue del 11% (4-29), encontrando una diferencia significativa entre los grupos ($p=0,029$) (Tabla 26).

En el estudio de la PDR en los grupos en dolor/no dolor ($PDR \leq 11,5/PDR > 11,5$) en los grupos APACHE II ≤ 20 /APACHE II > 20, el porcentaje de pacientes con dolor/no dolor según PDR fue de 42,0%/57,7% en el grupo de pacientes con puntuaciones

menores de APACHE, es decir menos graves, frente a un porcentaje de un 58,0%/42,3% en los más graves, manteniéndose las diferencias entre los grupos ($p=0,042$) (Tabla 27).

En resumen, durante el análisis bivalente, el BIS, la edad y el APACHE II no mostraron asociación con el dolor medido con la escala BPS. Sin embargo, los pacientes con $BIS \leq 40$ y $APACHE II > 20$ presentaron una dilatación pupilar significativamente menor que los pacientes con $BIS > 40$ y $APACHE II \leq 20$.

En el análisis multivariante ajustado por las variables APACHE II y BIS, sin embargo, ninguna de ellas generó diferencias estadísticamente significativas en los diferentes grupos de pacientes, y la OR tanto del modelo ajustado como sin ajustar fue prácticamente la misma 1,095 (1,062-1,130) (Tabla 28). En el caso del análisis multivariante realizada tomando la PDR como variable categorizada con el punto de corte de 11,5%, la probabilidad de tener dolor es 31 veces mayor con $PDR \geq 11,5\%$ que con valores de PDR inferiores a 11,5% (Tabla 29).

7.6. Análisis del rendimiento diagnóstico de los estímulos eléctricos calibrados

A continuación, se procedió a realizar el estudio de pruebas diagnósticas para cada uno de los estímulos nociceptivos calibrados aplicados.

El área bajo la curva en todos los estímulos fue superior a 0,70, llegando a alcanzar en el caso del estímulo de 20mA, un valor de 0,85% (IC95%, 0,7-1).

Los puntos de corte para el diagnóstico de dolor con PDR durante las estimulaciones tetánicas de 20mA, 30mA, 40mA fueron de un PDR de 11,5% con una sensibilidad del 100% (IC95%, 34,2-100) y una especificidad del 75,9% (IC95%, 57,9-87,8) para el estímulo de 20mA; de un PDR de 15% con una sensibilidad del 60% (IC95%, 31,1-83,2) y una especificidad del 90,5% (IC95%, 71,1-97,3) para el estímulo de 30mA; y un PDR de 15,5% con una sensibilidad del 69,2% (IC95%, 42,4-87,3) y una especificidad del 60,0% (IC95%, 35,7-80,2) para el estímulo de 40mA. No se detectaron pacientes con dolor ante el estímulo de 10mA.

Posteriormente se procedió al cálculo de los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) para los tres umbrales de dolor tras los estímulos de 20mA, 30mA, 40mA.

El mayor valor predictivo positivo fue para el punto de corte de 15%, con un valor de 75,0% (IC95%, 40,9-92,9). Los puntos de corte de 15,5% y 11,5% alcanzaron un VPP de 60,0% (IC95%, 35,7-80,2) y de 22% (IC95%, 6,3-54,7).

El valor predictivo negativo mayor fue para una PDR del 11,5% ante un estímulo de 20mA con un valor del 100% (IC95%, 85,1-100). Los VPN para los puntos de corte de PDR ante 30mA y 40mA fueron del 82,6% (IC95%, 62,9-93,0) y del 69,2% (IC95%, 42,4-87,3).

Respecto a los falsos positivos (FP) y negativos (FN) que se obtuvieron para cada intensidad de estímulo, el punto de corte de PDR frente al estímulo de 30mA, fue el que obtuvo un valor menor de FP siendo del 9,5% (IC95%, 2,7-28,9). Sin embargo, en el caso de una PDR del 15,5% ante un estímulo de 40mA la proporción de falsos positivos llegó a alcanzar un valor del 40,0% (IC95%, 19,8-64,3).

En cuanto a los falsos negativos, el estímulo de 20mA con un punto de corte del 11,5% fue el que presentó el menor porcentaje, encontrándose valores superiores al 30% en los PDR del 15% y 15,5%. El porcentaje de falsos negativos presentados en las intensidades de 30mA, y 40mA fueron de un 40,0% (IC95%, 16,8-68,7) y 30,8% (IC95%, 12,7-57,6) respectivamente.

A continuación, se calculó el rendimiento diagnóstico y la exactitud que presentaron los diferentes puntos e intensidades, siendo el valor de 11,5% tras un estímulo de 20mA el que presentó indicadores mejores, obteniéndose un índice de Youden de 0,8 y una exactitud del 77,4% (IC95%, 60,2-88,6). El PDR seleccionado para la estimulación con 30mA presentó un índice de 0,5 con una exactitud del 80,6% (IC95%, 63,7-90,8). El punto de corte ante 40mA obtuvo un índice de 0,3 y una exactitud de 64,3% (IC95%, 45,8-79,3).

Finalmente se analizaron los cocientes de probabilidad positiva (CPP) y negativa (CPN) en los tres puntos de corte según intensidad de estímulo. El valor de PDR de 15% fue el que mayor cociente de probabilidad positiva obtuvo con un 6,3%

(IC95%, 1,53-25,86), mientras que un 15,5% de PDR ante un estímulo de 40mA fue el que presentó un cociente menor siendo de 1,7% (IC95%, 0,8-3,5). El cociente predictivo negativo fue próximo a 0 para todos puntos de corte de PDR seleccionados (Tabla 30).

7.7. Descripción de las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS ante los diferentes estímulos

7.7.1. Descripción de las variaciones de los indicadores fisiológicos frente a los estímulos

Tras el análisis global de las mediciones, independientemente del estímulo realizado, se objetiva que las medianas de las variaciones, obtenidas entre las mediciones previas y los valores máximos alcanzados tras los estímulos, de todos los indicadores fueron nulas (Tabla 31).

Las FC basales de los pacientes presentaron una mediana de 78 con unos P₂₅-P₇₅ de 66 y 94, mientras que las FC de los pacientes tras los diferentes estímulos presentaron una mediana de 80 con unos P₂₅-P₇₅ de 69 y 95.

Las TA basales fueron de una mediana sistólica de 121 mmHg (113-133), una mediana diastólica de 60 mmHg (55-67) y finalmente una mediana de TAM de 81 mmHg (76-88), mientras que las TAS tras la estimulación obtuvieron una mediana de 124 mmHg (113-134), una mediana diastólica de 61 mmHg (56-69) y finalmente una mediana de TAM de 82 mmHg (75-89).

Las FR basales mostraron una mediana de 18 respiraciones por minuto con unos percentiles de 16 y 21, y las SATO₂ iniciales de 97% (95-100). Las FR mostradas tras las estimulaciones obtuvieron una mediana de 18 con unos percentiles de 16 y 22, mientras que las SATO₂ fueron de una mediana de 98% (95-100).

Atendiendo a los resultados obtenidos, tras el análisis de las medianas de las variaciones de cada constante presentadas durante los estímulos de no dolor y estímulos calibrados de 10, 20 y 30mA, las modificaciones fueron también mínimas (Tabla 32, 33, 34, 35).

Ante el AET y el estímulo de 40mA, las variaciones obtenidas en los parámetros fisiológicos fueron mayores que frente al resto de estímulos, pero ninguna de ellas presentó una variación superior al 10% sobre el valor basal, no habiéndose alcanzado así cambios de relevancia clínica (Tabla 36, 37).

7.7.2. Descripción de las variaciones del BIS, EMG y RASS frente a los estímulos

El índice BIS de los pacientes en situación basal presentó una mediana de 62 con unos P₂₅-P₇₅ de 45 y 75, mientras que el presentado tras los estímulos registró una mediana de 64 con unos P₂₅-P₇₅ de 48 y 78.

Los RASS no presentaron cambios en sus valores manteniendo una mediana de -4 (-4--3).

Finalmente, la mediana del EMG basal fue de 40 (25-75), presentando un ligero ascenso global de sus valores hasta una mediana de 45 (27-75) tras las estimulaciones (Tabla 31).

A continuación, se describieron los cambios en el BIS/EMG y RASS ante los procedimientos ND, procedimientos nociceptivos calibrados a diferente intensidad y ante el AET (Tablas 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Las medianas del BIS variaron ligeramente ante los estímulos, presentando una mediana de 1,21% (-2,38-8,88) ante el estímulo de 10mA, 1,49% (-2,38-6) ante el de 20mA, de 2,31% (0-10,46) ante el estímulo de 40mA, y de 4,1% (0-15) ante el AET. Sin embargo, no se obtuvo variación alguna en la escala RASS ante ninguno de los estímulos.

En el caso del EMG, las variaciones obtenidas del EMG durante los diferentes estímulos no fueron variaciones con relevancia clínica (variación mayor del 10% sobre el basal previo al estímulo) excepto en el caso de la variación del EMG ante el AET, donde se obtuvo una mediana de variación del 11,11% (0-42,85).

En la tabla 38 se recogen a modo resumen las medianas de las variaciones de los indicadores presentadas en los diferentes estímulos. En ellas se observan variaciones oscilantes en los estímulos ND, 10mA, 20mA, 30mA, nunca superiores

a una mediana de variación del 1,5% e independientes a la intensidad del estímulo. Ante los estímulos de mayor intensidad, 40mA y AET, las variaciones observadas son ligeramente superiores a las observadas en los estímulos anteriores, observándose variaciones discretas principalmente en la FC, TAS, TAM, TAD, en el grupo de indicadores fisiológicos, y tanto en el BIS como en el EMG, en el grupo de indicadores en relación al nivel de sedación del paciente. Cabe destacar que las variaciones más amplias se dieron ante los estímulos superiores a 30mA, y especialmente ante el AET.

En resumen, las variaciones presentadas en los parámetros indicadores de cambios de nivel de sedación secundario a la estimulación recibida, analizadas en el global de las mediciones, fueron ligeramente superiores a los presentados en las variaciones de los indicadores fisiológicos. Sin embargo, las medianas de las variaciones de todas ellas fueron nulas, excepto en el caso del BIS que presentó una variación de 1,72% (-2,00-9,52), variación clínicamente irrelevante.

7.7.3. Comparar el comportamiento los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos

Posteriormente se procedió a realizar el estudio de los cambios registrados, en los indicadores fisiológicos según grupos BPS<4 y BPS≥4, no observándose cambios relevantes en sus medianas en ninguno de ellos, ni diferencias a nivel descriptivo entre los dos grupos. Sólo la TAS y la TAM del grupo de pacientes que presentó dolor (BPS≥4) frente a las mostradas en el grupo no dolor (BPS<4), presentaron una variación en sus medianas de 1,23% (0-5,37) y de 0,89% (-1,33-4,07), respecto a las de 0,00% (-0,86-2,42) y 0,00% (-1,46-2,70) en el grupo no dolor (BPS<4) respectivamente.

Sin embargo, los cambios registrados en los parámetros indicadores de nivel de sedación en los grupos BPS<4 y BPS≥4, fueron mayores en el grupo dolor (BPS≥4) frente al no dolor (BPS<4). La variación del BIS global presentó una mediana de 2,08% (-0,56-14,63). El EMG presentó una variación de 2,26% (0,00-40,47). No obteniéndose variación según escala RASS.

A continuación, se realizó el análisis por grupos de las respuestas tanto en parámetros fisiológicos como en parámetros de nivel de sedación, BIS, EMG y RASS, ante los estímulos de diferente intensidad, observándose variaciones mínimas en todos ellos incluso en los pacientes que presentaron puntuaciones de la escala BPS superiores a 4.

Las variaciones presentadas en el grupo no dolor ($BPS < 4$) fueron inferiores a las presentadas en el grupo ($BPS \geq 4$) sobretodo ante los estímulos de menor intensidad. Sin embargo, las variaciones registradas fueron oscilantes, ante los estímulos ND, 10mA, 20mA, 30mA, y 40mA observándose variaciones ligeramente superiores, ante el AET en ambos grupos (Tabla 39, 40).

Los parámetros que presentaron variación en el grupo dolor ($BPS \geq 4$) fueron la FC, TAS, TAM, TAD, BIS y EMG. Estas variaciones se presentaron en mayor o menor medida, ante todos los estímulos nociceptivos, siendo superiores ante el AET. Así, la mediana de la variación de la FC ante el AET fue de 1,61% (-1,50-8,38) y las variaciones obtenidas respecto a la TA, fueron de una mediana de 3,09% (-0,54-7,78) para la TAS, de 1,68% (-3,64-10,45) para la TAD y de 1,24% (-1,35-6,90) para la TAM.

Respecto a los cambios registrados en el BIS, EMG y RASS ante el AET, en el grupo que presentó una $BPS \geq 4$, fue de 4,35% (0,00-20,79) para la BIS, y de 15,09% (0,00-87,50) en el caso del EMG, único dato con relevancia clínica y muy superior al obtenido en el grupo no dolor ($BPS < 4$) (Tabla 39).

Los parámetros que mayor variación mostraron a los estímulos en el grupo no dolor ($BPS < 4$) fueron también la FC, TAS, TAM, TAD, BIS y EMG. Apenas se obtuvieron variaciones ante los estímulos de baja intensidad, pero si se obtuvieron cambios próximos a los presentados en el grupo pacientes con dolor ante los estímulos de 30mA, 40mA y AET. Es así como las medianas de la variación de la FC ante 40mA y AET fueron de 1,29% (-1,29-2,12) y de 1,66% (0,00-7,57) respectivamente. Las variaciones obtenidas respecto a la TA fueron de una mediana de 0,81% (-0,39-2,80) ante una estimulación con 30mA, de 0,86% (-1,60-3,10) ante 40mA y de 1,45% (-0,83-7,08) ante el AET para la TAS; de 1,56% (-0,71-3,30), 4,47% (-2,70-

5,55) y 1,23% (-7,31-5,08) para la TAD; y de 1,17% (-2,73-3,57) y de 2,40% (-2,63-8,10) para la TAM, no habiéndose registrado cambios tras la estimulación de 30mA.

Respecto a los cambios registrados en el BIS, EMG y RASS en el grupo BPS<4, las variaciones que presentó el BIS fueron muy oscilantes a lo largo de las estimulaciones, presentando variaciones de 2,40% (0,00-4,87) ante el estímulo de 40mA y 3,89% (2,81-14,10) ante el AET. Las variaciones observadas en el EMG fueron de 3,33% (0,00-7,14) y 5,55% (0,00-33,33) para los estímulos de 40mA y AET respectivamente.

No se obtuvieron variaciones en la SATO2 y RASS en ninguno de los grupos (Tabla 40).

7.7.4. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las variaciones de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS con la escala BPS y PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los estímulos

7.7.4.1. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las variaciones de relevancia clínica de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS y escala BPS

A continuación, se procedió analizar el comportamiento de las diferentes herramientas de medición indirecta de dolor en el grupo de BPS \geq 4 y BPS<4. Fueron considerados como signos indicadores de dolor de relevancia clínica, es decir variaciones indicadoras de presencia de dolor, a las variaciones superiores al 10%, sobre la medición basal previa a la realización de cada estimulación e incrementos de un punto en el caso de la escala RASS.

El porcentaje de pacientes que mostraron acuerdo total entre la BPS y los indicadores fisiológicos fue próximo al 100% durante las estimulaciones de ND, 10mA y al 90% ante el estímulo de 20mA. Sin embargo, el número de pacientes que fueron clasificados de igual manera por ambas herramientas fue decreciendo de manera importante a medida que se aumentó la intensidad del estímulo, llegando a ser inferior al 45% ante el AET. El parámetro que mantuvo un menor nivel de acuerdo fue la SATO2.

Por otro lado, el porcentaje de pacientes que mostraron acuerdo con los indicadores de niveles de sedación, BIS y EMG, fue inferior al registrado por los indicadores fisiológicos en los estímulos de baja intensidad, mostrando porcentajes inferiores al 80%. De igual manera que lo ocurrido ante los indicadores fisiológicos, el número de pacientes que coincidieron en las clasificaciones de dolor ($BPS \geq 4$ y $Var > 10\%$) / no dolor ($BPS < 4$ y $Var < 10\%$) en ambas herramientas fue disminuyendo a medida que aumentó la intensidad del estímulo, sin embargo, se obtuvo un porcentaje de acuerdo mayor que el obtenido con los indicadores fisiológicos, manteniéndose un acuerdo del 61,3% en el EMG durante el AET. En el caso de los parámetros BIS, EMG y RASS del paciente, el parámetro que menor acuerdo presentó fue el RASS (Tabla 41).

El porcentaje de pacientes que mostró mayor grado de desacuerdo en las variaciones en los indicadores fisiológicos en relación a la clasificación de dolor según escala BPS, se dieron principalmente ante los estímulos de 40mA y AET. Estos porcentajes de desacuerdo se mantuvieron en valores entre el 35% y 60%. Sin embargo, el grado de acuerdo entre los pacientes que no presentaron variaciones en los indicadores y que no presentaron dolor según BPS ($BPS < 4$) se mantuvo en unos porcentajes superiores al 90% ante los estímulos de 30mA y 40mA, manteniéndose próximo al 97% ante el AET. El porcentaje de pacientes que mostró dolor según indicadores fisiológicos y no mostró cambios según escala se mantuvo entre un 3,2% y un 9,7% de manera uniforme (Tabla 42 y 43).

El grado de desacuerdo encontrado en pacientes clasificados con dolor según escala BPS que no mostraron variación mayor del 10% en indicadores de sedación, BIS y EMG, fue ligeramente inferior al mostrado por los indicadores fisiológicos, manteniéndose pese a ello en porcentajes entorno al 45,2% en el caso del BIS, y en un 32,3% en el caso del EMG durante el AET. En cuanto al porcentaje de pacientes que mostró variaciones superiores al 10% (BIS y EMG) y no mostraron variaciones de BPS, el porcentaje de desacuerdo fue elevado ante estímulos de baja intensidad observándose valores de entre un 20-30% de los pacientes que fueron clasificados de manera diferente. Estos valores, sin embargo, disminuyeron de forma importante a medida que aumentó la intensidad del estímulo, llegando a obtener un grado de acuerdo en la clasificación superior al 90% (Tabla 42 y 43).

El grado de concordancia obtenido entre los indicadores indirectos y la escala BPS ante los diferentes estímulos fue muy pobre manteniéndose en un valor de k próximo al 0,1 en la mayoría de ellos. Los valores de Kappa más favorables se encontraron ante los parámetros del BIS y el EMG, que alcanzaron unos valores de 0,267 en el caso del BIS, y 0,212 en el caso del EMG, ante los estímulos de 40mA y AET respectivamente (Tabla 44).

7.7.4.2. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las variaciones de relevancia clínica de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS y la PDR

A continuación, se presenta el comportamiento de las diferentes herramientas de medición indirecta de dolor en los grupos $PDR < 11,5\%$ y $PDR \geq 11,5\%$. Al igual que en apartados anteriores, fueron considerados como signos indicadores de dolor de relevancia clínica, las variaciones sobre la medición basal superiores al 10% (excepto en el caso de la SATO2), e incrementos de un punto en la escala RASS.

El número de pacientes que mostraron acuerdo total entre la PDR y los indicadores fisiológicos fue decreciendo a medida que aumentó la intensidad de los estímulos y el número de pacientes que mostró dolor. Ante las estimulaciones de ND, 10mA y 20mA el porcentaje de acuerdo varió entre un 93,5% y un 61,3%. En las estimulaciones de mayor intensidad, sin embargo, el número de pacientes que fueron clasificados de igual manera por ambas herramientas fue decreciendo desde unos valores próximos al 70% ante el estímulo de 30mA, hasta valores entre un 22,6% y un 29,0% ante el AET. Este comportamiento se produjo de igual manera en todos los indicadores fisiológicos.

Respecto al porcentaje de pacientes en los que coincidió la clasificación en el grupo dolor/ no dolor según los indicadores de nivel de sedación y PDR, fue inferior al 84% en el caso del BIS y el EMG, y superior al 90% en el caso del RASS, ante las estimulaciones de ND y 10mA. En el caso de los estímulos superiores a 20mA el grado de acuerdo desciende de forma progresiva desde un porcentaje de acuerdo máximo del 70,9% en el RASS ante el estímulo de 20mA, para pasar por valores de 51,7% y 67,7% para el BIS y el EMG ante 30mA, hasta valores de acuerdo en el AET del 38,7% y del 12,9% de las mediciones para el BIS y el RASS

respectivamente. EL grado de acuerdo presentado en el EMG durante el AET fue del 51,6% (Tabla 45).

El número de desacuerdos por grupos se dio fundamentalmente ante intensidades de estímulo superiores a 20mA, coincidiendo con la aparición de los primeros pacientes que presentaron dolor según PDR ($PDR \geq 11,5\%$) y donde las tasas de desacuerdo pasaron de un máximo del 10% ante estímulos menores de 20mA, a valores superiores al 70% ante el AET. El mayor desacuerdo se presentó en el grupo de pacientes que no presentó dolor según indicadores fisiológicos indirectos, pero sí según PDR. El porcentaje de pacientes que no fueron clasificados de igual manera ascendió de forma progresiva hasta alcanzar un 77,4% a medida que se incrementó la intensidad de los estímulos. Esta situación se dio de manera similar ante la FC, FR, TAS, TAM, TAD, y SATO2 (Tabla 46 y 47).

En el caso de los indicadores BIS y EMG, la progresión del porcentaje de desacuerdo en el grupo que no presentó dolor (variación inferior al 10%) según parámetros de nivel de sedación, pero sí ante el PDR, se dio de forma muy similar al registrado ante los indicadores fisiológicos, pero con un porcentaje de desacuerdo ligeramente inferior. El grado de desacuerdo se observó de manera más acusada a medida que el número de pacientes que mostró dolor según PDR ($PDR \geq 11,5\%$) fue aumentando. Además, se encontraron desacuerdos en un 22,6% y un 32,3% de los pacientes que pese a no mostrar dolor según PDR ($PDR < 11,5\%$) ante el estímulo ND y el estímulo de 10mA, sí mostraron cambios en los parámetros indicadores de nivel de sedación especialmente en el caso del BIS y el EMG. El parámetro que mostró menor desacuerdo durante los estímulos de mayor intensidad, 40mA y AET, fue el EMG mostrando un porcentaje del 48,4%. El grado de acuerdo en las clasificaciones de dolor según el BIS y el EMG, en el grupo de no dolor según PDR ($PDR < 11,5\%$) fue próximo al 75%, excepto ante el AET donde se alcanzó un grado de acuerdo del 100% (Tabla 46 y 47).

En cuanto al estudio del grado de concordancia entre los indicadores indirectos de dolor y el PDR, éste presentó unos índices Kappa muy débiles manteniéndose de forma global en valores inferiores a 0,15, tanto en el grado de acuerdo entre los indicadores fisiológicos y el PDR, como en el caso del BIS, EMG, RASS y PDR (Tabla 48).

7.8. Comparación descriptiva resumen de las variaciones registradas de todas las herramientas de medición indirecta de dolor (PDR, BPS, ESCID, indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS) ante los estímulos

Finalmente se comparó de forma descriptiva y gráfica la respuesta del PDR frente a los marcadores indirectos de dolor como la BPS, ESCID, las constantes fisiológicas, el índice biespectral (BIS), electromiograma (EMG) y la escala de sedación Richmond (RASS).

Tal y como se observa en la Gráfico nº 9, las escalas conductuales indicadoras de dolor BPS y ESCID, mostraron variaciones mínimas frente a los estímulos de diferente intensidad, mostrando mayor variación únicamente ante los estímulos de 40mA y AET. El PDR, sin embargo, mostró variación durante todos los estímulos, presentando cambios de mayor amplitud en los estímulos mayores de 20mA.

Respecto a las modificaciones que presentó la PDR en comparación a las presentadas por las constantes hemodinámicas y el BIS, EMG y RASS, fueron también mayores, aumentando su diferencia a medida que aumentó la intensidad del estímulo (Gráfico nº 10).

Entre los indicadores fisiológicos tanto hemodinámicos como respiratorios, las variaciones que presentaron fueron muy lineales y menores a la PDR, con cambios inferiores al 2% en todos ellos. Los mayores incrementos se observaron en las intensidades de estímulo superiores a 30mA siendo la TAS, TAM, TAD, y la FC las que más variación. Tanto la SATO2 como la FR no mostraron cambios durante las estimulaciones (Gráfico 11).

El BIS y el EMG mostraron mayores oscilaciones durante los estímulos. El BIS mostró cambios superiores a los registrados por los indicadores fisiológicos incluso ante estímulos de intensidad muy baja donde no se registraron pacientes con dolor. El EMG fue el parámetro que mayor amplitud de variación mostró alcanzando cambios de relevancia clínica (Gráfico 12).

Tabla 1. Características demográficas de la muestra I

		n	%
Sexo	Hombre	19	61,3
	Mujer	12	38,7
Motivo de ingreso	SDRA	8	25,8
	Quirúrgico	10	32,2
	Sepsis	9	29,1
	Politraumatizado	4	12,9

n: número de pacientes; %: porcentaje de pacientes

Tabla 2. Características demográficas de la muestra II

	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$
Edad	62,35±17,08	65 (51-76)
IMC	27,9±5,9	27 (24-30)
APACHE II	21±8,3	21 (16,5-23,5)
BIS	63±19,46	68 (44-78)
RASS	-3,39±0,76	-4 (-4- -3)
Dispositivos (n°)	6,7±1,8	6 (5-8)

Tabla 3. Fármacos analgésicos en perfusión durante las mediciones y las 24 horas previas al protocolo

Fármaco	Dosis			Dosis 24h	
	n (%)	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$
Morfina (mg/kg/h)	3 (9,6)	0,92±0,50	0,70 (0,57-xx)	1,00±0,44	0,80 (0,70-xx)
Fentanilo (μ g/kg/h)	20 (64,5)	1,10±0,75	1,00 (0,60-1,60)	1,14±0,74	1,00 (0,60-1,60)
Remifentanilo (μ g/kg/h)	8 (25,8)	8,30±4,20	8,34 (6,62-11,92)	7,05±4,12	6,65 (5,25-9,47)

n: número de pacientes; %: porcentaje de pacientes

Tabla 4. Fármacos sedantes en perfusión durante las mediciones y las 24 horas previas al protocolo

Fármaco	Dosis			Dosis 24h	
	n (%)	$\bar{x}\pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$	$\bar{x}\pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$
Midazolam (mg/kg/h)	16 (51,6)	0,08±0,06	0,06 (0,05-0,10)	0,09±0,05	0,09 (0,05-0,10)
Propofol (mg/kg/h)	9 (29,03)	1,63±0,97	1,6 (1,10-2,10)	1,49±0,88	1,4 (0,89-1,70)

n: número de pacientes; %: porcentaje de pacientes

Tabla 5. Fármacos inotrópicos en perfusión durante las mediciones y las 24 horas previas al protocolo

Fármaco	Dosis			Dosis 24h	
	n (%)	$\bar{x}\pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$	$\bar{x}\pm SD$	$P_{50} (P_{25} - P_{75})$
Noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	22 (71)	0,18±0,16	0,13 (0,003-0,3)	0,20±0,13	0,20 (0,006-0,3)
Dobutamina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	3 (9,7)	3,69±1,13	3,07(3,00-xx)	4,10±0,97	4,25 (3,07-xx)

n: número de pacientes; %: porcentaje de pacientes

Tabla 6. Medias y medianas de la escala BPS obtenidas ante los diferentes estímulos

ESTÍMULO	BPS		
	$\bar{x}\pm SD$	Min - Max	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)
ND	3±0	3-3	3 (3-3)
10mA	3±0	3-3	3 (3-3)
20mA	3,06±0,24	3-4	3 (3-3)
30mA	3,41±0,66	3-5	3 (3-4)
40mA	3,68±0,86	3-6	3 (3-4)
AET	4,47±1,21	3-8	4 (4-5)
TOTAL	3,44±0,86	3-8	3 (3-4)

Min: puntuación mínima; Max: puntuación máxima; ND:no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 7. Medias y medianas de la escala ESCID obtenidas ante los diferentes estímulos

ESTÍMULO	ESCID		
	$\bar{x}\pm SD$	Min-Max	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)
ND	0,00±0,00	0-0	0 (0-0)
10mA	0,06±0,35	0-2	0 (0-0)
20mA	0,13±0,56	0-3	0 (0-0)
30mA	0,68±1,4	0-7	0 (0-1)
40mA	1,18±1,76	0-8	0,5 (0,0-2,0)
AET	3,16±2,63	0-10	3 (1-4)
TOTAL	0,86±1,81	0-10	0 (0-1)

Min: puntuación mínima; Max: puntuación máxima; ND:no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 8. Medias y medianas de la PDR obtenidas ante los diferentes estímulos

ESTÍMULO	PDR (%)		
	$\bar{x}\pm SD$	Min-Max	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)
ND	3,80±3,95	0-16	2 (1-5)
10mA	4,40±5,21	0-24	3 (0-7)
20mA	10,45±13,74	0-62	6 (4-12)
30mA	14,67±19,03	0-95	9 (4-18)
40mA	20,92±20,28	3-100	16 (8,25-21,75)
AET	40,96±22,38	13-114	34 (25-51)
TOTAL	15,80±20,10	0-114	8 (3-20)

Min: porcentaje de variación mínimo; Max: porcentaje de variación máximo; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 9. Clasificación de las mediciones en los grupos de dolor/no dolor según las escalas BPS y ESCID

	BPS<4	BPS≥4	k	p
	n (%)	n (%)		
ESCID<1	131 (97,8)	2 (4,1)	0,931	0,0001
ESCID≥1	3 (2,2)	47 (95,9)		
ESCID 1-3	3 (2,2)	31 (63,3)		
ESCID 4-6	--	10 (20,4)		
ESCID>6	--	6 (12,2)		

n: número de mediciones; %: porcentaje de mediciones

Tabla 10. Comparación de medias y medianas de PDR en los grupos BPS \geq 4/BPS $<$ 4, y estímulo

Estímulo	BPS $<$ 4			BPS \geq 4			p
	n	$\bar{X}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	n	$\bar{X}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	
ND	31	3,8 \pm 3,95	2 (1-5)	--	--	--	--
10mA	30	4,4 \pm 5,21	3 (0-7)	--	--	--	--
20mA	29	10,17 \pm 14,17	6 (3,5-11,5)	2	14,5 \pm 3,53	14,5 (12-xx)	0,098
30mA	22	8,28 \pm 6,88	7 (3,5-10,5)	10	28,1 \pm 28,4	19,5 (6,25-44,25)	0,023
40mA	14	14,06 \pm 7,84	15 (8-18)	13	28,84 \pm 26,96	20 (12,5-44,5)	0,092
AET	7	33,14 \pm 17,67	33 (18-53)	24	43,25 \pm 23,4	37,5 (25-50,7)	0,321
TOTAL	134	8,7 \pm 11,67	5 (2-11)	49	35,16 \pm 25,83	28 (17-48,5)	<0,001

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 11. Comparación de medias y medianas de PDR en los grupos ESCID<1/ESCID≥1, intensidad de dolor y estímulo

Estímulo	ESCID<1			ESCID≥1			P
	n	$\bar{x}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	n	$\bar{x}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	
ND	31	3,8±4,0	2 (1-5)	--	--	--	--
10mA	30	4,1±5,0	3 (0-6)	1	14	14	0,113
20mA	29	10,2±14,2	6 (3,5-11,5)	2	14,5±3,5	14,5 (12-xx)	0,098
30mA	22	9,8±9,8	7,5 (3,8-11)	9	26,6±29,7	18 (6-40)	0,077
40mA	14	14,7±7,7	15 (8-18)	14	27,1±28,7	19 (10-39)	0,270
AET	7	34,7±16,6	33 (22-53)	24	42,8±23,8	38 (25-51)	0,523
TOTAL	133	9,0±11,7	5 (2-11)	50	33,8±26,2	25 (17-48)	<0,001

Estímulo	ESCID 1-3			ESCID 4-6			ESCID>6		
	n	$\bar{x}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	n	$\bar{x}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	n	$\bar{x}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)
ND	--	--	--	--	--	--	--	--	--
10mA	1	14,0	14,0	--	--	--	--	--	--
20mA	2	14,5±3,53	14,5 (12-xx)	--	--	--	--	--	--
30mA	8	28,37±31,18	19,5 (4,75-45,25)	--	--	--	1	12,0	12,0
40mA	12	18,75±14,54	16,5 (7,5-21,75)	1	100,0	100,0	1	55,0	55,0
AET	11	38,18±28,09	33 (18,00-47,00)	9	49,0±22,85	45,0 (25,0-74,5)	4	41,5±11,21	40,5 (31,2-2,7)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales

Tabla 12. Área bajo la curva de dolor obtenida a través de la totalidad de las PDR realizadas

ABC	Error estándar^a	Significación asintótica^b	95% de IC asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,885	0,028	0,000	0,830	0,940

ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de los diferentes umbrales de dolor según PDR

	PDR 11,5%	PDR 7,5%	PDR 5,5%	PDR 3,5%
	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)
Sensibilidad	89,8 (78,2-95,6)	89,8 (78,2-95,6)	93,9 (83,5-97,9)	95,9 (86,3-98,9)
Especificidad	78,4 (70,6-84,5)	62,7 (54,3-70,4)	51,5 (43,1-59,8)	38,1 (30,3-46,5)
VPP	60,3 (48,8-70,7)	46,8 (37,0-56,8)	41,4 (32,7-50,7)	36,2 (28,4-44,7)
VPN	95,5 (89,8-98,0)	94,4 (87,5-97,6)	95,8 (88,5-98,6)	96,2 (87,2-99,0)
FP	21,6 (15,5-29,4)	37,3 (29,6-45,7)	48,5 (40,2-56,9)	61,9 (53,5-69,7)
FN	10,2 (4,4-21,8)	10,2 (4,4-21,8)	6,1 (2,1-16,5)	4,1 (1,1-13,7)
Exactitud	81,4 (75,2-86,4)	69,9 (62,9-76,1)	62,8 (55,6-69,5)	53,6 (46,3-60,6)
Índice Youden	0,7	0,5	0,5	0,3
CPP	4,15 (2,9-5,8)	2,4 (1,9-3,06)	1,94 (1,6-2,3)	1,6 (1,4-1,8)
CPN	0,13 (0,06-0,3)	0,16 (0,07-0,38)	0,12 (0,04-0,36)	0,1 (0,00-0,4)

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; CPP: cociente de probabilidad positiva; CPN: cociente de probabilidad negativa

Tabla 14. Grado de acuerdo, acuerdos y desacuerdos en los grupos dolor/ no dolor según BPS y ESCID

ESTÍMULO	ACUERDO TOTAL BPS/ESCID		DESACUERDO BPS<4/ESCID≥1		DESACUERDO BPS≥4/ESCID<1		GRADO DE ACUERDO k(p)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
ND	31(100)	--	--	--	--	--	--
10mA	30(96,8)	1(3,2)	--	--	--	--	--
20mA	31(100)	--	--	--	--	--	1,00(<0,001)
30mA	30(96,7)	--	--	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)	0,924(<0,001)
40mA	27(96,4)	1(3,6)	1(3,6)	--	--	--	0,929(<0,001)
AET	29(93,6)	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)	0,815(<0,001)
TOTAL	178(97,3)	3(1,6)	3(1,6)	2(1,1)	2(1,1)	2(1,1)	0,931(<0,001)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; k: Índice Kappa; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 15. Grado de acuerdo, acuerdos y desacuerdos en los grupos dolor/ no dolor según BPS y PDR

ESTÍMULO	ACUERDO TOTAL BPS/PDR		DESACUERDO BPS<4/PDR≥11,5		DESACUERDO BPS≥4/PDR<11,5		GRADO DE ACUERDO k(p)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
ND	29(93,5)	2(6,5)	--	--	--	--	--
10mA	29(93,5)	2(6,5)	--	--	--	--	--
20mA	24(77,5)	7(22,6)	--	--	--	--	0,29(0,022)
30mA	25(80,7)	3(9,7)	3(9,7)	3(9,7)	3(9,7)	3(9,7)	0,56(0,002)
40mA	18(64,3)	8(28,6)	8(28,6)	8(28,6)	2(7,1)	2(7,1)	0,303(0,077)
AET	24(77,4)	7(22,6)	7(22,6)	7(22,6)	--	--	--
TOTAL	149(82,4)	29(15,8)	29(15,8)	29(15,8)	5(2,7)	5(2,7)	0,60(0,0001)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; k: Índice Kappa; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 16. Grado de acuerdo, acuerdos y desacuerdos en los grupos dolor/ no dolor según ESCID y PDR

ESTÍMULO	ACUERDO TOTAL ESCID/PDR	DESACUERDO ESCID <1/PDR≥11,5	DESACUERDO ESCID ≥1/PDR<11,5	GRADO DE ACUERDO
	n(%)	n(%)	n(%)	k(p)
ND	29(93,5)	2(6,5)	--	--
10mA	30(96,7)	1(3,2)	--	0,65(<0,0001)
20mA	24(77,5)	7(22,6)	--	0,29(0,022)
30mA	24(77,5)	4(12,9)	3(9,7)	0,47(0,009)
40mA	17(60,7)	8(28,6)	3(10,7)	0,21(0,225)
AET	24(77,4)	7(22,6)	--	--
TOTAL	148(80,8)	29(15,8)	6(3,3)	0,58(<0,0001)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; k: Índice Kappa; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 17. Porcentaje de mediciones de BPS<4/BPS≥4 en los grupos BIS≤40/BIS 40–60/BIS>60

	BPS<4		BPS≥4		Total	p
	n	%	n	%	%	
BIS≤40	20	14,9	5	10,2	13,7	0,667
BIS 40-60	45	33,6	16	32,7	33,3	
BIS>60	69	51,5	28	57,1	53,0	

n: número de mediciones

Tabla 18. Porcentaje de mediciones de BPS<4/BPS≥4 en los grupos BIS≤40/BIS>40

	BPS<4		BPS≥4		Total	p
	n	%	n	%	%	
BIS≤40	20	14,9	5	10,2	13,7	0,41
BIS>40	114	85,1	44	89,8	86,3	

n: número de mediciones

Tabla 19. Medias y medianas de PDR en los grupos BIS≤40/BIS 40-60/BIS>60

	PDR			p
	n	$\bar{X}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	
BIS≤40	25	10,72±15,76	3 (2-10,5)	0,063
BIS 40-60	61	15,27±18,75	9 (3,5-19)	
BIS>60	97	17,42±21,83	11 (3,5-21,5)	

n: número de mediciones

Tabla 20. Medias y medianas de PDR en los grupos BIS≤40/BIS>40

	PDR			p
	n	$\bar{X}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	
BIS≤40	25	10,72±15,76	3 (2-10,5)	0,020
BIS>40	158	16,59±20,66	9 (3,75-21)	

n: número de mediciones

Tabla 21. Porcentajes de mediciones de PDR \leq 11,5/PDR $>$ 11,5 en los grupos BIS \leq 40/BIS $>$ 40

	PDR $<$ 11,5		PDR \geq 11,5		Total	p
	n	%	n	%	%	
BIS\leq40	19	17,3	6	8,2	13,7	0,081
BIS$>$40	91	82,7	67	91,8	86,3	

n: número de mediciones

Tabla 22. Porcentajes de mediciones de BPS $<$ 4/BPS \geq 4 en los grupos según edad

	BPS $<$ 4		BPS \geq 4		Total	p
	n	%	n	%	%	
Edad\leq65	70	52,2	25	51	51,91	0,884
Edad$>$65	64	47,8	24	49	48,09	

n: número de mediciones

Tabla 23. Medias y medianas de PDR según edad

	PDR			p
	n	$\bar{X}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	
Edad\leq65	95	16,57 \pm 18,54	9 (3-22)	0,242
Edad$>$65	88	14,95 \pm 21,8	7 (3-19)	

n: número de mediciones

Tabla 24. Porcentaje de mediciones de PDR \leq 11,5/PDR $>$ 11,5 en los grupos según edad

	PDR $<$ 11,5		PDR \geq 11,5		Total	p
	n	%	n	%	%	
Edad\leq65	53	48,2	42	57,5	51,9	0,215
Edad$>$65	57	51,8	31	42,5	48,1	

n: número de mediciones

Tabla 25. Porcentaje de mediciones de BPS<4/BPS≥4 en los grupos según APACHE II

	BPS<4		BPS≥4		Total	p
	n	%	n	%	%	
APACHE II≤20	57	45,2	26	57,8	48,5	0,149
APACHE II>20	69	54,8	19	42,2	51,5	

n: número de mediciones

Tabla 26. Medias y medianas de la PDR según APACHE II

	PDR			p
	n	$\bar{X}\pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	
APACHE II≤20	83	20,25±24,1	11 (4-29)	0,029
APACHE II>20	88	12,5±16,00	6,5 (3-17)	

n: número de mediciones

Tabla 27. Porcentajes de mediciones de PDR≤11,5/PDR>11,5 en los grupos según APACHE II

	PDR<11,5		PDR≥11,5		Total	p
	n	%	n	%	%	
APACHE II≤20	42	42,0	41	57,7	48,5	0,042
APACHE II>20	58	58,0	30	42,3	51,5	

n: número de mediciones

Tabla 28. Estudio multivariante de la respuesta al dolor. Variable dependiente BPS, variable independiente PDR, covariables BIS y APACHE II

Modelo	OR	IC95%	p
Sin ajustar	1,094	1,062-1,127	<0,001
Ajustado por BIS40 y APACHE II 20	1,095	1,062-1,130	<0,001

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

Tabla 29. Estudio multivariante de la respuesta al dolor. Variable dependiente BPS, variable independiente PDR categorizada, covariables BIS y APACHE II. PDR: 11,5%

Modelo	OR	IC95%	p
Sin ajustar	31,862	11,579-87,677	<0,001
Ajustado por BIS40 y APACHE II 20	49,610	13,789-178,480	<0,001

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

Tabla 30. Estudio de pruebas diagnósticas de cada uno de los estímulos eléctricos calibrados

	10mA	20mA	30mA	40mA	TOTAL
	%(IC95%)	%(IC95%)	%(IC95%)	%(IC95%)	%(IC95%)
ABC	--	0,853 (0,7-1,0)	0,755 (0,547-0,962)	0,68 (0,48-0,895)	0,885 (0,830-0,940)
Punto de corte	--	11,5	15,0	15,5	11,5
Sensibilidad	--	100 (34,2-100)	60 (31,1-83,2)	69,2 (42,4-87,3)	89,8 (78,2-95,6)
Especificidad	--	75,9 (57,9-87,8)	90,5 (71,1-97,3)	60,0 (35,7-80,2)	78,4 (70,6-84,5)
VPP	--	22,2 (6,3-54,7)	75,0 (40,9-92,9)	60,0 (35,7-80,2)	60,3 (48,8-70,7)
VPN	--	100 (85,1-100)	82,6 (62,9-93,0)	69,2 (42,4-87,3)	95,5 (89,8-98,0)
FP	--	24,1 (12,2-42,1)	9,5 (2,7-28,9)	40,0 (19,8-64,3)	21,6 (15,5-29,4)
FN	--	0 (0-65,8)	40,0 (16,8-68,7)	30,8 (1,7-57,6)	10,2 (4,4-21,8)
Exactitud	--	77,4 (60,2-88,6)	80,6 (63,7-90,8)	64,3 (45,8-79,3)	81,4 (75,2-86,4)
Índice Youden	--	0,8	0,5	0,3	0,7
CPP	--	4,14 (2,17-7,9)	6,3 (1,53-25,86)	1,7 (0,8-3,5)	4,15 (2,9-5,8)
CPN	--	0	0,44 (0,20-0,98)	0,5 (0,2-1,28)	0,13 (0,06-0,3)

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; CPP: cociente de probabilidad positiva; CPN: cociente de probabilidad negativa

Tabla 31. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS globales pre y post estímulos

	PRE			POST			Variación		
	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$
FC	80,74±16,76	78,00 (66,00-94,00)	81,73±16,95	80,00 (69,00-95,00)	1,55±8,76	0,00 (-1,11-2,43)			
FR	19,44±5,16	18,00 (16,00-21,00)	19,66±5,31	18,00 (16,00-22,00)	1,32±9,46	0,00 (0,00-0,00)			
TAS	123,34±19,39	121,00 (113,00-133,00)	124,82±19,86	124,00 (113,00-134,00)	1,28±5,18	0,00 (-0,85-2,91)			
TAD	61,55±10,06	60,00 (55,00-67,00)	62,25±10,16	61,00 (56,00-69,00)	1,46±8,74	0,00 (-1,81-3,44)			
TAM	82,72±13,07	81,00 (76,00-88,00)	83,64±13,22	82,00 (75,00-89,00)	1,37±7,72	0,00 (-1,31-2,73)			
SATO2	97,19±2,37	97,00 (95,00-100,00)	97,17±2,49	98,00 (95,00-100,00)	0,07±0,77	0,00 (0,00-0,00)			
BIS	60,76±17,96	62,00 (45,00-75,00)	63,48±17,70	64,00 (48,00-78,00)	5,62±13,71	1,72 (-2,00-9,52)			
EMG	46,14±25,69	40,00 (25,00-75,00)	49,93±26,80	45,00 (27,00-75,00)	13,92±0,36	0,00 (0,00-7,20)			
RASS	-3,37±0,744	-4,00 (-4,00--3,00)	-3,30±0,879	-4,00 (-4,00--3,00)	0,07±0,36	0,00 (0,00-0,00)			

Tabla 32. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo ND

	PRE			POST			Variación		
	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$
FC	81,35±16,84	78,00 (69,00-93,00)	80,94±16,86	79,00 (69,00-92,00)	-0,50±2,89	79,00 (69,00-92,00)	-0,50±2,89	0,00 (-1,40-1,10)	0,00 (-1,40-1,10)
FR	18,77±4,69	18,00 (16,00-20,00)	18,58±5,05	18,00 (15,00-21,00)	-1,18±7,50	18,00 (15,00-21,00)	-1,18±7,50	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
TAS	122,00±20,53	119,00 (110,00-133,00)	122,97±20,29	120,00 (111,00-134,00)	0,91±4,60	120,00 (111,00-134,00)	0,91±4,60	0,00 (-1,10-1,70)	0,00 (-1,10-1,70)
TAD	62,00±10,42	60,00 (56,00-72,00)	61,74±9,93	61,00 (56,00-69,00)	-0,11±7,15	61,00 (56,00-69,00)	-0,11±7,15	-1,30 (-3,80-1,70)	-1,30 (-3,80-1,70)
TAM	81,77±14,60	80,00 (72,00-89,00)	81,58±13,90	79,00 (72,00-86,00)	0,37±10,73	79,00 (72,00-86,00)	0,37±10,73	0,00 (-2,60-2,70)	0,00 (-2,60-2,70)
SATO2	97,32±2,30	98,00 (95,00-100,00)	97,35±2,37	98,00 (95,00-100,00)	0,03±0,56	98,00 (95,00-100,00)	0,03±0,56	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
BIS	63,00±19,46	68,00 (44,00-78,00)	66,13±18,26	70,00 (48,00-84,00)	6,86±14,54	70,00 (48,00-84,00)	6,86±14,54	3,40 (-2,32-11,90)	3,40 (-2,32-11,90)
EMG	45,71±23,65	41,00 (25,00-56,00)	46,03±25,42	45,00 (25,00-50,00)	0,10±17,05	45,00 (25,00-50,00)	0,10±17,05	0,00 (-4,00-2,00)	0,00 (-4,00-2,00)
RASS	-3,39±0,76	-4,00 (-4,00--3,00)	-3,39±0,76	-4,00 (-4,00--3,00)	0,00±0,00	-4,00 (-4,00--3,00)	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)

Tabla 33. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 10mA

	PRE		POST		Variación	
	$\bar{X} \pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X} \pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X} \pm SD$	P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)
FC	80,65±16,74	79,00 (67,00-93,00)	81,10±16,69	78,00 (67,00-94,00)	0,72±4,70	1,07 (-1,04-2,00)
FR	19,19±4,84	18,00 (16,00-21,00)	19,06±5,20	18,00 (16,00-21,00)	-0,93±6,78	0,00 (0,00-0,00)
TAS	121,90±20,00	120,00 (110,00-132,00)	123,03±18,03	122,00 (112,00-131,00)	1,23±3,97	0,00 (-0,70-4,40)
TAD	60,06±9,45	60,00 (54,00-67,00)	60,61±10,00	59,00 (55,00-68,00)	0,96±4,94	1,4 (-1,60-2,60)
TAM	82,23±13,32	81,00 (76,00-86,00)	82,55±12,22	81,00 (76,00-89,00)	0,62±3,26	1,1 (-1,30-2,30)
SATO2	97,06±2,47	97,00 (95,00-100,00)	97,26±2,33	98,00 (95,00-100,00)	0,20±0,42	0,00 (0,00-0,00)
BIS	59,87±18,33	57,00 (42,00-76,00)	61,39±17,43	61,00 (46,00-78,00)	3,87±13,47	1,21 (-2,38-8,88)
EMG	42,29±24,49	35,00 (25,00-50,00)	42,19±26,74	38,00 (25,00-51,00)	-1,98±19,84	0,00 (0,00-0,00)
RASS	-3,45±0,72	-4,00 (-4,00--3,00)	-3,42±0,72	-4,00 (-4,00--3,00)	0,03±0,17	0,00 (0,00-0,00)

Tabla 34. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 20mA

	PRE		POST		Variación	
	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}, P_{75})$
FC	80,58±17,20	77,00 (66,00-95,00)	79,68±16,62	76,00 (69,00-94,00)	-0,82±5,45	0,00 (-1,50-1,60)
FR	19,29±5,03	18,00 (16,00-21,00)	19,06±4,85	18,00 (16,00-20,00)	-0,99±3,41	0,00 (0,00-0,00)
TAS	122,35±17,75	120,00 (115,00-131,00)	122,48±18,65	120,00 (115,00-133,00)	0,03±2,63	0,00 (-0,80-1,60)
TAD	61,52±10,95	58,00 (55,00-68,00)	60,71±10,00	60,00 (55,00-66,00)	-0,88±6,81	0,00 (-1,70-1,70)
TAM	80,87±12,68	79,00 (75,00-88,00)	82,19±12,38	81,00 (75,00-87,00)	2,04±8,81	0,00 (-1,10-1,80)
SATO2	97,16±2,41	97,00 (95,00-100,00)	97,06±2,48	97,00 (95,00-99,00)	-0,10±0,48	0,00 (0,00-0,00)
BIS	59,32±17,95	58,00 (46,00-72,00)	61,03±17,89	62,00 (47,00-70,00)	3,69±13,48	1,49 (-2,38-6,00)
EMG	45,16±27,24	37,00 (25,00-74,00)	46,29±25,92	42,00 (25,00-50,00)	13,36±72,26	0,00 (0,00-2,77)
RASS	-3,42±0,72	-4,00 (-4,00--3,00)	-3,35±0,75	-4,00 (-4,00--3,00)	0,06±0,24	0,00 (0,00-0,00)

Tabla 35. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 30mA

	PRE		POST		Variación	
	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}-P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}-P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}-P_{75})$
FC	79,74±17,29	76,00 (65,00-95,00)	81,06±17,83	80,00 (66,00-96,00)	1,76±6,68	0,00 (-1,03-3,10)
FR	19,61±5,52	18,00 (16,00-21,00)	19,65±5,55	18,00 (16,00-21,00)	0,24±3,50	0,00 (0,00-0,00)
TAS	123,03±19,64	119,00 (113,00-135,00)	124,39±18,69	123,00 (118,00-136,00)	1,29±3,57	0,80 (0,00-2,80)
TAD	60,97±9,64	60,00 (55,00-67,00)	62,52±10,08	63,00 (56,00-68,00)	2,80±8,92	1,50 (0,00-3,50)
TAM	83,29±12,36	82,00 (74,00-90,00)	84,06±11,96	82,00 (76,00-92,00)	1,08±3,89	0,00 (-1,21-4,40)
SATO2	97,19±2,37	97,00 (95,00-99,00)	97,13±2,43	98,00 (95,00-99,00)	-0,06±0,45	0,00 (-1,03-3,10)
BIS	59,94±18,13	62,00 (44,00-73,00)	61,68±17,67	61,00 (47,00-77,00)	3,75±11,85	0,00 (-4,65-12,00)
EMG	45,00±27,02	40,00 (25,00-75,00)	50,45±27,45	42,00 (27,00-75,00)	17,86±73,08	0,94 (0,00-7,98)
RASS	-3,35±0,75	-4,00 (-4,00--3,00)	-3,32±0,79	-4,00 (-4,00--3,00)	0,03±0,17	0,00 (0,00-0,00)

Tabla 36. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de 40mA

	PRE			POST			Variación		
	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$\bar{x} \pm SD$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$
FC	80,64±16,53	79,50 (64,75-93,75)	82,50±16,31	82,50 (70,25-95,00)	2,72±8,88	0,40 (0,00-2,10)			
FR	19,86±5,56	18,00 (16,00-23,25)	20,29±5,55	18,50 (16,00-24,75)	2,45±8,20	0,00 (0,00-0,00)			
TAS	125,18±20,71	124,00 (114,25-132,00)	126,64±21,03	126,50 (112,25-133,00)	1,26±5,58	0,40 (-1,30-3,50)			
TAD	62,32±11,02	60,00 (95,00-99,75)	63,25±10,80	62,00 (57,25-69,50)	1,83±7,57	2,01 (-2,40-5,40)			
TAM	83,54±14,21	81,00 (76,25-90,25)	83,96±14,57	82,00 (78,00-90,00)	0,61±6,49	0,50 (-2,20-3,60)			
SATO2	97,11±2,48	97,50 (96,00-100,00)	97,14±2,53	97,00 (96,00-100,00)	0,03±0,60	0,00 (0,00-0,00)			
BIS	61,07±16,43	63,00 (45,50-73,00)	64,07±17,28	67,50 (48,00-77,50)	5,35±12,31	2,31 (0,00-10,46)			
EMG	49,46±26,80	37,00 (25,50-75,00)	54,21±27,00	49,00 (30,25-75,00)	16,28±43,65	0,00 (0,00-12,20)			
RASS	-3,29±0,76	-4,00 (-3,00--3,00)	-3,21±0,83	-3,00 (-4,00--2,25)	0,07±0,26	0,00 (0,00-0,00)			

Tabla 37. Medias y medianas de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS pre y post ante el estímulo de AET

	PRE		POST		Variación	
	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$	$P_{50} (P_{25}-P_{75})$
FC	81,48±17,25	81,00 (66,00-96,00)	85,19±18,10	85,00 (71,00-98,00)	5,58±16,17	1,66 (-1,01-7,61)
FR	19,94±5,59	18,00 (16,00-24,00)	21,35±5,60	21,00 (17,00-26,00)	8,44±16,85	0,00 (,00-13,33)
TAS	125,74±18,96	125,00 (116,00-135,00)	129,58±22,84	127,00 (111,00-144,00)	2,96±8,56	2,58 (-,72-7,14)
TAD	62,48±9,49	60,00 (56,00-68,00)	64,77±10,40	64,00 (60,00-70,00)	4,24±13,86	1,66 (-3,79-8,47)
TAM	84,68±11,86	83,00 (77,00-88,00)	87,52±14,37	85,00 (79,00-98,00)	3,39±9,94	1,31 (-1,36-7,79)
SATO2	97,26±2,42	97,00 (95,00-100,00)	97,06±2,93	98,00 (95,00-99,00)	-0,20±1,52	0,00 (-1,04-0,00)
BIS	61,39±18,42	61,00 (44,00-77,00)	66,61±18,19	69,00 (53,00-82,00)	10,18±15,96	4,10 (0,00-15,00)
EMG	49,52±26,19	45,00 (27,00-75,00)	60,84±26,12	51,00 (40,00-75,00)	38,29±59,05	11,11 (0,00-42,85)
RASS	-3,32±0,79	-4,00 (-4,00-3,00)	-3,10±1,30	-4,00 (-4,00-2,00)	0,22±0,76	0,00 (0,00-0,00)

Tabla 38. Medianas de las variaciones pre-post de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS ante los diferentes estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$	$P_{50}(P_{25}, P_{75})$
FC	0,00 (-1,42-1,16)	1,07 (-1,04-2,00)	0,00 (-1,50-1,60)	0,00 (-1,03-3,12)	0,49 (0,00-2,14)	1,66 (-1,01-7,61)	0,00 (-1,11-2,43)
FR	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-13,33)	0,00 (0,00-0,00)
TAS	0,00 (-1,16-1,73)	0,00 (-0,76-4,44)	0,00 (-0,86-1,62)	0,80 (0,00-2,89)	0,43 (-1,35-3,52)	2,58 (-0,72-7,14)	0,00 (-0,85-2,91)
TAD	-1,30 (-3,84-1,75)	1,4 (-1,66-2,66)	0,00 (-1,72-1,78)	1,50 (0,00-3,57)	2,01 (-2,44-5,43)	1,66 (-3,79-8,47)	0,00 (-1,81-3,44)
TAM	0,00 (-2,67-2,73)	1,1 (-1,31-2,38)	0,00 (-1,13-1,81)	0,00 (-1,21-4,44)	0,53 (-2,24-3,67)	1,31 (-1,36-7,79)	0,00 (-1,31-2,73)
SATO2	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (-1,03-3,10)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (-1,04-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
BIS	3,40 (-2,32-11,90)	1,21 (-2,38-8,88)	1,49 (-2,38-6,00)	0,00 (-4,65-12,00)	2,31 (0,00-10,46)	4,10 (0,00-15,00)	1,72 (-2,00-9,52)
EMG	0,00 (-4,00-2,04)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-2,77)	0,94 (0,00-7,98)	0,00 (0,00-12,20)	11,11 (0,00-42,85)	0,00 (0,00-7,20)
RASS	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)

ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 39. Medias y medianas de las variaciones PRE-POST de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulo en pacientes con BPS \geq 4

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)	$\bar{X}\pm SD$ P ₅₀ (P ₂₅ -P ₇₅)
FC	--	-1,27 \pm 0,08 -1,27 (-1,27-xx)	0,69 \pm 2,73 0,52 (-1,23-3,01)	4,61 \pm 11,47 0,00 (0,00-3,00)	5,86 \pm 18,13 1,61 (-1,50-8,38)	4,18 \pm 14,04 0,00 (-1,16-5,37)	
FR	--	-2,63 \pm 3,72 -2,63 (-5,26-xx)	0,92 \pm 4,19 0,00 (0,00-0,00)	4,83 \pm 10,79 0,00 (0,00-12,97)	9,48 \pm 18,08 0,00 (0,00-15,17)	6,01 \pm 14,29 0,00 (0,00-6,15)	
TAS	--	-1,35 \pm 3,37 -1,35 (-3,73-xx)	1,72 \pm 2,97 0,37 (0,00-4,60)	2,13 \pm 6,78 0,00 (-1,32-5,23)	3,37 \pm 9,03 3,09 (-0,54-7,78)	2,51 \pm 7,32 1,23 (0,00-5,37)	
TAD	--	-0,86 \pm 1,21 -0,86 (-1,72-xx)	5,95 \pm 14,75 1,31 (-0,47-5,18)	1,47 \pm 7,36 0,00 (-2,72-4,49)	4,86 \pm 14,95 1,68 (-3,64-10,45)	3,95 \pm 12,86 0,00 (-2,19-5,33)	
TAM	--	-0,54 \pm 2,85 -0,54 (-2,56-xx)	2,12 \pm 3,17 0,92 (-0,22-6,04)	0,67 \pm 8,59 0,00 (-2,09-3,79)	3,36 \pm 10,81 1,24 (-1,35-6,90)	2,23 \pm 8,84 0,89 (-1,33-4,07)	
SATO2	--	0,00 \pm 0,00 0,00 (0,00-0,00)	-0,21 \pm 0,65 0,00 (-1,02-0,00)	-0,003 \pm 0,59 0,00 (0,00-0,00)	-0,13 \pm 1,59 0,00 (-1,04-0,00)	-0,10 \pm 1,17 0,00 (-1,01-0,00)	
BIS	--	2,76 \pm 5,61 2,76 (-1,20-xx)	2,76 \pm 8,51 1,73 (-2,01-12,37)	6,40 \pm 15,86 1,14 (-0,79-15,25)	11,01 \pm 17,71 4,35 (0,00-20,79)	7,77 \pm 15,47 2,08 (-0,56-14,63)	
EMG	--	0,67 \pm 0,95 0,67 (0,00-xx)	49,55 \pm 131,76 2,43 (0,00-18,57)	28,85 \pm 61,71 0,00 (0,00-46,78)	46,25 \pm 64,74 15,09 (0,00-87,50)	40,25 \pm 78,21 2,26 (0,00-40,47)	
RASS	--	0,00 \pm 0,00 0,00 (0,00-0,00)	0,00 \pm 0,00 0,00 (0,00-0,00)	0,15 \pm 0,37 0,00 (0,00-0,00)	0,12 \pm 0,33 0,00 (0,00-0,00)	0,10 \pm 0,30 0,00 (0,00-0,00)	

ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 40. Medias y medianas de las variaciones PRE-POST de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulo en pacientes con BPS<4

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$	$\bar{X} \pm SD$ $P_{50} (P_{25}, P_{75})$
FC	-0,50±2,89 0,00 (-1,42-1,16)	0,72±4,70 1,07 (-1,04-2,00)	-0,78±5,64 0,00 (-1,74-1,84)	2,27±7,93 0,00 (-0,51-3,64)	1,08±5,77 1,29 (-1,29-2,12)	4,59±6,71 1,66 (0,00-7,57)	0,59±5,53 0,00 (-1,09-1,98)
FR	-1,18±7,50 0,00 (0,00-0,00)	-0,93±6,78 0,00 (0,00-0,00)	-0,88±3,43 0,00 (0,00-0,00)	-0,07±3,19 0,00 (0,00-0,00)	0,39±4,52 0,00 (0,00-0,00)	4,89±12,17 0,00 (0,00-8,33)	0,39±6,14 0,00 (0,00-0,00)
TAS	0,91±4,60 0,00 (-1,16-1,73)	1,23±3,97 0,00 (-0,76-4,44)	0,12±2,62 0,00 (-0,86-1,72)	1,09±3,88 0,81 (-0,39-2,80)	0,51±4,38 0,86 (-1,60-3,10)	1,54±7,16 1,45 (-0,83-7,08)	0,83±4,07 0,00 (-0,86-2,42)
TAD	-0,11±7,15 -1,38(-3,84-1,75)	0,96±4,94 1,49 (-1,66-2,66)	-0,88±7,05 0,00 (-1,72-1,81)	1,30±3,77 1,56 (-0,71-3,30)	2,15±7,98 4,47 (-2,70-5,55)	2,14±9,88 1,23 (-7,31-5,08)	0,56±6,47 0,00 (-1,68-3,38)
TAM	0,37±10,73 0,00 (-2,67-2,73)	0,62±3,26 1,17 (-1,31-2,38)	2,22±9,07 0,00 (-0,56-2,03)	0,58±4,16 0,00 (-1,79-3,57)	0,56±4,22 1,17 (-2,73-3,57)	3,48±6,74 2,40 (-2,63-8,10)	1,05±7,28 0,00 (-1,46-2,70)
SATO	0,03±0,56 0,00 (0,00-0,00)	0,20±0,42 0,00 (0,00-0,00)	-0,10±0,50 0,00 (0,00-0,00)	0,001±0,32 0,00 (0,00-0,00)	0,07±0,62 0,00 (0,00-0,00)	-0,44±1,32 0,00 (0,00-0,00)	0,01±0,57 0,00 (0,00-0,00)
BIS	6,86±14,54 3,40 (-2,32-11,90)	3,87±13,47 1,21 (-2,38-8,88)	3,75±13,91 1,49 (-2,70-5,50)	4,22±13,32 0,00 (-5,94-9,90)	4,44±8,63 2,40 (0,00-4,87)	7,36±7,68 3,89 (2,81-14,10)	4,84±12,98 1,70 (-2,33-7,81)
EMG	0,10±17,05 0,00 (-4,00-2,04)	-1,98±19,84 0,00 (0,00-0,00)	14,23±74,71 0,00 (0,00-3,47)	4,28±12,41 0,00 (0,00-8,59)	5,38±11,67 3,33 (0,00-7,14)	10,99±15,61 5,55 (0,00-33,33)	4,49±37,62 0,00 (0,00-5,06)
RASS	0,00±0,00 0,00 (0,00-0,00)	0,03±0,17 0,00 (0,00-0,00)	0,06±0,25 0,00 (0,00-0,00)	0,04±0,21 0,00 (0,00-0,00)	0,00±0,00 0,00 (0,00-0,00)	0,57±1,51 0,00 (0,00-0,00)	0,05±0,38 0,00 (0,00-0,00)

ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 41. Pacientes con acuerdo total dolor/ no dolor entre la BPS y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
FC	31(100)	29(93,5)	26(83,9)	18(58,1)	16(57,1)	13(42,0)	133(72,7)
FR	28(90,3)	28(90,3)	27(87,1)	22(70,9)	16(57,1)	13(42,0)	134(73,2)
TAS	29(93,5)	31(100)	29(93,5)	20(64,5)	16(57,1)	12(38,7)	137(74,9)
TAD	28(90,3)	30(96,8)	26(83,9)	22(70,9)	14(50,0)	14(45,2)	134(73,2)
TAM	29(93,5)	31(100)	27(87,1)	21(67,7)	17(60,7)	12(38,7)	137(74,9)
SATO2	31(100)	31(100)	29(93,5)	21(67,7)	15(53,6)	7(22,6)	134(73,2)
BIS	22(71,0)	24(77,4)	22(71,0)	20(64,5)	18(64,3)	15(48,4)	121(66,1)
EMG	21(67,7)	26(83,9)	23(74,2)	17(56,7)	16(57,1)	19(61,3)	122(67,0)
RASS	31(100)	30(96,8)	27(87,1)	20(64,5)	17(60,7)	9(29,1)	134(73,2)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 42. Pacientes con desacuerdo BPS \geq 4 y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG, y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
VAR.FC	--	--	2(6,5)	10(32,3)	11(39,3)	17(54,8)	40(21,9)
VAR.FR	--	--	2(6,5)	9(29,0%)	10(35,7)	17(54,8)	38(20,8)
VAR.TAS	--	--	2(6,5)	10(32,3)	12(42,9)	17(54,8)	41(22,4)
VAR.TAD	--	--	2(6,5)	9(29,0)	11(39,3)	16(51,6)	38(20,8)
VAR.TAM	--	--	2(6,5)	10(32,3)	11(39,3)	18(58,1)	41(22,4)
VAR.SATO2	--	--	2(6,5)	10(32,3)	13(46,4)	24(77,4)	49(26,8)
VAR.BIS	--	--	2(6,5)	6(19,4)	7(25,0)	14(45,2)	29(15,8)
VAR.EMG	--	--	2(6,5)	7(23,3)	8(28,6)	10(32,3)	27(14,8)
VAR.RASS	--	--	2(6,5)	10(32,3)	11(39,3)	21(67,7)	44(24,0)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 43. Pacientes con desacuerdo BPS<4 y los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
VAR.FC	--	2(6,5)	-3(9,7)	3(9,7)	1(3,6)	1(3,2)	10(7,5)
VAR.FR	3(9,7)	3(9,7)	2(6,5)	--	2(7,1)	1(3,2)	11(6,0)
VAR.TAS	2(6,5)	--	--	1(3,2)	--	2(6,5)	5(2,7)
VAR.TAD	3(9,7)	1(3,2)	3(9,7)	--	3(10,7)	1(3,2)	11(6,0)
VAR.TAM	2(6,5)	--	2(6,5)	--	--	1(3,2)	5(2,7)
VAR.SATO2	--	--	--	--	--	--	--
VAR.BIS	9(29,0)	7(22,6)	7(22,6)	5(16,1)	3(10,7)	2(6,5)	33(18,0)
VAR.EMG	10(32,3)	5(16,1)	6(19,4)	6(28,6)	4(14,3)	2(6,5)	33(18,0)
VAR.RASS	--	1(3,2)	2(6,5)	1(3,2)	--	1(3,2)	5(2,7)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 44. Índice Kappa para los grupos BPS<4 y BPS≥4, y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)
VAR.FC	--	--	-0,084 (0,632)	-0,175 (0,209)	0,092 (0,457)	0,082 (0,429)	0,135 (0,032)
VAR.FR	--	--	-0,069 (0,701)	0,131 (0,141)	0,102 (0,502)	0,082 (0,429)	0,173 (0,009)
VAR.TAS	--	--	--	-0,062 (0,483)	0,082 (0,274)	0,003 (0,976)	0,164 (0,003)
VAR.TAD	--	--	-0,084 (0,632)	0,131 (0,141)	-0,048 (0,750)	0,108 (0,329)	0,173 (0,009)
VAR.TAM	--	--	-0,069 (0,701)	--	0,163 (0,115)	0,058 (0,551)	0,164 (0,003)
VAR.SATO2	--	--	--	--	--	--	--
VAR.BIS	--	--	-0,112 (0,430)	0,166 (0,353)	0,267 (0,139)	0,081 (0,531)	0,158 (0,033)
VAR.EMG	--	--	-0,107 (0,474)	-0,066 (0,719)	0,120 (0,505)	0,212 (0,166)	0,184 (0,013)
VAR.RASS	--	--	-0,069 (0,701)	-0,062 (0,483)	0,163 (0,115)	-0,009 (0,901)	0,087 (0,088)

K: índice Kappa; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no doloroso; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 45. Pacientes con acuerdo total dolor/ no dolor entre la PDR, y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
VAR.FC	29 (93,5)	27 (87,1)	19 (61,3)	18 (58,1)	10 (35,7)	8 (25,8)	111 (60,7)
VAR.FR	26 (83,9)	26 (83,9)	22 (71,0)	22(71,0)	14 (50,0)	8 (25,8)	118 (64,5)
VAR.TAS	26 (83,9)	29 (93,5)	22 (71,0)	20 (64,5)	10 (35,7)	9 (29,0)	117 (64,0)
VAR.TAD	26 (83,9)	28 (90,3)	19 (61,3)	22 (71,0)	10 (35,7)	9 (29,0)	114 (62,3)
VAR.TAM	27 (87,1)	29 (93,5)	20 (64,5)	21 (67,7)	11 (39,2)	7 (22,6)	115 (62,8)
VAR.SATO2	29 (93,5)	29 (93,5)	22 (71,0)	21 (67,7)	9 (32,1)	0 (0,0)	110 (60,1)
VAR.BIS	22 (70,9)	22 (70,9)	15 (48,4)	16 (51,7)	14 (50,0)	12 (38,7)	101 (55,2)
VAR.EMG	19 (61,3)	26 (83,9)	18 (58,1)	21 (67,7)	12 (42,8)	16 (51,6)	112 (61,6)
VAR.RASS	29 (93,5)	28 (90,3)	22 (70,9)	20 (64,5)	11 (39,2)	4 (12,9)	114 (62,3)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no dolor; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 46. Pacientes con desacuerdo $PDR \geq 11,5\%$ y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
VAR.FC	2(6,5)	2(6,5)	9(29,0)	10(32,3)	17(60,7)	23(74,2)	63(34,4)
VAR.FR	2(6,5)	2(6,5)	8(25,8)	9(29,0)	14(50,0)	23(74,2)	58(31,7)
VAR.TAS	2(6,5)	2(6,5)	9(29,0)	10(32,3)	18(64,3)	22(71,0)	63(34,4)
VAR.TAD	2(6,5)	2(6,5)	9(29,0)	9(29,0)	16(57,1)	22(71,0)	60(32,8)
VAR.TAM	2(6,5)	2(6,5)	9(29,0)	10(32,3)	17(60,7)	24(77,4)	64(35,0)
VAR.SATO2	2(6,5)	2(6,5)	9(29,0)	10(32,3)	19(67,9)	31(100,0)	73(39,9)
VAR.BIS	1(3,2)	2(6,5)	9(29,0)	8(25,8)	12(42,9)	19(61,3)	51(27,9)
VAR.EMG	2(6,5)	1(3,2)	8(25,8)	5(16,7)	13(46,4)	15(48,4)	44(24,2)
VAR.RASS	2(6,5)	2(6,5)	8(25,8)	10(32,3)	17(60,7)	27(87,1)	66(36,1)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no dolor; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 47. Pacientes con desacuerdo PDR<11,5% y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
VAR.FC	--	2(6,5)	3(9,7)	3(9,7)	1(3,6)	--	9(4,9)
VAR.FR	3(9,7)	3(9,7)	1(3,2)	--	--	--	7(3,8)
VAR.TAS	2(6,5)	--	--	1(3,2)	--	--	3(1,6)
VAR.TAD	3(10,3)	1(3,2)	3(9,7)	--	2(7,1)	--	9(4,9)
VAR.TAM	2(6,5)	--	2(6,5)	--	--	--	4(2,2)
VAR.SATO2	--	--	--	--	--	--	--
VAR.BIS	8(25,8)	7(22,6)	7(22,6)	7(22,6)	2(7,1)	--	31(16,9)
VAR.EMG	10(32,3)	4(12,9)	5(16,1)	4(13,3)	3(10,7)	--	26(14,3)
VAR.RASS	--	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)	--	--	3(1,6)

n: número de pacientes; n total: mediciones totales; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no door; AET: aspirado endotraqueal

Tabla 48. Índice Kappa entre los grupos PDR<11,5/PDR≥11,5 y las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS por estímulos

	ND	10mA	20mA	30mA	40mA	AET	TOTAL
	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)	k (p)
VAR.FC	--	-0,069 (0,701)	-0,170 (0,244)	-0,175 (0,209)	-0,004 (0,963)	--	0,063 (0,231)
VAR.FR	-0,084 (0,632)	-0,084 (0,632)	0,085 (0,499)	0,131 (0,141)	0,187 (0,090)	--	0,161 (0,004)
VAR.TAS	-0,069 (0,701)	--	--	-0,062 (0,483)	0,034 (0,483)	--	0,127 (0,005)
VAR.TAD	-0,084 (0,632)	-0,045 (0,790)	-0,170 (0,244)	0,131 (0,141)	-0,046 (0,678)	--	0,109 (0,050)
VAR.TAM	-0,069 (0,701)	--	-0,118 (0,350)	--	0,070 (0,312)	--	0,101 (0,025)
VAR.SATO2	--	--	--	--	--	--	--
VAR.BIS	0,085 (0,499)	-0,112 (0,430)	-0,341 (0,054)	-0,137 (0,445)	0,113 (0,439)	--	0,020 (0,775)
VAR.EMG	-0,120 (0,313)	0,213 (0,178)	-0,129 (0,457)	0,262 (0,149)	-0,014 (0,926)	--	0,159 (0,028)
VAR.RASS	--	-0,045 (0,790)	0,085 (0,499)	-0,062 (0,483)	0,070 (0,312)	--	0,080 (0,046)

K: índice Kappa; VAR.: variación de relevancia clínica; ND: no door; AET: aspirado endotraqueal

Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con dolor según BPS y estímulo nociceptivo

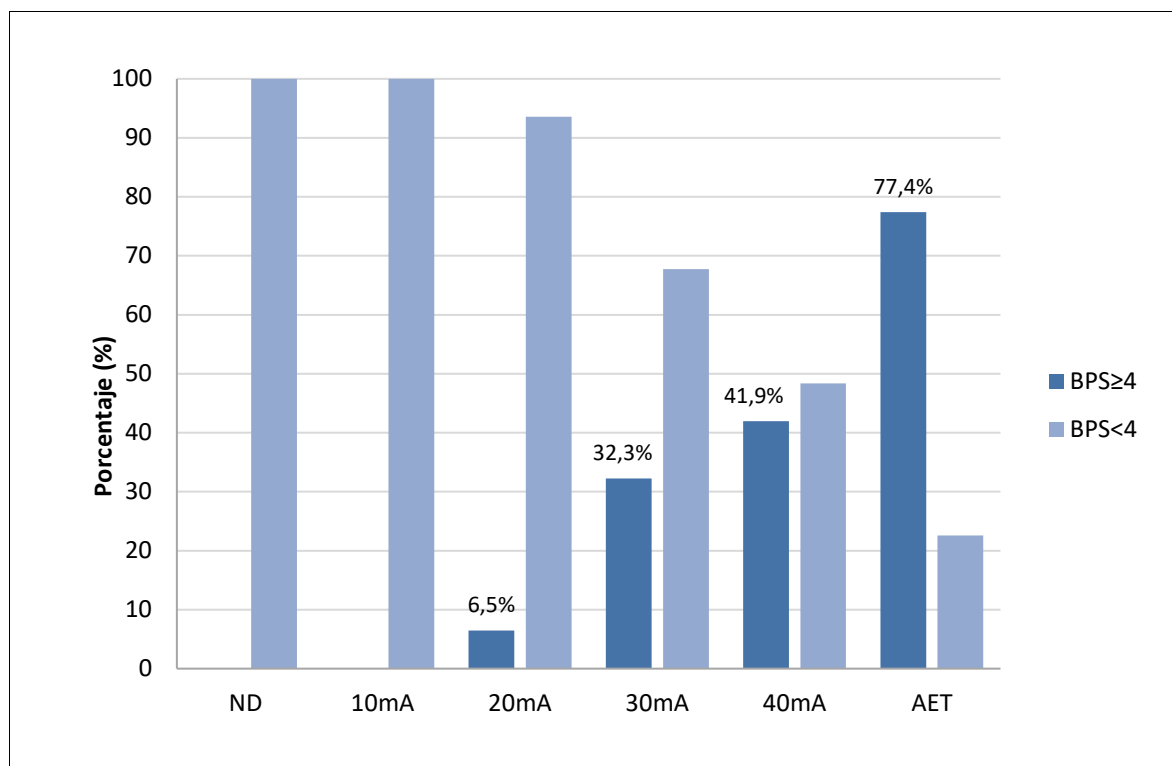


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes con dolor según ESCID y estímulo nociceptivo

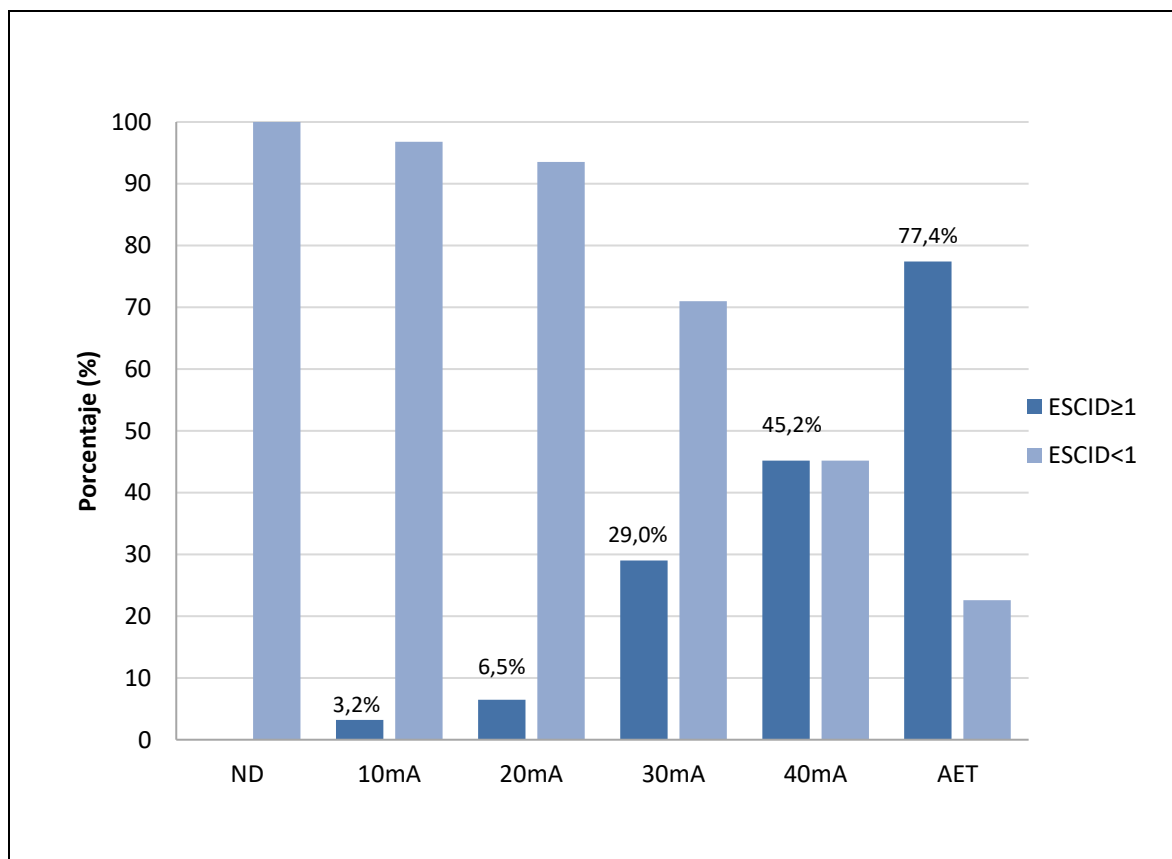


Gráfico 3. Medianas de PDR ante los estímulos nociceptivos

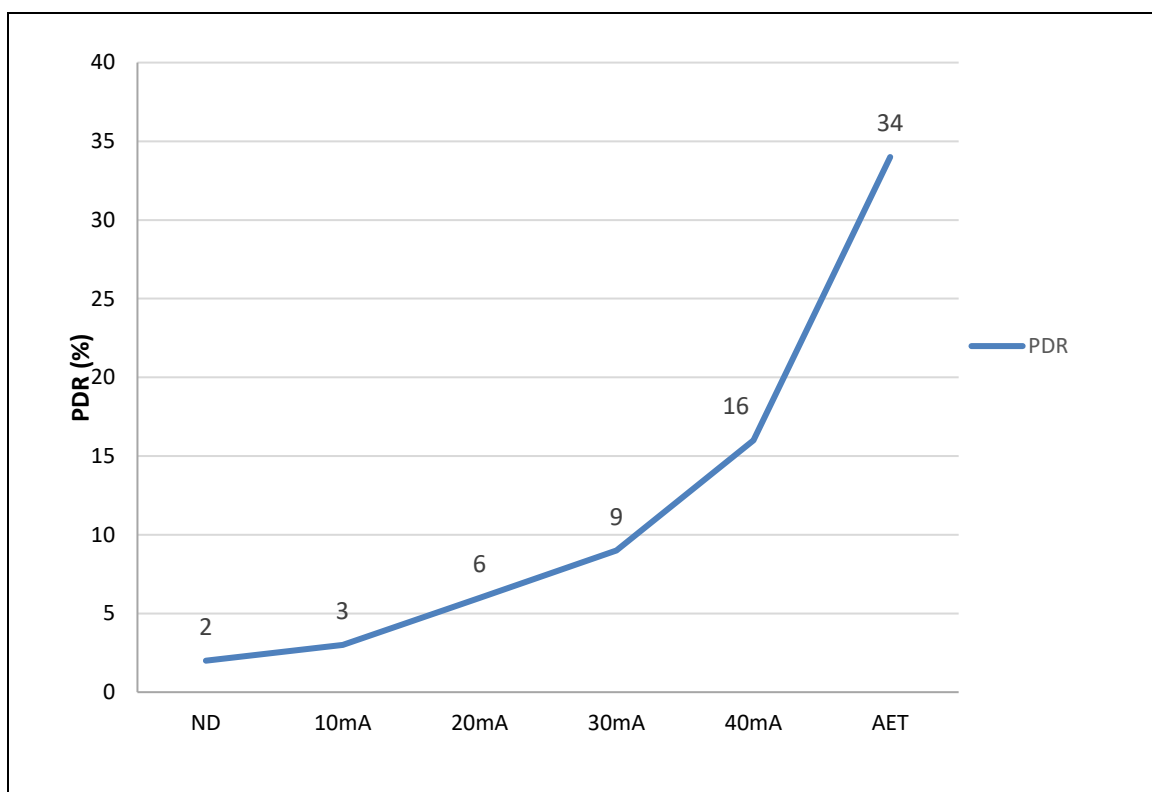


Gráfico 4. PDR según estímulos de forma individualizada

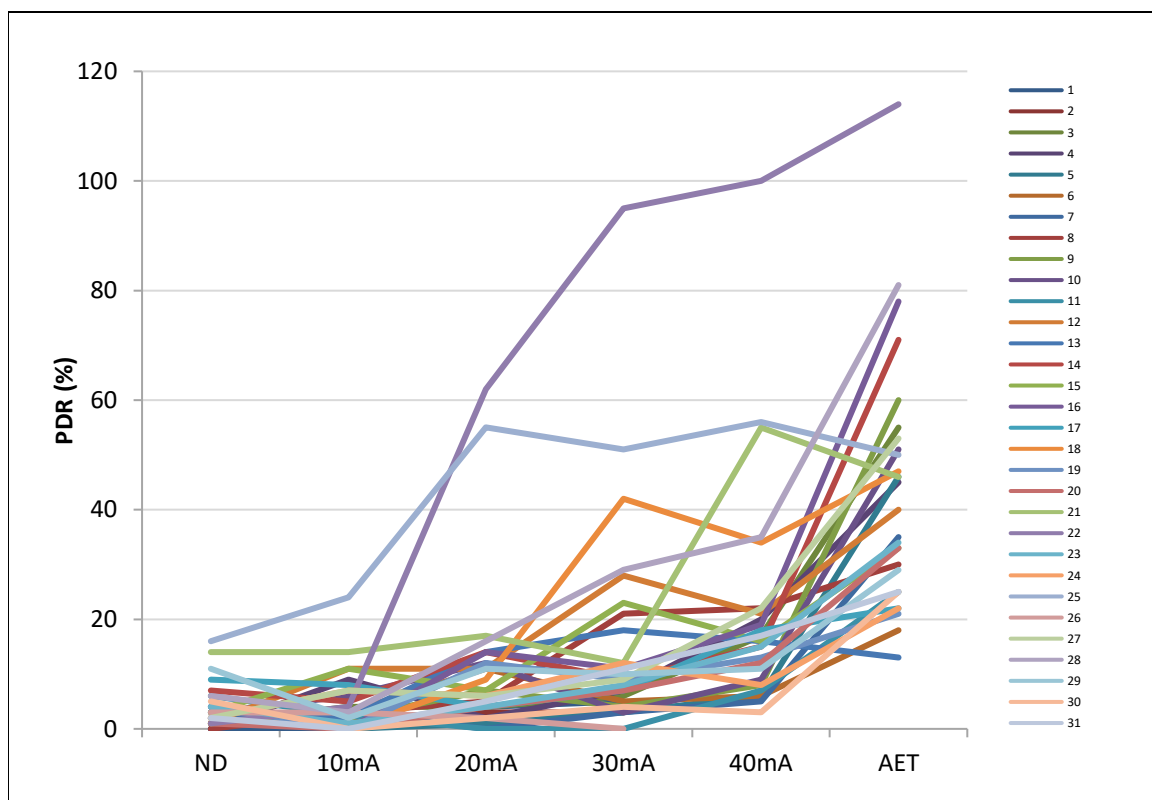


Gráfico 5. Mediciones individuales totales de PDR frente a las puntuaciones de la escala BPS

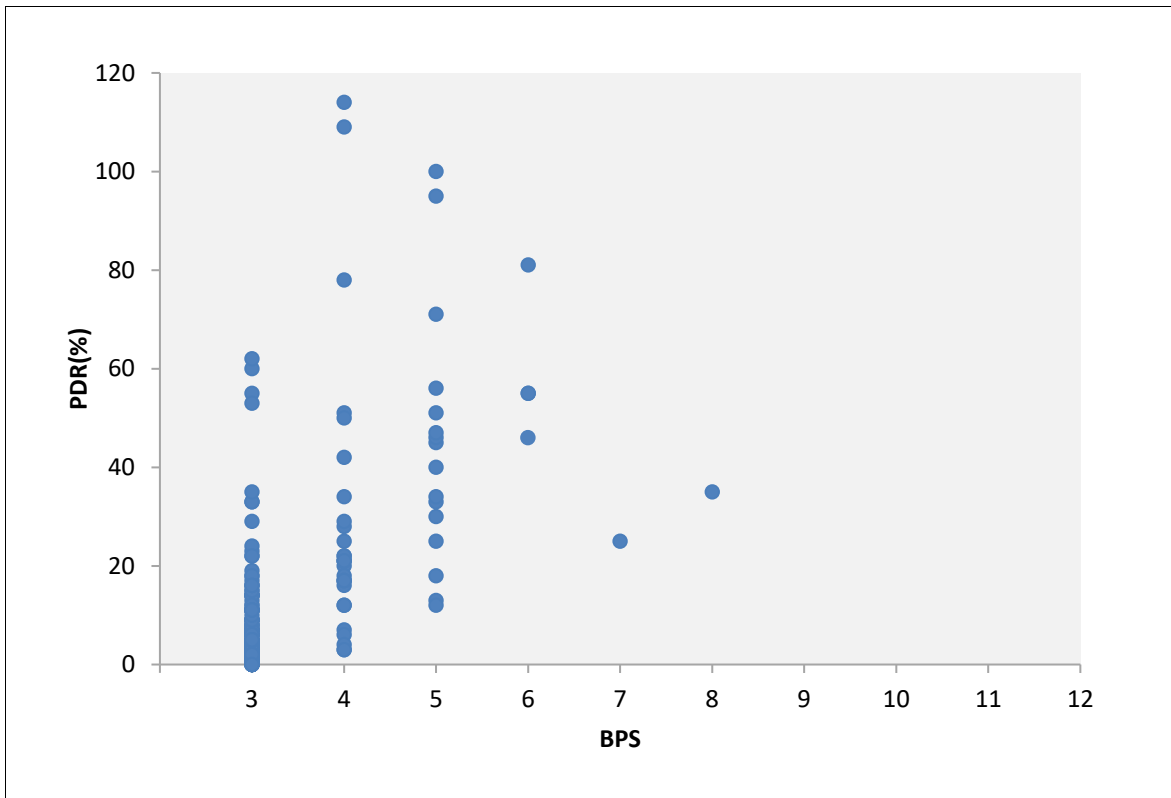


Gráfico 6. Mediciones individuales de BPS y PDR por estímulo

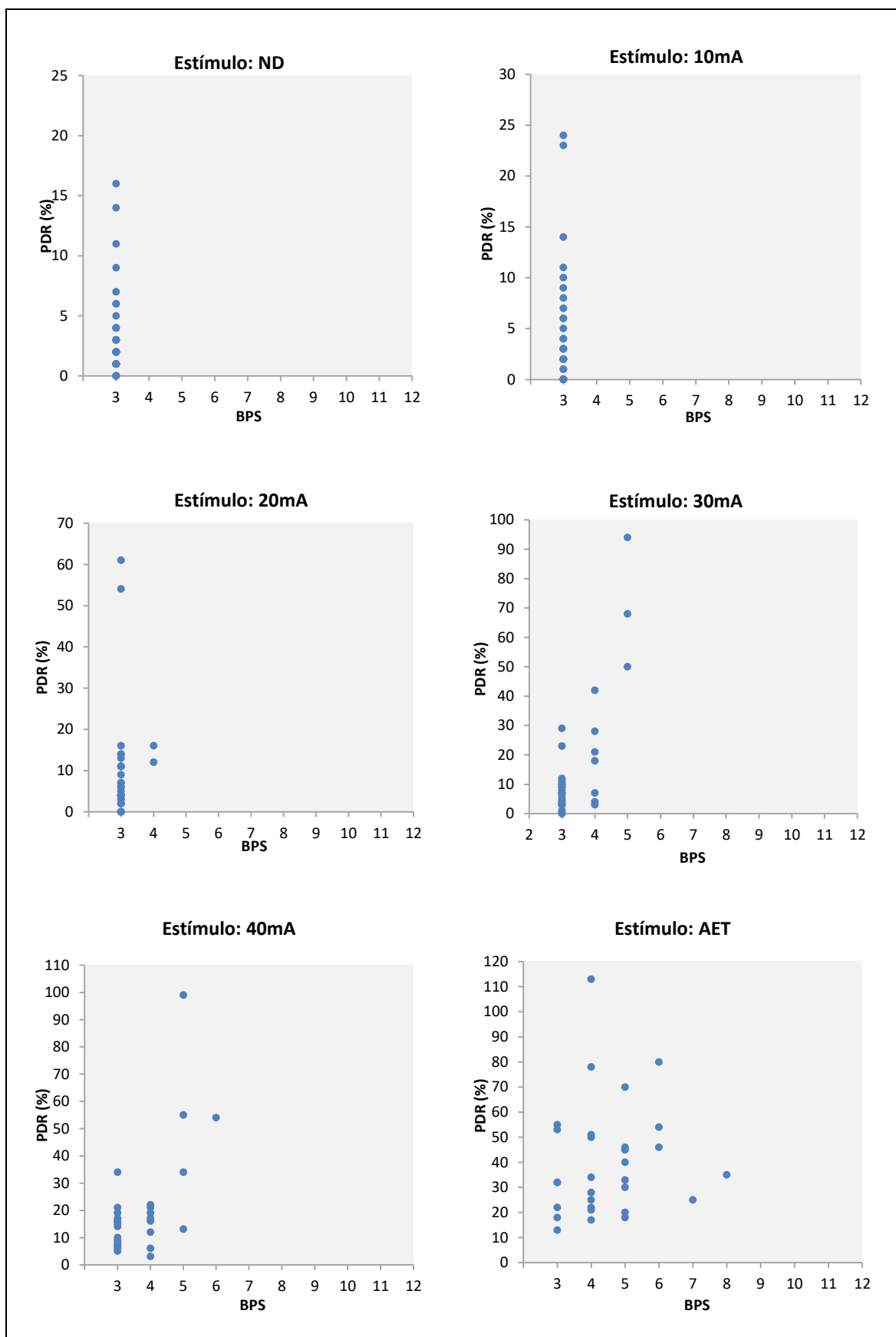


Gráfico 7. Área bajo la curva indicativa de dolor según PDR

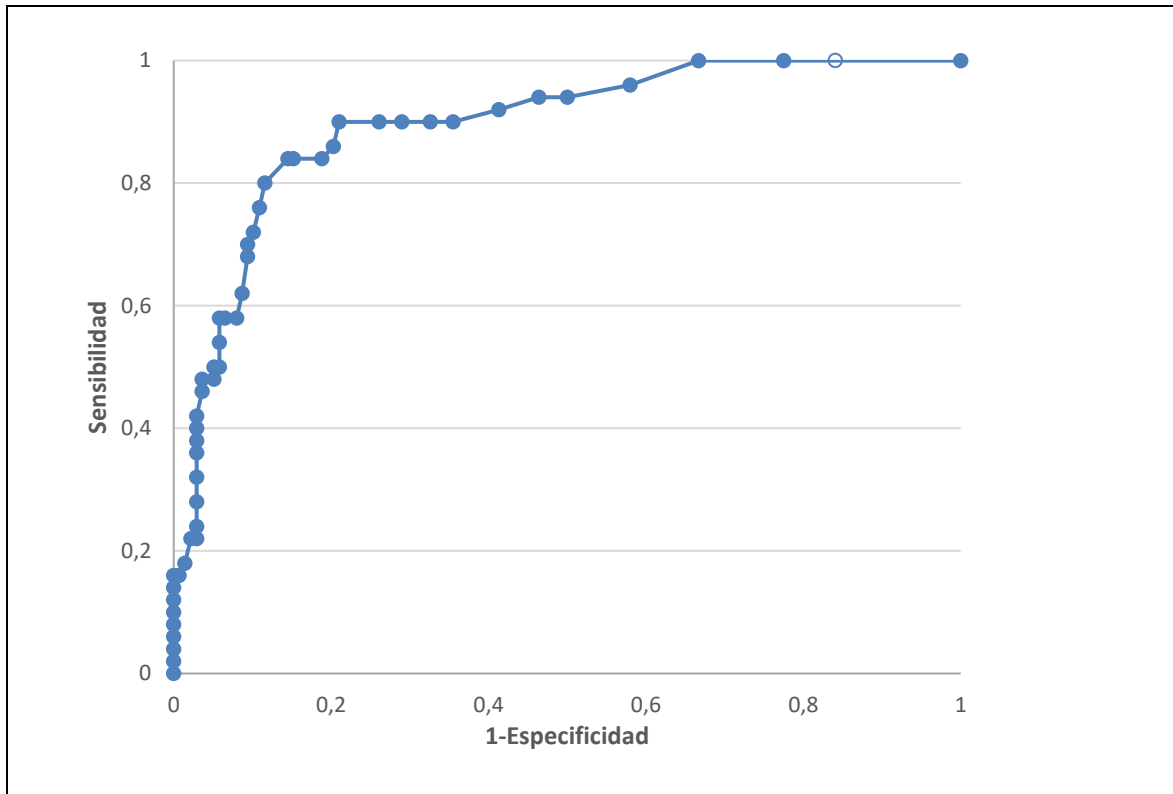


Gráfico 8. Porcentaje de acuerdo entre las mediciones de BPS y ESCID ante los estímulos nociceptivos

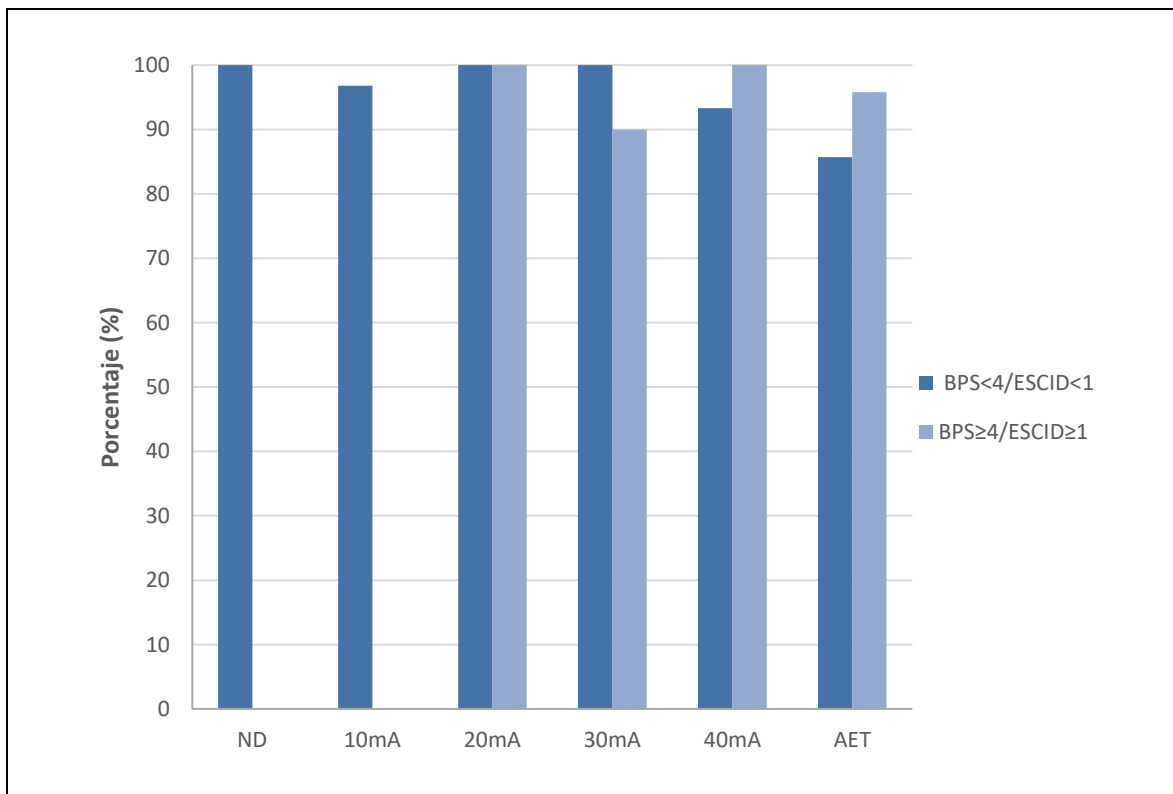


Gráfico 9. Variación de las medianas de escalas conductuales y PDR frente a los estímulos nociceptivos

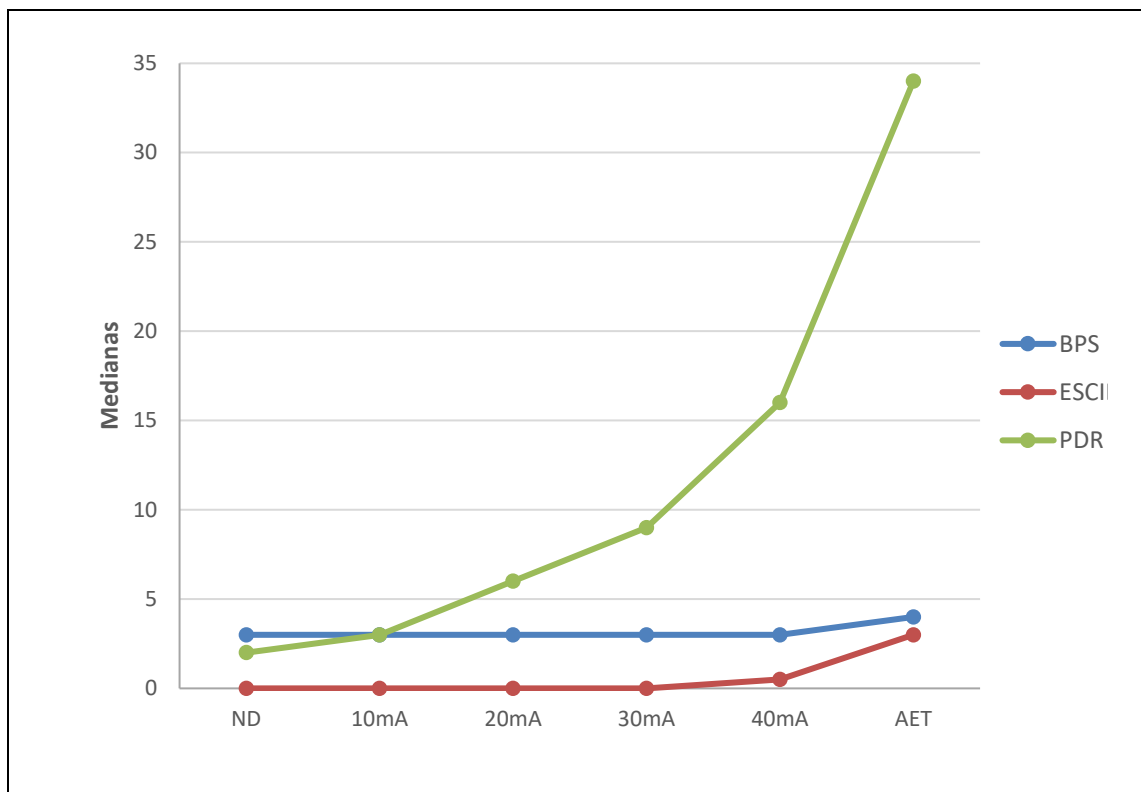


Gráfico 10. Variación de las medianas de todas las herramientas de medición indirecta de dolor frente a los estímulos nociceptivos

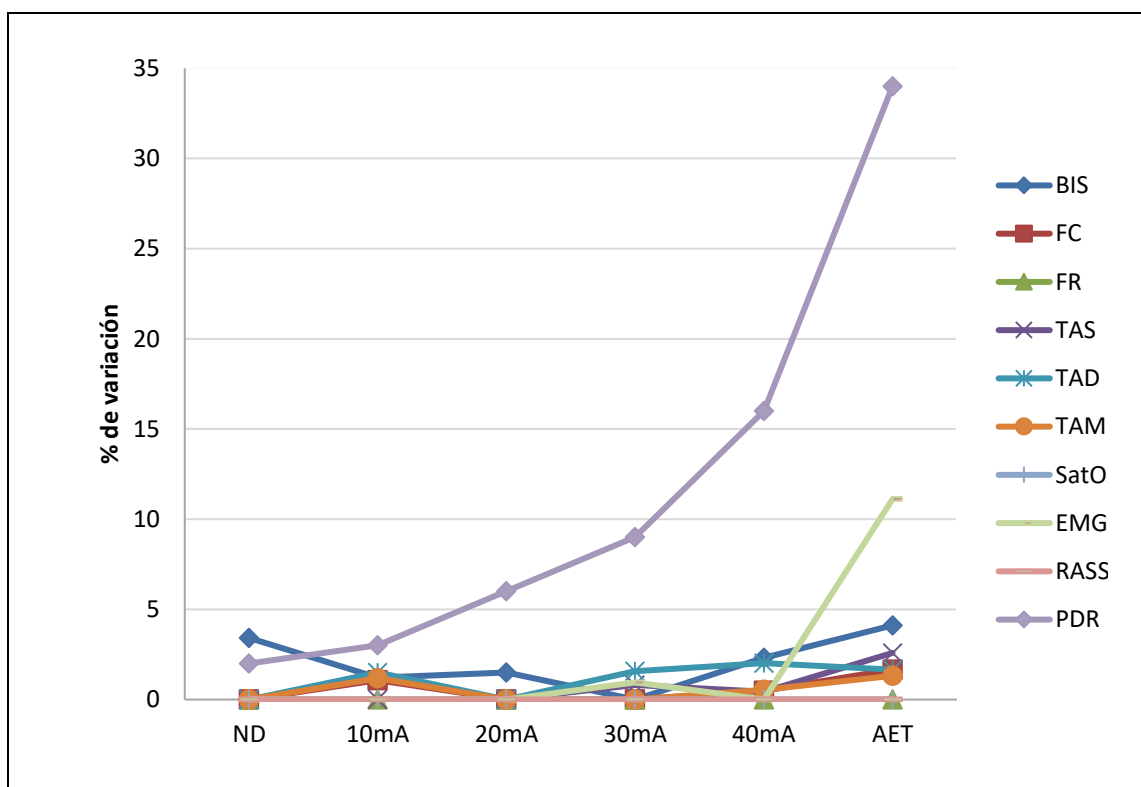


Gráfico 11. Variación de las medianas de la PDR, e Indicadores fisiológicos frente a los estímulos nociceptivos

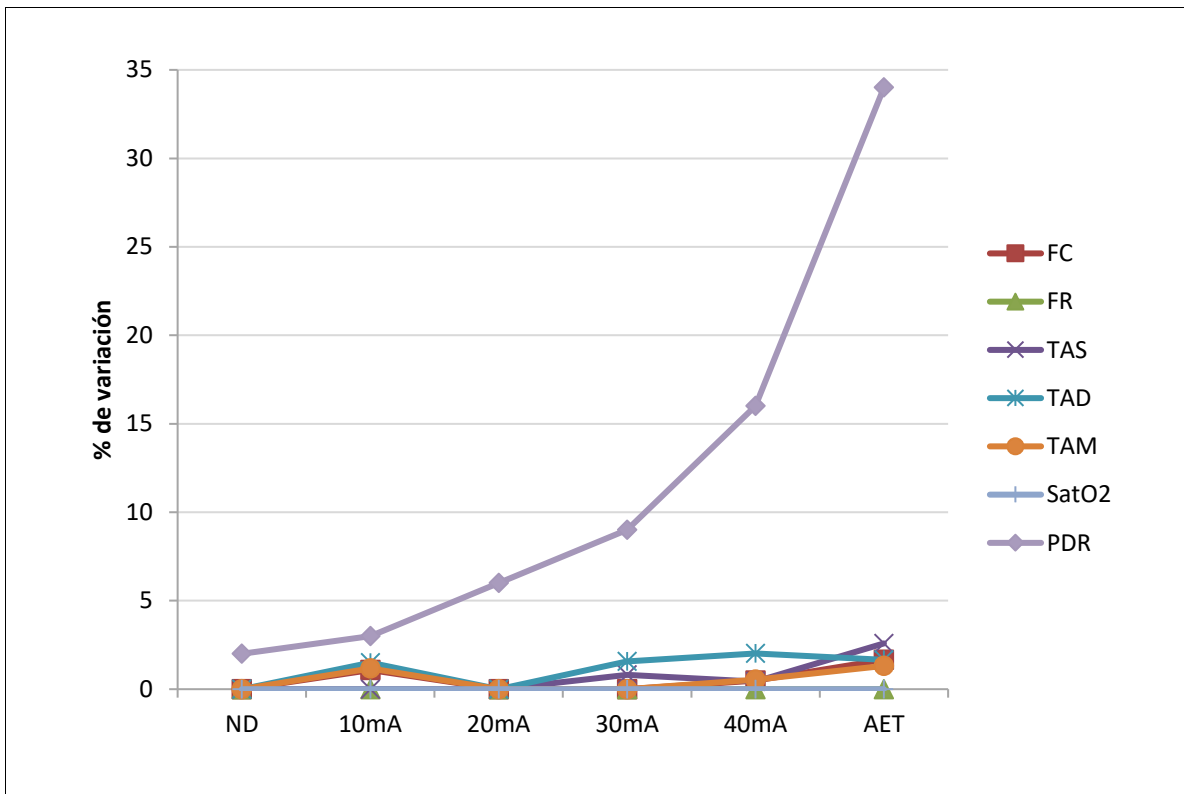
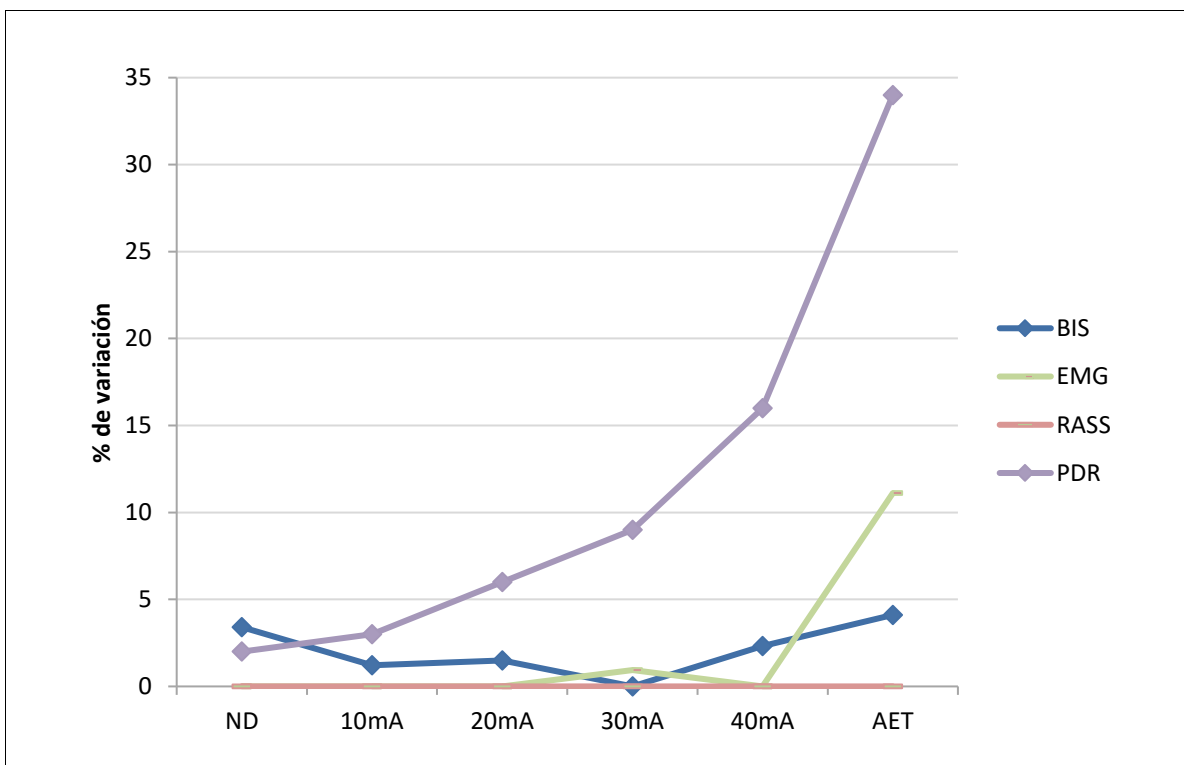


Gráfico 12. Variación de las medianas de la PDR, y BIS, EMG y RASS frente a los estímulos nociceptivos



8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

Un porcentaje elevado de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos continúan presentando dolor, en especial durante la realización de procedimientos habituales en la atención clínica diaria del paciente crítico (14,17-24,26-28,37,50-52,54,59,72,73,99,151-154).

El dolor es un gran estresor del paciente en UCI, que precisa de una valoración y seguimiento continuo durante el ingreso del paciente crítico en las unidades. Todos los documentos consultados hacen hincapié en la importancia de la valoración protocolizada y estandarizada de los signos de dolor, además de la estimación y/o anticipación a la necesidad de analgesia preventiva en el paciente para garantizar una gestión adecuada de su nivel confort (10,11,14,17,18,30,32,34,39,40,155). Las recomendaciones internacionales para la práctica clínica en el manejo del dolor y el delirium, además, proponen la realización de una valoración y tratamiento del dolor adecuado como medida prioritaria para la optimización del uso de fármacos sedantes y prevención de futuros cuadros de agitación y delirium (10,14,30,32,34).

Las estrategias de valoración y tratamiento del dolor han evolucionado muy rápidamente durante los últimos años. Sin embargo, pese a los esfuerzos realizados en el diseño e introducción en la dinámica clínica diaria de las herramientas de valoración conductual del dolor, el carácter subjetivo de éstas, dificulta el consenso entre los profesionales. Los fármacos sedantes y relajantes musculares, la capacidad limitada para emitir respuestas conductuales presente en los pacientes críticos y la subjetividad potencial que involuntariamente acompaña a las valoraciones de dolor, hacen que la identificación objetiva del dolor en estos pacientes sea muy variable e imprecisa.

En la actualidad nos encontramos en un momento en el que los equipos de profesionales de las unidades de críticos han empezado a sentir la necesidad de evaluar el rendimiento de las herramientas de valoración y de los protocolos de abordaje del dolor en el paciente crítico, abriéndose un debate sobre la pertinencia del mantenimiento de éstas, dando paso así, a la creación de nuevas líneas de investigación que permitan introducir mejoras en el ámbito de la valoración y gestión del dolor de los pacientes.

Este proyecto propone el uso de la pupilometría como herramienta de medición objetiva de dolor, respaldado por los resultados obtenidos en estudios anteriores, los cuales acreditan la aplicabilidad de la pupilometría como instrumento para valorar la nocicepción (21,22,92-94,98,113-117,126,127).

La pupilometría es una herramienta que mide de forma precisa cambios en el tamaño pupilar permitiendo objetivar la respuesta del sistema autónomo ante los estímulos nociceptivos. La PDR era un indicador que había demostrado variaciones ante estímulos potencialmente dolorosos en pacientes anestesiados (93,95,113,114,116,117,123-128,130). Además, los equipos de investigadores que habían trabajado en el ámbito del paciente quirúrgico, empezaban a proponerla como herramienta objetiva que podría resultar útil para ajustar la necesidad de analgesia del paciente, y conseguir así, evitar situaciones de sobre o infraanalgesia, y reducir posibles complicaciones que se derivaran de éstas (92-95,116,117,123-128,130). Sin embargo al inicio de este trabajo existían muy pocos estudios realizados en pacientes críticos (21,22).

Tanto los condicionantes fisiopatológicos y farmacocinéticos presentes en el paciente crítico, como las nuevas recomendaciones de sedación y analgesia publicadas para este tipo de pacientes, por un lado, y la reducida bibliografía presente al inicio del proyecto por otro, fueron factores determinantes en la fase de valoración de la pertinencia y posterior diseño de este proyecto.

8.1. Presentación de las bases del proyecto y justificación ética de la viabilidad del diseño

Con el objetivo de que los resultados del estudio fueran representativos de nuestra población, se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que ingresaron en la unidad en el periodo de reclutamiento de éste, excluyendo únicamente a aquellos que presentaron limitaciones en la reactividad pupilar y en la respuesta conductual frente al dolor.

Participaron un total de 31 pacientes tanto con patologías médicas como tras procesos quirúrgicos, mayoritariamente hombres, con una mediana de edad de 65 años, un IMC de 27 y una puntuación de severidad clínica según APACHE II de 21.

Los pacientes contaban con una pauta de analgosedación que permitió mantener a los pacientes con niveles de sedación ajustados para la adaptación óptima a la ventilación mecánica, siendo excluidos aquellos pacientes que precisaron niveles de sedación profunda (RASS -5) como pauta de tratamiento.

Los pacientes presentaron diferentes esquemas de analgesia combinada con sedación, en función de la estabilidad hemodinámica y de la presencia o no de insuficiencia renal en cada paciente, siguiendo el protocolo de analgosedación vigente en la unidad, acorde a las recomendaciones tanto estatales como internacionales recientemente publicadas (14,30,34). La combinación de analgésicos y sedantes más utilizada en los pacientes que precisaron de analgosedación prolongada fue de fentanilo-midazolam, y de remifentanilo-propofol en el caso de los pacientes que presentaron tiempos estimados de analgosedación más cortos. Entre los fármacos analgésicos utilizados un 64,5% de los pacientes contaron con una perfusión continua de fentanilo, un 9,6% de morfina, y un 25,8% de remifentanilo. Cabe destacar que la dosis media y mediana de remifentanilo fue superior a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ alcanzando una mediana de dosis en rango de sedación durante las mediciones.

Todos los pacientes presentaron una puntuación basal de BPS de 3, es decir, fueron pacientes con un nivel basal de dolor controlado según protocolo, y en ausencia de respuestas conductuales que pudieran indicar presencia de éste.

Ante la ausencia de un “gold-standard” para la valoración del dolor en el paciente sedado no comunicativo en ventilación mecánica, ni una mayor recomendación de empleo de una herramienta sobre otra, la presencia de dolor en los pacientes se valoró a través de las escalas conductuales que habían demostrado mayor validez al inicio del proyecto (45,49-53,55-57), siendo en nuestro caso, la escala BPS parte del protocolo de analgosedación de la unidad en dicho momento. Por otro lado, y atendiendo a las recomendaciones de la SEMICYUC, se utilizó la escala de valoración ESCID, escala que permite la graduación de la intensidad del dolor, y que fue validada por primera vez por el grupo de Latorre en el año 2011 (47,59). Tanto la escala BPS como la ESCID, habían demostrado un nivel de concordancia intra e interobservador alto en los estudios, y presentaban buena correlación entre ambas (47). Por último, se consideró dolor a la variación de un punto sobre la

situación basal de las escalas BPS y ESCID, siguiendo la pauta de toma de decisiones presente en el protocolo de analgesia de la unidad, y de acuerdo a artículos de valoración del dolor en el paciente crítico no comunicativo publicados anteriormente (21-23).

Desde un punto de vista ético y de cara a su potencial aplicabilidad clínica tras el estudio, fue prioritario garantizar que la pupilometría fuera una técnica inocua y que la tolerancia de los pacientes a las estimulaciones fuera adecuada. Basados en el único artículo dentro del ámbito del paciente crítico en el que se realizaba la valoración de la tolerancia a los estímulos eléctricos calibrados de 10mA, 20mA y 40mA (21) y considerando las recomendaciones propuestas por el autor, se desestimó la realización de estimulaciones superiores a 40mA, pese a que el pupilómetro en su modalidad PPI presentaba la posibilidad de estimulaciones de hasta 60mA. Además, teniendo en cuenta que los pacientes de nuestra muestra presentaban niveles de sedación más ligera respecto al artículo publicado (21), y en consecuencia con mayor sensibilidad potencial a la intensidad de los estímulos, el estudio comenzó incluyendo únicamente estímulos eléctricos calibrados de 10mA, 20mA y 30mA. Sin embargo, tras el análisis de las mediciones realizadas en los primeros pacientes estudiados, se observaron respuestas conductuales a los estímulos muy inferiores a las esperadas, por lo que, y tras la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario de Álava (HUA), se decidió realizar un cambio en el protocolo de realización de las mediciones incluyendo, finalmente, la estimulación de 40mA.

Además, se consideró importante añadir un estímulo no doloroso como herramienta para discriminar las respuestas de dolor frente a estímulos sensoriales diferentes, que en el caso de nuestro proyecto fue deslizar una gasa sobre una zona de piel sana del antebrazo del paciente, intervención que había sido utilizada en estudios sobre el dolor realizados previamente en España (59).

Finalmente, se añadió al protocolo la intervención del AET, intervención terapéutica identificada como de las más dolorosas en el paciente crítico (27,28), situación que nos permitió valorar la pupilometría y las escalas de valoración del dolor validadas en el paciente crítico, ante un estímulo no calibrado, habitual en el cuidado diario del paciente en ventilación mecánica.

8.2. Descripción del comportamiento de la escala BPS, escala ESCID y pupilometría, como herramientas para detectar dolor ante los diferentes estímulos

Con el fin de determinar las posibles ventajas en la valoración del dolor que la pupilometría podría proporcionar frente a las herramientas disponibles hasta el momento, se procedió al estudio de las respuestas de todas ellas ante estímulos nociceptivos y en situación de dolor/ no dolor.

8.2.1. Descripción del comportamiento de la BPS, ESCID y PDR a los estímulos nociceptivos

El estudio de validez de la pupilometría como futura herramienta de medición objetiva de dolor, se inició a través del análisis de los cambios registrados en las diferentes herramientas validadas para la valoración del dolor en pacientes críticos no comunicativos disponibles en las unidades, escala BPS y ESCID, y de las variaciones del tamaño de la pupila, que presentaron los pacientes, ante los diferentes estímulos.

8.2.1.1. Respuesta de la escala conductual de dolor BPS ante los estímulos nociceptivos

Respecto a las respuestas conductuales presentadas según la escala BPS en los pacientes de la serie, pacientes con una mediana de RASS de -4 (-4.-3), fueron discretas, registrándose una mediana global de BPS de 3 (3-4).

Las puntuaciones BPS obtenidas en la muestra mostraron puntuaciones máximas crecientes a medida que aumentó la intensidad del estímulo, partiendo de puntuaciones de 3 puntos ante el estímulo ND y el de 10mA, hasta alcanzar un valor de 8 puntos (en un único paciente) de un máximo 12 puntos según escala, durante el aspirado de secreciones. Un 75,5% de las mediciones que representaron dolor según escala ($BPS \geq 4$) se dieron ante el estímulo del 40mA y el AET, en el que se registró una mediana de 4 y una media de $4,47 \pm 1,21$ puntos.

Equipos anteriores como Payen y colaboradores (45), en un estudio con un total 301 mediciones, realizado en pacientes graves, con diferentes niveles de sedación (puntuaciones en la escala Ramsay entre 4 y 6 puntos), y en el que un 50% de los pacientes presentaron una puntuación de Glasgow próxima a 6 puntos, obtuvieron unas BPS medias máximas de 4,9 puntos ante el AET y las movilizaciones.

Aissaoui et al. (50), en el estudio realizado en el año 2005 en una muestra de pacientes críticos sedados y en ventilación mecánica, con una BPS basal de 3,8, registraron medias de 6 puntos en la escala BPS en las mediciones realizadas en 3 momentos distintos del día y durante los procedimientos dolorosos AET y la canalización venosa.

Rahu et al. (73), también registraron medias de puntuación de 6,36 puntos en la escala BPS sobre un valor medio basal de la escala de 3,28 durante el AET en un grupo de pacientes críticos sedados e intubados.

En el caso del estudio de Latorre et al. (47), y un total de 480 mediciones, las variaciones conductuales registradas a través de la escala BPS, tras el AET, registraron unas puntuaciones promedio de 6,5 puntos, en una muestra en la que un 35% de los pacientes fueron pacientes neurológicos con una puntuación media Glasgow de 8,45 y un RASS medio de -2,55. En un estudio posterior con pacientes más sedados y un RASS medio de -4 (-5, -2) obtuvo unas puntuaciones medias de 5,4 puntos en la escala BPS, con una BPS basal de 3,2 (59).

El grupo de Paulus (21) en el año 2013, en un estudio con un total de 136 mediciones, registró medianas de BPS de 4 puntos ante el AET, en una muestra de pacientes críticos posquirúrgicos, profundamente sedados, con un RASS entre -4 y -5, con una BPS basal de 3, y hasta un 17% de pacientes con traumatismo cerebral.

En el estudio presentado por Robleda et al. (23), con un total de 146 mediciones, realizado en pacientes sedados con niveles de RASS entre +1 y -4, y BPS basales entre 3 y 5 puntos, los valores de la mediana de puntuaciones según escala BPS fueron de 7 (6-8) puntos.

Las características de las muestras de pacientes utilizadas en los estudios revisados, fueron muy diversas, sin embargo, las respuestas de presencia de dolor según la escala BPS que presentaron los pacientes de la muestra frente al AET fueron superponibles a las de estudios anteriores.

Los pacientes estudiados por Payen fueron pacientes más jóvenes (44 años frente a la mediana de 65 años de la muestra utilizada) y con patología traumatológica y quirúrgica fundamentalmente, situaciones que podría justificar la presencia de un valor promedio de BPS ligeramente superior. Además, las pautas de sedoanalgesia difirieron respecto a las presentes en nuestra serie. Un 24% de los pacientes de la serie de Payen no presentaron pauta de fármacos analgésicos ni sedantes, mientras que en nuestro estudio se mantuvo una perfusión continua de analgesia en todos ellos.

En el caso de Aissaoui y Rahu las medias obtenidas también fueron ligeramente superiores a las registrada en nuestra muestra, probablemente debido a que los pacientes no partieron de una situación basal de no dolor (BPS=3).

En el trabajo de Latorre, los pacientes presentaron un nivel de sedación menor (RASS -2,55) al que presentaron los pacientes de este estudio [RASS medio de $-3,39 \pm 0,76$ y una mediana de -4 (-4- -3)], situación que justificaría la mayor respuesta según BPS ante los estímulos.

Siguiendo la misma línea, el equipo de Robleda también trabajó con pacientes más despiertos (RASS +1, -4) y, además, las puntuaciones de partida de la BPS del 61% de los pacientes fueron superiores a 3 (mediana de 4) por lo que algunos de sus pacientes ya presentaban signos de dolor de forma basal, situación que pudo desencadenar puntuaciones aún más altas tras la intervención. La pauta de analgesia de la que disponían los pacientes del estudio de Robleda, difiere también de manera importante con la que presentaron los pacientes de este proyecto, ya que sólo un 78% de ellos, contaron con pauta de analgesia y de ellos un 36%, el tratamiento analgésico fue administrado a través de una pauta discontinua a través de bolos.

Finalmente, Paulus, pese a haber trabajado con pacientes con un nivel de sedación profunda, sus pacientes fueron más jóvenes (promedio de 56 años) y

principalmente ingresados por una causa quirúrgica, situaciones que les pudo llevar, pese a ser una muestra de pacientes con un nivel de sedación de un RASS -5, a obtener puntuaciones de BPS muy similares a las de nuestra muestra.

La presencia de perfusiones de analgésicos opiodes en el 100% de los pacientes, permitió mantener un nivel de confort óptimo en situación de reposo y ante estímulos de intensidad media baja en los pacientes, por un lado, y cierta tolerancia ante estímulos de mayor intensidad, por otro, contexto que pudo originar una respuesta conductual frente a estímulos algo menor en relación a los estudios revisados. En nuestra muestra pudimos evidenciar además la presencia de un grupo de pacientes que mostraron puntuaciones según escala BPS de 3 incluso ante los estímulos de mayor intensidad, situación que no se pudo contrastar con respuestas similares que se hubieran registrado en estudios anteriores.

8.2.1.2. Respuesta de la escala conductual de dolor ESCID ante los estímulos nociceptivos

Respecto a las respuestas obtenidas según la escala ESCID, y de manera similar a lo ocurrido con la escala BPS, la puntuación de la escala apenas mostró variaciones, registrándose una mediana global de 0 (0-1). Los valores más altos se obtuvieron ante el estímulo del AET, presentando puntuaciones que variaron entre los 2 y 10 puntos sobre un basal de 0. Durante el AET se obtuvieron una media de $3,16 \pm 2,63$ y una mediana de 3 (1-4) en la puntuación de la escala, no registrándose prácticamente pacientes con dolor ($ESCID \geq 1$) durante los estímulos calibrados de menor intensidad. Los pacientes que mostraron dolor se objetivaron de forma mayoritaria ante los estímulos de 40mA y AET, habiéndose presentado éste en un 45,2% y un 77,4% de los pacientes respectivamente.

En estudios previos observamos que, Latorre et al. (47), en el año 2011, obtuvieron valores medios de 4,07 y 5 puntos en la escala ESCID durante la movilización y el aspirado endotraqueal, en una muestra de pacientes con un RASS medio de -2,55. Sin embargo, en el estudio multicéntrico realizado en 2016, y una muestra de RASS medio de -4 (-5, -2), las variaciones observadas y valoradas a través de las escalas BPS y ESCID fueron de entre dos y tres puntos superiores respecto a la

puntuación basal, obteniendo puntuaciones medias previas y durante el estímulo entre 0,3 y 3,4 en el caso de escala ESCID, acorde a la obtenida en nuestra serie (59).

López López et al. (29), en un trabajo con 184 mediciones, por otro lado, comparó las respuesta de los pacientes ante diferentes intervenciones potencialmente dolorosas (85,3% de ellas AET y movilizaciones), en un grupo de pacientes con lesión traumática aguda grave, un Glasgow medio de 9, un rango de RASS entre -5 y +2, y una media de -3. Las puntuaciones medias de la escala ESCID registradas durante la aspiración de secreciones bronquiales, variaron entre un $0,4 \pm 1,1$ basal y un $3,6 \pm 2,2$ durante el procedimiento, puntuaciones muy parecidas a las obtenidas en esta tesis pese a que la capacidad de respuesta conductual esperada en este grupo, dada la presencia elevada de pacientes neurocríticos, fuera menor que en nuestros pacientes.

Las puntuaciones obtenidas en la escala ESCID de nuestra serie difirieron ligeramente respecto al estudio realizado por Latorre en el año 2011, estudio que fue realizado con pacientes menos sedados que los de nuestra serie. Sin embargo, en el caso de los resultados registrados por otros autores durante el uso de la escala ESCID fueron más coincidentes con los registrados en este proyecto. Los trabajos con los que nos comparamos fueron más recientes y próximos, tanto en el tiempo como en la práctica clínica de analgosedación aplicada en sus pacientes, ya que todos ellos se rigieron por las mismas pautas de gestión de sedoanalgesia recomendadas por la SEMICYUC.

El número de respuestas conductuales compatibles con presencia de dolor registrados por la escala ESCID, en general fue mayor a los registrados a través de la escala BPS. Sin embargo, la puntuación de la escala, en función del del número de cambios conductuales objetivados en los pacientes y registrados en los trabajos revisados, aun siendo muestras con pacientes muy diferentes entre sí, se mantuvo siempre en rangos de puntuación bajos. La dificultad para discernir entre los pacientes con capacidad conductual intacta de los que podrían tener su capacidad de respuesta disminuida, por un lado, y la presencia de una posible subjetividad inherente al uso de escalas como sistemas de medición, por otro, podrían haber sido factores relevantes que hubieran podido influir en las mediciones.

En el caso concreto de nuestra muestra, los pacientes mostraron en general unas respuestas conductuales muy sutiles y variadas, situación que podría haber comprometido la validez de las escalas, en especial en aquellos pacientes que pudieran haber presentado una capacidad de respuesta conductual reducida y/o limitada durante las mediciones. En el caso de las mediciones realizadas a través de la escala ESCID también se pudieron objetivar pacientes cuya respuesta conductual fue de 0 incluso ante el AET, situación que tampoco pudo ser contrastada con anteriores trabajos.

8.2.1.3. Respuesta de la variación del tamaño pupilar (PDR) ante los estímulos nociceptivos

Este proyecto es el primero que estudia el reflejo de dilatación pupilar en pacientes críticos, con niveles de sedación ligera y moderada (RASS entre -1 y -4; mediana de BIS de 68 respectivamente) y que utiliza estímulos no dolorosos, estímulos calibrados de diferente intensidad y estímulos potencialmente dolorosos derivados de la práctica clínica, como es el AET.

Este estudio ha podido mostrar que el reflejo pupilar al estímulo nociceptivo se mantiene en el paciente crítico. Los pacientes de nuestra muestra pertenecientes a una UCI polivalente, mostraron un aumento progresivo de la PDR en relación a la intensidad del estímulo, registrando medianas de PDR del 3% del tamaño pupilar ante un estímulo de 10mA, del 6%, y 9% ante los estímulos de 20mA y 30mA, valores de PDR del 16% ante el estímulo de 40mA y del 34% ante el estímulo no calibrado del aspirado endotraqueal respectivamente.

El comportamiento de la PDR en pacientes anestesiados del ámbito quirúrgico había sido ampliamente estudiado.

Larson et al. (118), obtuvieron variaciones del tamaño pupilar próximos al 200% tras la aplicación de un estímulo eléctrico sobre la herida abdominal, en pacientes adultos anestesiados con isoflurane o propofol.

Barvais et al. (93), en un estudio realizado en pacientes anestesiados con propofol, y con concentraciones diferentes de analgesia pudo concluir que la variación del

tamaño pupilar tras la realización de un estímulo de 60 mA, disminuía según aumentaba la concentración del analgésico, en este caso del remifentanilo.

Constan et al.(114), a su vez, en un estudio realizado en una población pediátrica entre 2 y 10 años, anestesiados con sevoflurane y en respuesta a la incisión quirúrgica, obtuvieron variaciones en el tamaño pupilar de más de un 160% a los 30 segundos de la realización de ésta, llegando a alcanzar una PDR del 200% tras el primer minuto.

Así mismo, los equipos de Huybrechts (126), de Isnardon (127) y Duceau (128) propusieron a la pupilometría como una herramienta para valorar y ajustar el grado de bloqueo nervioso presente en los pacientes quirúrgicos anestesiados, evidenciando diferencias estadísticamente significativas entre las PDR recogidas tras la estimulación de zonas con bloqueo sensorial en comparación a las no bloqueadas ($p < 0,001$).

Finalmente, Sabourdin et al.(131), en el trabajo realizado en una muestra de niños de una unidad de quemados, anestesiados con ketamina, y previo al desbridamiento quirúrgico de la herida, pudieron observar que la PDR mostraba un incremento progresivo a medida que aumentó la intensidad de los estímulos eléctricos calibrados administrados de forma consecutiva, obteniendo medias de PDR que fueron de una variación de un 13% ante el estímulo de mínima intensidad, y una PDR del 39% ante el estímulo de 60 mA.

Sin embargo, los artículos publicados en el ámbito de cuidados intensivos existentes hasta el momento de la implementación del proyecto, fueron únicamente dos los que hicieron referencia a la pupilometría como herramienta para valorar el dolor (21,22). Atendiendo a los valores del umbral de dolor de PDR obtenidos por Paulus (21) en respuesta a los estímulos eléctricos calibrados, único estudio realizado en el ámbito del paciente crítico con este tipo de estimulación previo a esta tesis, nos encontramos con un perfil de respuesta pupilar gradual en relación a la intensidad del estímulo, y en ausencia de valores de medianas, de acuerdo a los umbrales de dolor que presentan en el estudio, con puntuaciones de PDR muy inferiores a las registradas en nuestra muestra (PDR de 1%, 5% y 13%, frente a los estímulos de 10mA, 20mA y 40mA respectivamente). Dichos pacientes fueron

pacientes profundamente sedados, pacientes que mostraron RASS de -5 basal, en los que las dosis medias tanto de sedantes (midazolam, propofol) y principalmente de analgésicos opioides (fentanilo) fueron muy superiores a las perfundidas en los pacientes de nuestra muestra, situación que hubiera podido justificar el grado de respuesta pupilar ante los estímulos. Sin embargo, al igual que lo observado en nuestra muestra, también pudieron evidenciar variaciones del tamaño pupilar precoces ante estímulos de baja intensidad.

Ante la escasez de trabajos realizados en el ámbito del paciente crítico, las respuestas pupilares obtenidas en esta tesis durante la intervención del aspirado endotraqueal, no se pudieron comparar con las obtenidas por otros autores. Por otro lado, y tras la revisión de los trabajos realizados en el ámbito quirúrgico, tanto las características fisiopatológicas de los pacientes quirúrgicos como el tipo de estímulos utilizados, en general de mayor intensidad, a tenor de los resultados, probablemente no fueron comparables, con la intensidad de dolor producida durante el AET en nuestros pacientes.

Atendiendo a los resultados obtenidos durante el estudio se pudo observar que las respuestas nociceptivas registradas según PDR en esta tesis, mostraron un rango de variación frente a los estímulos, mucho mayor que el registrado a través de las escalas conductuales, BPS y ESCID, herramientas que presentaron unas respuestas muy constantes frente a los estímulos. La PDR fue capaz de detectar situaciones de sensibilidad ante el estímulo, es decir, obtuvo variaciones ante estímulos nociceptivos mínimos (valores de PDR del 3% frente al estímulo de 10mA, una PDR del 6% frente a 20mA, y una variación del 9% tras la estimulación con 30mA). Así mismo, la respuesta pupilar mostró cambios en un grupo de pacientes, que no realizaron, sin embargo, cambios conductuales según BPS o ESCID ante los estímulos de mayor intensidad (40mA y AET). Por lo tanto, y tal y como adelantó Li en el año 2009, la respuesta pupilar podría ser un indicador fisiológico, que pudiera presentar una aplicación potencial en la detección de la respuesta nociceptiva en el paciente crítico (98).

8.2.2. Comparación del comportamiento de la escala BPS, ESCID y pupilometría, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos

A continuación, se procedió al análisis del comportamiento de las herramientas en los grupos de pacientes con dolor y sin dolor, según BPS, ESCID y en comparación con la respuesta pupilar.

8.2.2.1. Comparación de las escalas BPS y ESCID para evaluar dolor

El porcentaje de pacientes clasificados con dolor ($BPS \geq 4$ / $ESCID \geq 1$) según las escalas BPS y ESCID fue del 95,9%. Un 97,8% del total de las mediciones clasificadas sin dolor fueron igualmente clasificadas por ambas escalas. Autores como Latorre y colaboradores, también trabajaron de forma conjunta con ambas escalas en sus estudios, pudiendo evidenciar correlaciones entre ambas de una $r=0,94-0,99$, indicándonos un comportamiento análogo de ambas escalas en la detección de dolor en el paciente que no se puede comunicar (47,59).

Las mediciones clasificadas de forma desigual fueron 5, tres de ellas fueron clasificadas sin dolor según BPS y presentaron cambios según ESCID (todas ellas con intensidad de dolor leve, ESCID 1-3), y dos mediciones fueron clasificadas sin dolor según ESCID cuando habían sido clasificadas con dolor según BPS, registrándose finalmente un 2,73% de discrepancias sobre el total de mediciones. Las diferencias en las puntuaciones asignadas según escalas en las mediciones que resultaron discordantes fueron mínimas. La categorización de las escalas en presencia de dolor y no dolor a través de la diferencia de un punto sobre el valor basal según escala, y la debilidad de las respuestas conductuales emitidas por los pacientes, pudieron ser factores a tener en cuenta que condicionaran la clasificación de pacientes, similares frente a la percepción del estímulo, en grupos diferentes de dolor según escalas.

Por otro lado, cabe resaltar que gracias a la clasificación de la intensidad de dolor que propone la escala ESCID se pudo detectar que un 32,6% de los pacientes que demostraron dolor según escala, presentó un nivel de intensidad moderado/ grave o muy intenso frente al estímulo de 40mA y AET. Estos datos, junto a los obtenidos

en estudios anteriores como fue el caso del trabajo realizado por el equipo de López López (29), el que también pudieron evidenciar que un 48,8% de los pacientes padecían una intensidad de dolor moderado y alto frente al AET, permitieron evidenciar la intensidad del dolor iatrogénico que se producía de forma secundaria principalmente a las intervenciones del cuidado diario en nuestros pacientes, situación que reforzó, aún más si cabe, la necesidad de reevaluar los protocolos de administración de analgesia preventiva frente a las intervenciones, en el paciente crítico.

8.2.2.2. Comparación de la PDR con las escalas BPS y ESCID para evaluar dolor: comparación de medianas de PDR

En este trabajo se evidenció un grado de asociación alto entre la pupilometría y las escalas conductuales de dolor. Las PDR registradas en situaciones de dolor por ambas escalas ($BPS \geq 4$ / $ESCID \geq 1$) mostraron medianas de variaciones del tamaño pupilar superiores al 25% respecto al basal, mientras que las PDR registradas en mediciones clasificadas sin dolor según las escalas fueron del 5%, diferencia entre los grupos que contó con una alta significación estadística ($p < 0,001$). La PDR mostró variaciones claramente superiores en el grupo que mostró valores de $BPS \geq 4$ y $ESCID \geq 1$, respecto al grupo $BPS < 4$ y $ESCID < 1$, y evidenció un incremento claro en sus valores según aumentó la intensidad de los estímulos alcanzando una PDR superior al 37% durante el AET en ambas clasificaciones según escala. Sin embargo, y pese a las diferencias encontradas en el análisis global de la PDR entre los grupos $BPS \geq 4$ / $ESCID \geq 1$, y $BPS < 4$ / $ESCID < 1$, los valores de la PDR no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en el análisis por estímulos.

Esta situación nos permitió detectar que existían pacientes que con puntuaciones de $BPS < 4$ y $ESCID < 1$ (no dolor), mostraban respuestas pupilares superiores a las presentadas en aquellos pacientes que mostraron dolor ($BPS \geq 4$; $ESCID \geq 1$) ante estímulos de intensidad baja (20mA). El análisis de las respuestas individuales obtenidas tanto de PDR como de BPS ante cada uno de los estímulos nos permitió detectar respuestas de $BPS < 4$ en pacientes con variaciones pupilares superiores al 40% y respuestas de $BPS \geq 4$ con variaciones pupilares inferiores al 15%.

Cuando nos remitimos a la bibliografía, las mediciones obtenidas en esta tesis, confirmaron las propiedades de la PDR estudiadas en otros grupos de pacientes, tanto conscientes como con niveles de sedación diferentes, y en situaciones de dolor y no dolor, valoradas a través tanto de escalas conductuales como de escalas de expresión verbal de dolor.

Entre los trabajos realizados en el grupo de pacientes conscientes resaltar el trabajo realizado por Guglielminotti et al.(115). En este estudio realizado en un grupo de mujeres sanas en la fase de dilatación parto, se compararon los diámetros pupilares en situación de contracción/ no contracción uterina, y con y sin analgesia epidural, pudiendo evidenciar relación entre la presencia de dolor y reflejo pupilar, mostrando mayores variaciones en presencia de dolor según escala verbal numérica de dolor (Numeric Rating Scale, NRS) y en ausencia de analgesia epidural ($p<0,001$). Aissou et al. (92) en el estudio realizado en pacientes despiertos durante el postoperatorio inmediato, en el que se analizaron las PDR producidas tras la realización de presión sobre la herida quirúrgica de los pacientes, obtuvieron diferencias significativas entre los grupos que expresaron dolor y no dolor según escala VRS, registrando medianas de PDR de 35% en el grupo $VRS>1$ frente a una PDR del 11% en el grupo $VRS\leq 1$ ($p<0,0001$). En el trabajo realizado por Connelly et al. (94) en el año 2014, en este caso en un grupo de pacientes pediátricos durante el postoperatorio inmediato se encontró una correlación entre la variación del tamaño pupilar, estudiado a través de la respuesta al estímulo luminoso, y la escala EVA (VAS) ($p<0,01$).

Guglielminotti et al. (116), realizaron, además, un trabajo en pacientes quirúrgicos una vez sedados, frente a una estimulación calibrada de 60mA, y pudieron observar que la diferencia del tamaño pupilar tras la estimulación entre los pacientes que mostraron dolor a través del movimiento frente a los que permanecieron inmóviles fue de $2,0\pm 1,2$ mm frente a $0,6\pm 0,7$ mm ($p<0,0001$)

En cuanto a los trabajos realizados en el ámbito del paciente crítico nombrar los realizados por los equipos de Lukaszewicz y Paulus. Lukaszewicz et al. (22), en su estudio realizado en una población profundamente sedada (RASS de -5) y donde se valoró la respuesta pupilar a través del estímulo luminoso en situaciones de dolor ($BPS\geq 4$)/ no dolor ($BPS<4$) durante la realización de la cura de la herida en

pacientes con celulitis, también obtuvo mayor variación del tamaño pupilar (mediana PLRA 13% vs. 34,5%) en aquellos pacientes que mostraron dolor ($BPS \geq 4$) durante el procedimiento ($p < 0,001$). Paulus et al. (21), no presentó valores de PDR por grupos según dolor pero si evidenció, puntuaciones mayores de PDR, en aquellos que presentaron analgesia insuficiente ($BPS \geq 4$) durante los estímulos de 10mA, 20mA y 40mA (valores de umbral de dolor de PDR de 1%, 5% y 13%, y ABC superiores a 0,70 respectivamente).

Sin embargo, no se ha podido contrastar con otros autores, la identificación de situaciones en las que se registraran respuestas pupilares elevadas en pacientes que no presentaran una respuesta conductual de dolor y viceversa. Tanto Paulus (21) como Sabourdin (131), evidenciaron PDR crecientes ante los estímulos de diferente intensidad pero no presentaron datos del análisis de la respuesta pupilar por grupos de dolor/ no dolor según escala en sus trabajos.

No obstante, siguiendo esta línea, se encontraron dos trabajos que si bien, eran muy diferentes entre sí, aportaban estudios que analizaban posibles factores que pudieran haber influido en la respuesta conductual de dolor y de la PDR en los pacientes. Así, Yumi Ito et al. (156), valoraron que factores como el género, el nivel de sedación medido a través de la escala RASS, y la gravedad del paciente según el puntaje de APACHE II, podrían ser factores que incidieran en las respuestas registradas a través de BPS, proponiendo, además, la necesidad de disponer de métodos de evaluación del dolor adaptados a la situación clínica de los pacientes. Li et al. (98), a su vez, pudieron evidenciar que mientras que las respuestas conductuales en pacientes con sedaciones profundas, en ocasiones, eran muy difíciles de obtener, las respuestas de excitación cortical y la respuesta pupilar, se mantenían durante la estimulación nociceptiva. Este artículo nos llevó a estimar que en este proyecto algunos de los pacientes, pese a mostrar un nivel de nocicepción elevado, su capacidad de emitir una respuesta conductual pudiera haberse visto comprometida por algún motivo.

Finalmente, y atendiendo a la clasificación de intensidad de dolor que permite la escala ESCID, se pudieron observar valores de PDR claramente superiores, en pacientes que mostraron puntuaciones en rango según escala ESCID de dolor moderado/grave e intenso ($PDR > 55\%$). Sin embargo, dado el bajo número de

pacientes que mostraron puntuaciones de ESCID \geq 4 puntos, y la ausencia de trabajos que comparan la respuesta pupilar y la escala ESCID, no se pudieron extraer conclusiones relevantes, punto que queda pendiente para nuevos estudios.

8.3. Análisis del rendimiento diagnóstico global de la PDR frente a la BPS

Las escalas BPS y ESCID son instrumentos que habían mostrado validez para detectar dolor en el paciente crítico, pero las escalas conductuales cuentan con una validez discriminativa menor en pacientes con niveles de sedación profunda y/o con limitaciones para emitir una respuesta conductual (11,45,50,54,59).

Atendiendo al objetivo principal de esta tesis, tras comprobar la presencia de variación del PDR ante el estímulo nociceptivo en nuestros pacientes y evidenciar grados de respuesta diferente en situaciones de dolor/no dolor según escala, se procedió al estudio del rendimiento diagnóstico de la dilatación pupilar a través de la videopupilometría por infrarrojos, como instrumento para detectar dolor. En este proyecto se trató de validar la pupilometría como instrumento que pudiera aportar mayor objetividad y rendimiento operativo que los recursos disponibles hasta el momento, con el fin de valorar su pertinencia como nueva herramienta para la optimización de la gestión del dolor en el paciente crítico sedado.

Dado el alto nivel de correlación entre las escalas conductuales estudiadas, se consideró pertinente centrar los análisis en la escala BPS (47). La escala BPS era una escala con unas características psicométricas muy favorables, avalada por las guías de práctica clínica y recomendaciones internacionales para el manejo del dolor (3,10,14,17,30,32,34,39,40,49,53,55-57). Además, se encontraba difundida a nivel mundial, era la escala utilizada por los autores que realizaron estudios previos a esta tesis entorno a la PDR y, sobretodo, era la escala con la que el equipo investigador contaba una mayor experiencia clínica en su implementación, ya que formaba parte del protocolo de analgesia y sedación de la unidad. Las mediciones del patrón de referencia, la BPS y las de la nueva herramienta, la pupilometría, se mantuvieron ciegas entre los evaluadores evitando así un sesgo potencial de revisión de los resultados.

El punto de corte discriminativo de dolor que mostró mayor rendimiento diagnóstico en nuestra población fue el de una PDR mayor o igual a 11,5%, valor que mostró una sensibilidad de 89,8% (78,2-95,6), una especificidad del 78,4% (70,6-84,5), y un ABC de 0,885. El resto de umbrales de dolor según PDR seleccionados, PDR de 7,5%, 5,5%, y 3,5%, presentaron niveles de sensibilidad elevados, y pese a mantener una capacidad predictiva de presencia de dolor en pacientes según PDR similar (valores de VPP próximos al 95%), la $PDR \geq 11,5\%$ presentó una especificidad más favorable. Por otro lado, el porcentaje de FP que presentó el valor de PDR de 11,5% fue menor respecto al resto de umbrales de dolor analizados, manteniéndose en valores del 21,6% (15,5-29,4), garantizando así una mejor capacidad para identificar a los pacientes con dolor susceptibles de tratamiento analgésico. Además, el umbral de PDR de 11,5% mostró una capacidad moderada para diagnosticar la presencia de dolor registrando unos cocientes de probabilidad positiva (CPP) y negativa (CPN) de 4,15 (2,9-5,8) y 0,13 (0,06-0,3) respectivamente, datos que apoyaron su posible utilidad diagnóstica tanto para detectar dolor como para descartar su presencia (157).

Atendiendo a los artículos publicados con anterioridad, podemos observar que autores como Aissou (92) en su estudio realizado en un grupo de pacientes despiertos durante el postoperatorio inmediato, y tras un estímulo estandarizado de presión a 2-3 cm del borde de la incisión quirúrgica, obtuvo un punto de corte de PDR de 23% para una respuesta verbal numérica mayor de 1 con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN superiores al 90%.

Lukaszewicz et al. (22), en una población de 37 pacientes quirúrgicos, con celulitis y profundamente sedados (RASS de -5), obtuvo un rendimiento diagnóstico de la respuesta pupilar al estímulo luminoso de un ABC de 0,938, una sensibilidad del 77% y una especificidad, VPP y VPN superiores al 90% para una variación del tamaño pupilar del 19%, en pacientes que presentaron puntuaciones de BPS superiores a tres puntos, durante la cura y desbridamiento de sus lesiones.

Por último, en un estudio publicado recientemente, realizado en una población de pacientes pediátricos en tratamiento con ketamina y profundamente sedados, antes de la cura de lesiones por quemadura, se trató de encontrar una PDR que se asociara con el movimiento, indicador de defensa ante una situación de dolor. En

él se pudo llegar a la conclusión, no sólo que existía una respuesta pupilar ante la ketamina, fármaco que había sido excluido en anteriores estudios por poder interferir en la PDR, si no que una variación del tamaño pupilar superior al 32% tras una estimulación nociceptiva continua calibrada entre 5mA y 60 mA podría ser asociada con la aparición de movimiento en el paciente durante la cura de las lesiones, obteniéndose un ABC de 0,758 y una sensibilidad y una especificidad de 0,65 y 0,77 respectivamente (131).

Los valores de rendimiento diagnóstico global del punto $PDR \geq 11,5\%$ registrados en nuestra muestra fueron comparables a los registrados en estudios anteriores, en cuanto a la capacidad demostrada para detectar tanto a los pacientes con dolor como a los que no lo presentaron. Sin embargo, la magnitud del punto indicador de presencia de dolor, y/o de analgesia insuficiente ante el estímulo doloroso obtenido fue inferior al presentado en el resto de estudios, ya que tanto las poblaciones como los niveles de sedación de los pacientes y las intensidades de los estímulos a los que fueron expuestos no fueron equiparables con la intensidad de dolor del AET y estimulaciones calibradas utilizadas en este proyecto.

En el caso de los puntos de PDR menores del 10% seleccionados durante el trabajo (PDR del 7,5%, 5,5%, y del 3,5% respectivamente), cabría la posibilidad de estimar que pudieran corresponderse con variaciones del tamaño pupilar secundarias al equilibrio fisiológico de los sistemas simpático y parasimpático y por tanto sin significancia clínica. Autores como Paulus (21) considera que dicha actividad fisiológica podría ser poco relevante en el paciente sedado, sin embargo, en su trabajo no excluye la posibilidad de que este fenómeno haya podido interferir en las variaciones pupilares que registró en una población profundamente sedada (RASS -5).

Los resultados de rendimiento diagnóstico obtenidos en este trabajo, nos llevaron a estimar que la PDR podría ser una herramienta previsiblemente adecuada para detectar presencia de dolor y/o nocicepción en el paciente crítico.

8.4. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre las escalas conductuales, BPS y ESCID, y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

8.4.1. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y ESCID para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

En este estudio se pudo observar que el grado de acuerdo entre ambas escalas para clasificar situaciones de dolor ($BPS \geq 4/ESCID \geq 1$) y no dolor ($BPS < 4/ESCID < 1$) fue muy alto, mostrando una concordancia con un índice Kappa de 0,931 ($p=0,0001$) (158).

Por otro lado, los grados de concordancia obtenidos entre las escalas, estudiados durante los estímulos de diferente intensidad, también presentaron índices Kappa superiores a 0,9 excepto en el caso del AET que fue de 0,81 donde en el caso de dos pacientes la clasificación de dolor/no dolor según las escalas BPS y ESCID presentó discrepancias en dos pacientes ($p < 0,001$).

No se encontraron estudios que estudiaran la concordancia entre las escalas BPS y ESCID.

8.4.2. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala BPS y PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

La concordancia global entre la escala BPS y PDR fue moderada, mostrando un índice de Kappa del 0,60 (158). La fiabilidad de la PDR frente a la BPS fue buena, el porcentaje de acuerdo total fue del 82,45%, sin embargo, éste presentó valores inferiores al 75% ante los estímulos de gran intensidad como el estímulo calibrado de 40mA y el AET.

El grado de desacuerdo mayor se dio en el grupo clasificado sin dolor según la escala BPS, llegando a alcanzar un porcentaje de desacuerdo en la clasificación de dolor según ambas herramientas en más de un 22% de los pacientes, de nuevo ante los estímulos de mayor intensidad. De esta manera se pudo observar que existía un grupo de pacientes que pese a no mostrar dolor según BPS sí mostraron un nivel de sensibilidad elevado según PDR ($PDR \leq 11,5\%$). Por otro lado, el

porcentaje de acuerdo fue superior al 93% en el grupo clasificado con dolor según escala.

No se encontraron trabajos previos desarrollados en esta línea, ni estudios que hubieran podido detectar la presencia de pacientes sin signos de dolor según BPS que pudieran estar sintiendo dolor en el momento de su valoración. No obstante, en un trabajo presentado por Li et al. (98), en pacientes profundamente sedados, pudieron observar la presencia de reactividad nociceptiva en pacientes que no podían mostrar actividad conductual. En el caso de nuestra muestra, en 8 pacientes de una muestra de 31 pacientes, la capacidad discriminativa de la escala BPS pudo verse comprometida, convirtiéndose así la pupilometría en una herramienta que pudiera presentar una capacidad mayor para detectar nocicepción en pacientes con una limitación potencial para mostrar cambios de comportamiento frente al dolor.

8.4.3. Evaluación del grado de acuerdo/concordancia entre la escala ESCID y la PDR para clasificar dolor/ no dolor ante los diferentes estímulos

La forma de clasificar situaciones de dolor según la escala ESCID y PDR también mostró un grado de concordancia moderado, presentando un índice Kappa próximo a 0,6 (158), obteniéndose un porcentaje de acuerdo total del 80%.

El grado de acuerdo de la PDR con la escala ESCID descendió en los estímulos de 40mA y AET, aumentado el grado de desacuerdo en el grupo clasificado sin dolor por escala ESCID, pero que sin embargo mostró una PDR superior al umbral de dolor de 11,5%, alcanzándose un porcentaje de desacuerdo en el 28% de las mediciones.

El grado de desacuerdo encontrado en el grupo de pacientes mostrado con dolor según escala ($ESCID \geq 1$) fue mínimo mostrando porcentajes de desacuerdo inferiores al 10%.

No se encontraron estudios que trabajaran de forma conjunta con la escala ESCID y PDR, por lo que nuestros resultados en relación al grado de acuerdo entre ambas herramientas no han podido ser contrastados con trabajos anteriores.

El estudio de grado de concordancia e identificación de mediciones que presentaron acuerdo y desacuerdo de forma global, y ante los diferentes estudios

entre las escalas y la pupilometría, confirmó la sospecha de la existencia de un grupo de pacientes de 8 personas que mostró desacuerdo $BPS < 4 / PDR \geq 11,5\%$, repitiéndose de manera similar en el grupo $ESCID < 1 / PDR \geq 11,5$, haciéndonos sospechar que la capacidad discriminativa de las escalas podría haberse visto condicionada por algún motivo en este grupo de pacientes.

8.5. Análisis del efecto de otros factores relacionados con el dolor sobre los instrumentos BPS y pupilometría

La detección de pacientes con respuesta nociceptiva alta por PDR y sin puntuación de presencia de dolor según escalas, nos llevó a considerar la necesidad de la realización de un análisis más profundo por grupos según niveles de sedación monitorizados a través del índice BIS, gravedad de la enfermedad que condicionó el ingreso del paciente en la unidad medido a través del APACHE II y la edad del paciente, factores considerados a nivel clínico como posibles condicionantes de la magnitud de la respuesta al dolor emitidas por el paciente crítico y que pudieran ser determinantes para el posterior estudio de pruebas diagnósticas, objetivo principal del proyecto.

8.5.1. Comportamiento de la respuesta de la BPS y PDR según BIS

No observamos asociación estadísticamente significativa entre el BIS y la BPS, aunque sí entre el BIS y las medianas del PDR, en concreto cuando se realizó el análisis de la magnitud de la respuesta de la PDR entre los pacientes profundamente sedados respecto a los que presentaron sedaciones más ligeras.

El número de mediciones que mostraron $BPS \geq 4$, fue mayor en el grupo de pacientes con un nivel de sedación más ligero según BIS ($BIS > 40$) pero no se objetivaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron dolor/ no dolor ($BPS \geq 4 / BPS < 4$) dentro de un mismo nivel de sedación entre los grupos $BIS \leq 40$ y $BIS > 40$ ($p=0,41$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la respuesta conductual en el análisis de las categorías de $BIS \leq 40$; $BIS 40-60$ y $BIS > 60$ ($p=0,667$).

El estudio de la respuesta pupilar, PDR, sin embargo, mostró diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas pupilares con $BIS \leq 40$ y $BIS > 40$

($p=0,020$), obteniéndose PDR menores en aquellos pacientes con niveles de sedación mayor ($BIS \leq 40$) (una PDR del 3% frente a una del 9%). En el análisis de la PDR en los grupos $BIS \leq 40$, BIS entre 40-60 y $BIS > 60$, se mantuvo la tendencia creciente en las medianas de PDR de cada grupo (3%, 9%, y 11%), pero no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre las PDR de los diferentes niveles de sedación según BIS ($p=0,063$).

Pese a las diferencias encontradas en la magnitud de la respuesta pupilar en los diferentes niveles de sedación, no se alcanzaron diferencias significativas entre los grupos dolor/no dolor según PDR ($p=0,081$). Sin embargo, se pudo observar que el porcentaje de pacientes registrado en el grupo $BIS > 40$ que mostraron $PDR \geq 11,5\%$ y el presentado por el grupo sin dolor según PDR en el grupo $BIS \leq 40$ fueron ligeramente superiores (91,8% frente a un 82,7% y 17,3% frente a 8,2%).

Si bien existían trabajos que detectaban respuestas conductuales menores y argumentaban menor fiabilidad de las escalas conductuales de dolor en pacientes sedados (11,45,50,54), no se encontraron estudios que mostraran un análisis de pacientes con y sin dolor en los diferentes grupos de sedación.

Sin embargo, y en la misma línea que nuestros resultados, Rouche et al. (140) en el estudio realizado en un grupo de pacientes críticos con puntuaciones de RASS entre -4 y -5, encontraron resultados similares en el análisis de la variación del tamaño pupilar (mm), en este caso a través del reflejo fotomotor, en los grupos $BIS \leq 40$ y $BIS > 40$ ($p < 0,0001$).

Como conclusión, según el análisis bivariante realizado, se estimó que el nivel de sedación, objetivado a través del BIS , pudiera haber sido un factor a tener en cuenta en la valoración de la respuesta pupilar frente a los estímulos según PDR, no así en la respuesta de dolor según BPS y umbral de dolor según PDR. Los pacientes más despiertos y con niveles más altos de BIS a priori podrían haber sido pacientes que percibieron de forma más consciente el dolor dando lugar a un mayor aumento en la respuesta pupilar. Unido a ello, los pacientes con niveles de sedación más bajos podrían ser pacientes en los que la gravedad que presentaran fuera menor y la necesidad de fármacos también, factores que pudieron hacer que la atenuación de los valores de la respuesta pupilar de los pacientes, fuera menor. En el caso de

los pacientes profundamente sedados, se contempló la posibilidad de que, pese a que las dosis necesarias descritas para inhibir el reflejo de dilatación secundario a opioides habían sido elevadas, dado su efecto miótico, éstos podrían haber influido en alguna medida en los valores de PDR (92,93,106,134).

Por otro lado, sin embargo, pese al efecto que podrían hacer los fármacos sedantes sobre la capacidad de emitir una respuesta conductual en los pacientes, el porcentaje de pacientes con dolor o sin dolor según BPS fue muy similar en ambos niveles de sedación según BIS. Esta situación, tal y como aportan Azevedo-Santos et al.(37) en su artículo publicado en el 2016, apoya la no relación e independencia entre los niveles de sedación, y el dolor en nuestros pacientes, evidenciando la necesidad de utilizar herramientas de valoración y protocolos de toma de decisiones diferentes para cada una de las situaciones a valorar.

8.5.2. Comportamiento de la respuesta de la BPS y PDR según edad

El factor edad, en nuestra muestra, no fue un factor que mostró diferencias en función de los grupos de dolor/dolor según escala BPS y PDR, ni en las medianas de éste presentadas en los grupos de edad.

Los porcentajes de pacientes que mostraron dolor según BPS en los grupos menor o mayor e igual a 65 años fue prácticamente la misma, el 49% de los mayores de 65 años presentó dolor frente al 51% de los menores de 65 años, no encontrándose diferencias entre los porcentajes de pacientes que mostraron dolor/no dolor entre los grupos ($p=0,884$). Respecto al porcentaje de pacientes que mostró $PDR > 11,5\%$ fue ligeramente superior en el grupo de pacientes más jóvenes, pero no se encontró diferencias estadísticas entre los grupos dolor/no dolor según edad ($p=0,215$). En el caso de la respuesta pupilar, los valores de PDR fueron del 9% en el grupo de pacientes más jóvenes y del 7% en los mayores de 65 años, pero sin alcanzar una asociación estadística entre ambas ($p=0,242$).

La edad del paciente, desde un punto de vista clínico podría ser un factor que podría influir en el nivel de percepción del dolor, en la respuesta conductual, y respuesta pupilar de éstos.

El ojo es un órgano que presenta cambios anatómicos a lo largo de la vida, que afectan a estructuras que forman parte de la visión y que afectan a su función. En lo que atañe a la pupila se ha observado una disminución gradual de su tamaño debido principalmente a una disminución en la función del músculo dilatador, desencadenando una mayor tendencia a la miosis. Los estudios habían mostrado un cambio significativo del tamaño pupilar a medida que avanzaba la edad, habiéndose estimado una reducción de 0,4 mm por década siendo ésta mayor a partir de los 60 años (106,159).

Por otro lado, respecto a la capacidad para emitir una respuesta conductual ante un estímulo, se estimó que tanto la disminución en la sensibilidad para percibir dolor como la debilidad muscular presente en pacientes ancianos, podrían hacer de la edad un factor que hubiera actuado como confusor durante el estudio. Arroyo et al. (13), ya en el año 2008 mostraron diferencias significativas entre las intensidades de dolor expresadas a través de la escala NRS por sus pacientes, llegando a detectar que los pacientes mayores de su muestra mostraban menor intensidad de dolor que los más jóvenes.

En este estudio, tanto la respuesta pupilar como la respuesta conductual se mantuvieron en ambos grupos analizados, y no se encontraron diferencias significativas en función de la edad para ninguna de las herramientas (BPS, PDR).

8.5.3. Comportamiento de la respuesta de la BPS y PDR según APACHE II

La gravedad del paciente, analizada a través de la escala APACHE II y categorizada en los grupos APACHE II \leq 20 y APACHE II $>$ 20, no mostró asociación con la respuesta de dolor /no dolor según la escala BPS, pero sí, en la respuesta de dolor según PDR y en las medianas de respuesta pupilar que presentaron éstos.

El análisis de la respuesta conductual según la escala BPS en los grupos de diferente gravedad según APACHE II, evidenció mayor porcentaje de pacientes con dolor (BPS \geq 4) en el grupo de pacientes APACHE II \leq 20 (un 57,8% frente a 42,2%), sin embargo, no se detectó diferencia significativa entre los grupos dolor/ no dolor según BPS ($p=0,149$).

Respecto al análisis de la PDR en los subgrupos, los pacientes que presentaron APACHE II ≤ 20 presentaron variaciones del tamaño pupilar mayores mostrando medianas del PDR del 11%, frente a las PDR del 6,5% en los pacientes con puntuaciones de APACHE II > 20 , detectándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,029$). La PDR presentó además diferencias significativas entre los grupos dolor/no dolor ($PDR < 11,5\%$ / $PDR \geq 11,5\%$) según APACHE II ($p=0,042$)

Si bien, el APACHE II fue una variable considerada relevante por los autores de los artículos revisados, esta fue empleada únicamente como parámetro para describir las características de la muestra estudiada en cada caso. Respecto a la asociación entre la BPS y la gravedad del paciente, sólo se encontró un artículo publicado en el año 2016, realizado por el equipo de Azevedo-Santos, en el que tampoco se obtuvo una correlación entre la escala BPS y APACHE II de los pacientes durante el aspirado endotraqueal (37).

En cuanto a la PDR, no se han podido encontrar trabajos que valoraran la posible asociación de este factor con una mayor o menor reactividad pupilar en pacientes críticos que nos ayudaran a la interpretación de los resultados, pero se estimó que la gravedad clínica, habitualmente asociada a mayor presencia de fármacos opiáceos, sedantes y drogas vasoactivas, podrían haber sido alguno de los factores que determinarían respuestas pupilares menores en los pacientes con mayor gravedad (91,93).

A modo de resumen, llegamos a la conclusión de que tanto el BIS como el APACHE II podrían haber influido en la magnitud de la PDR de nuestra muestra. Este hallazgo, precisó de pruebas estadísticas que analizaran la contribución conjunta de ambos factores en la respuesta pupilar y BPS, de tal forma que pudiéramos asegurar que la respuesta al dolor encontrada por ambas técnicas bajo las mismas condiciones no fuese debida/explicada a estos otros factores. Aunque en el estudio bivalente de estos factores encontramos la respuesta pupilar era diferente según el APACHE II y el BIS, tras ajustar por estos factores en el modelo de regresión logística de análisis multivariante, ninguna de ellas generó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,879$ en el caso del APACHE II y $p=0,846$ para el BIS), observando un efecto independiente de estos factores sobre la

pupilometría. La OR tanto del modelo ajustado como sin ajustar fue prácticamente la misma 1,094 (1,062-1,127) vs. 1,095 (1,062-1,130). Además, en el análisis multivariante realizado tomando la PDR como herramienta para valorar dolor una vez categorizada, con el punto de umbral de dolor de 11.5%, y ajustado por BIS y APACHE, se pudo observar que aquellos pacientes que mostraron valores de PDR en rango de dolor, presentaban una probabilidad de presentar dolor 31,86 veces mayor frente a aquellos que presentaran modificaciones de PDR menores de 11,5% ($p < 0,0001$).

Así se pudo concluir que ninguno de los factores analizados, BIS y APACHE II, modificaban la respuesta al dolor de la PDR, pero que, sin embargo, el incremento de un 1% en la variación del tamaño pupilar podría suponer un incremento del 9% en la posibilidad de sentir dolor en el paciente y que aquellos pacientes que mostraran valores de PDR superiores a 11,5% presentaban un riesgo 32 veces superior de sentir dolor frente a los que no lo presentaran.

8.6. Identificación del estímulo eléctrico de menor intensidad con mejores propiedades diagnósticas para predecir la necesidad de pre-analgésia frente a las estimulaciones

Si bien, la valoración del dolor en un paciente no comunicativo en reposo continuaba siendo un reto, determinar la necesidad de analgesia previa en nuestros pacientes ante cualquier tipo de estímulo nociceptivo, era una realidad clínica aún sin resolver. Las escalas conductuales permitían detectar cambios secundarios a una manipulación potencialmente dolorosa, pero no permitían predecir la posible presencia de éste, de forma previa a las intervenciones.

Este aspecto era considerado de gran relevancia clínica para la gestión de analgésicos óptima e individualizada en los pacientes de nuestro ámbito por lo que, otro de los objetivos principales del proyecto fue encontrar un estímulo mínimo a realizar al paciente, que nos permitiera detectar de forma precisa a los pacientes que pudieran necesitar analgesia frente a las intervenciones, permitiendo así un abordaje analgésico previo a la realización de intervenciones potencialmente dolorosas en nuestros pacientes. A fecha de esta tesis, no existía un instrumento u

indicador que nos ayudara a conocer la necesidad de analgesia en el paciente crítico.

Es así como tras identificar el valor del umbral según PDR con mejor sensibilidad y especificidad para detectar dolor ante cada intensidad calibrada, se procedió al estudio del rendimiento de pruebas diagnósticas para cada uno de los estímulos eléctricos. Se seleccionó en cada caso el punto de corte con mayor sensibilidad, especificidad y AUC. Los puntos de corte fueron ligeramente superiores a medida que aumentó la intensidad del estímulo registrándose un umbral de PDR de 11,5% para el estímulo de 20mA, y de un 15% y un 15,5% para las estimulaciones de 30mA y 40mA respectivamente. Todos ellos mantuvieron una ABC por encima de 0,70, llegándose a alcanzar un valor de 0,85% (IC95% 0,7-1) en el caso del umbral de PDR de 11,5% tras la estimulación de 20mA. Sin embargo, la sensibilidad de los puntos de corte elegidos disminuyó claramente según aumentó la intensidad del estímulo, y la especificidad de todos ellos fue oscilante manteniéndose entre un 60,0% y un 90,5%, situación que se dio de igual manera en los valores del VPP, VPN, FP, y FN. Los VPP de todas las herramientas fue elevado (60–75%) excepto en el caso de los 20mA dada la baja prevalencia de dolor que se dio ante esta estimulación, situación que se repitió de forma inversa para el VPN del PDR presentado en esta intensidad. Sin embargo, el número de FN aumentó de forma importante ante los estímulos de 30mA y 40mA. Ante esta situación y basados en los hallazgos obtenidos tras el análisis de las PDR registrados en los grupos dolor (BPS \geq 4)/ no dolor (BPS $<$ 4) ante los diferentes estímulos, donde se detectaron pacientes con PDR elevados que no presentaron signos conductuales de dolor, se volvió a estimar la posibilidad de que los pacientes no hubieran sido bien clasificados por la escala BPS, en especial ante los estímulos de 30mA, 40mA y AET.

Atendiendo a los resultados de nuestra muestra, el estímulo de 20mA fue la prueba que mejor sensibilidad y especificidad presentó con una exactitud del 77,4 (60,2-88,6) y un índice de Youden de 0,8. El estímulo de 20mA fue bien tolerado (BPS $<$ 4) prácticamente por la totalidad de los pacientes estudiados, y registró un buen rendimiento diagnóstico, presentando un ABC de 0,853 (0,7-1,0).

El siguiente punto de corte que se valoró fue el de un PDR del 15%, punto de corte obtenido tras la estimulación de 30mA. Pese a que las propiedades diagnósticas que presentó fueron más débiles en cuanto a los valores de sensibilidad y especificidad se refiere, mostró una exactitud del 80,6 (63,7-90,8), unos valores de VPP del 75,0% (40,9-92,9), un 9,5% (2,7-28,9) de FP y un CPP del 6,3 (1,5-25,8), ligeramente superiores a los obtenidos ante el estímulo de 20mA. Sin embargo, esta intensidad presentó un aumento en la puntuación de la escala BPS ($BPS \geq 4$), en un 32% de los pacientes de la muestra.

Ante esta situación, nos remitimos de nuevo a la bibliografía, y pudimos observar que Paulus et al.(21) en una población de pacientes de cuidados intensivos profundamente sedados obtuvieron puntos de corte de PDR indicativos de analgesia insuficiente ante el AET, del 1%, 5%, y 13% tras la estimulación calibrada de 10mA, 20mA y 40mA, con una sensibilidad - especificidad del 69%-67%, 85%-74% y del 85%-78% respectivamente y con un área bajo la curva (ABC) de 0,70, 0,78 y 0,85 para cada uno de ellos. Atendiendo a los resultados y a la premisa ética de que la estimulación debía ser bien tolerada por los pacientes, es decir que el estímulo no generara dolor en el paciente ($BPS < 4$), el autor concluyó que una $PDR \geq 5\%$ tras la estimulación nociceptiva calibrada de 20mA, era una variación de tamaño pupilar que podría predecir la necesidad de analgesia previa al AET. Paulus et al. (21), obtuvieron unos VPP y VPN crecientes a medida que se aumentó el estímulo emitido manteniéndose por encima del 60% en el caso de los estímulos de 20mA y 40mA, muy próximos a los obtenidos en nuestra muestra en los estímulos de 30mA y 40mA donde la prevalencia de dolor fue más elevada.

Por otro lado, un 68% de los pacientes del estudio de Paulus mostró dolor ante el AET, cifra ligeramente inferior a la obtenida en la muestra de este proyecto, probablemente de nuevo por la diferencia entre los niveles de analgosedación de ambos estudios y una posible menor respuesta conductual derivada del estado de sedación profunda (RASS -5) en la que se encontraban los pacientes.

En cuanto a los puntos de corte de umbrales de dolor de PDR respecto a la escala BPS obtenidos por el equipo de Paulus (21), habiendo utilizado estímulos nociceptivos calibrados y no calibrados similares a los utilizados en este proyecto, fueron inferiores a los obtenidos en este proyecto. En el caso de nuestra serie los

pacientes presentaron unos niveles de sedación según RASS menores, fueron pacientes más despiertos probablemente con mayor conciencia de presencia de dolor, situación que pudo generar una mayor variabilidad individual y valores de PDR más elevados. Por otro lado, las dosis utilizadas en los pacientes del estudio de Paulus et al. (21), tanto de midazolán, como de propofol y fentanilo fueron muy superiores a las que presentaron los pacientes de este proyecto, situación que pudo influir en la respuesta pupilar que registraron en el estudio.

En el trabajo presentado por Sabourdin et al. (131), estudio realizado con diferentes intensidades de estimulación calibrada, sin embargo, no se pudo identificar un estímulo mínimo necesario para identificar movimiento ya que las estimulaciones aplicadas fueron administradas de manera creciente y consecutiva, con un intervalo de 5 segundos. Aun y así, y de manera coincidente con los datos recogidos en este proyecto, dicha variación conductual se dio ante estimulaciones superiores a 20mA, punto a partir del cual el número de niños que presentó dolor aumentó de forma significativa. Es decir, tal y como ya habían identificado Paulus y Sabourdin, intensidades superiores a 30mA aumentaban de forma significativa el número de pacientes que presentaban dolor (21,131).

De acuerdo a la bibliografía y a la adecuada tolerancia del estímulo de 20mA por parte de los pacientes, se estimó, que un PDR mayor o igual a 11,5% obtenido tras el estímulo de 20mA podría ser un signo clínico predictivo de necesidad de analgesia frente a intervenciones potencialmente dolorosas en nuestra población

8.7. Análisis de las variaciones de los Indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS frente a los diferentes estímulos

Durante el proyecto se consideró relevante la reevaluación de otro tipo de instrumentos para la detección de forma indirecta de la aparición de dolor, como eran los cambios en los indicadores fisiológicos y las modificaciones que se pudieran producir en el nivel de sedación del paciente secundarias al dolor. Pese a la evidencia de bajo rendimiento demostrada a través de los artículos publicados a lo largo de los años, y la recomendación de uso limitado que señalan las guías de buena praxis publicadas por diferentes instituciones internacionales (10,11,14,30,32,39), la valoración de los cambios en dichos parámetros

continuaban vigentes en la práctica clínica habitual como método para valorar la presencia de dolor.

8.7.1. Descripción de las variaciones de los indicadores fisiológicos frente a los estímulos

Las variaciones de los parámetros fisiológicos observadas en nuestra muestra frente a los estímulos realizados, presentaron cambios mínimos, presentando una mediana global de todos los indicadores próxima a 0. Los indicadores que presentaron mayores cambios ante los estímulos fueron la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y la media (TAM), presentando variaciones inferiores a un 2,5%, variaciones sin relevancia clínica, incluso ante los estímulos de 40mA y AET. En cuanto a la FR apenas varió en nuestra serie y no se observaron cambios en la SATO2.

Los artículos publicados en el ámbito del paciente crítico, realizados en pacientes de diferentes niveles de conciencia y ante el procedimiento de aspirado de secreciones endotraqueales y/o movilización, evidenciaron cambios en las constantes fisiológicas (FC, TAM y FR) frente a los estímulos, en ocasiones mostrando diferencias significativas entre los valores previos y posteriores al procedimiento, o entre el estímulo potencialmente doloroso frente al no doloroso, pero con respuestas muy variables entre ellos.

Dentro los artículos publicados en el ámbito del paciente crítico, en pacientes sedados, pudimos observar que Payen en el año 2001 (45), por ejemplo, en su trabajo realizado en un grupo de pacientes sedoanalgesiados con una escasa respuesta a estímulos observaron incrementos estadísticamente significativos tanto en la TAM como en la FC al comparar el procedimiento nociceptivo (AET y movilización) con un no nociceptivo (cambio apósito catéter venoso).

En el año 2005, en el estudio de Aïssaoui (50) realizado en una muestra de pacientes con un nivel de sedación leve, moderado y un APACHE II de $17,8 \pm 7,8$, también encontraron diferencias significativas durante los procedimientos del AET y la canalización venosa, alcanzando variaciones del 10,7% en la FC ($p < 0,0001$) y un ascenso del 2,6% sobre el basal de la TAM.

Li et al. (98) también, en el año 2009, siguiendo la misma línea de los resultados en estudios anteriores, también pudieron evidenciar cambios en la FC, mostrando un incremento del 5% durante los procedimientos nociceptivos en un grupo de pacientes profundamente sedados y sin capacidad de respuesta conductual.

Paulus et al. (21) en el año 2011, en una muestra de pacientes críticos profundamente sedados y tras la realización de un AET registró variaciones estadísticamente significativas entre las mediciones previas y posteriores al procedimiento, presentando variaciones medias próximas al 9% en la FC y TA, y variaciones mínimas en la FR.

Dentro del grupo de estudios realizados en pacientes en los que se incluyeron pacientes tanto conscientes como inconscientes, tanto intubados como una vez extubados, también se encontraron cambios en los indicadores (TAM, FC, FR, SATO2), con diferencias significativas entre los momentos previos y tras la realización de estímulos nociceptivos (AET y/o movilización) (29,78) pero, pese a que las respuestas conductuales fueran mayores en el grupo de pacientes despiertos, en el caso de los indicadores fisiológicos los cambios encontrados fueron muy similares en ambos grupos (54,74).

Sin embargo, también se han podido encontrar trabajos en los que las variaciones de los parámetros hemodinámicos no han sido tan favorables para identificar dolor e identificar cambios frente a estímulos nociceptivos.

Así por ejemplo, en el año 2006, Young (51) en su trabajo realizado en pacientes profundamente sedados con respuesta únicamente al estímulo táctil, pese a registrar incrementos en la respuesta conductual al dolor durante el procedimiento nociceptivo, registró aumentos en la FC y la TA tanto ante el procedimiento doloroso de cambio postural, como ante el no doloroso (lavado ocular). Gélinas (97) también, en un estudio realizado en el año 2011, dirigido a explorar la validez del índice bispectral y ante los mismos estímulos de movilización y AET, las medianas de las constantes hemodinámicas (FC, TAM) se mantuvieron muy estables durante los procedimientos. Asimismo, en un estudio realizado por Jeitziner et al. (153), en el que analizó los cambios de los indicadores fisiológicos de los pacientes en diferentes situaciones de nivel de sedación y analgesia frente al AET, encontró

cambios mínimos en la TAS y la TAD, manteniéndose sin embargo prácticamente sin cambios en el caso de la FR, SATO2 y la FC.

En cuanto a los resultados recogidos en estudios recientes realizados dentro de las unidades nuestro ámbito, se vuelven a confirmar variaciones en los indicadores fisiológicos, pero sin relevancia clínica (cambios superiores al 10%) para la detección del dolor en el paciente que no se puede comunicar.

Así, en el caso de los estudios publicados por Latorre et al. (47,59) los cambios observados (TAS, TAD, FC y FR,) fueron muy similares en los dos procedimientos realizados (cambio postural y aspirado de secreciones) y las variaciones fueron pequeñas presentando cambios durante la realización del procedimiento inferiores al 10%. Robleda et al. (23), sin embargo, en el trabajo realizado en una UCI de Barcelona, los indicadores fisiológicos (TAS, TAM, FC y FR) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los valores previos y durante las intervenciones, pero sin alcanzar variaciones de relevancia clínica.

En resumen, las variaciones de las medianas de los indicadores fisiológicos obtenidos en nuestra serie fueron próximas a 0 y, al igual que en los estudios revisados, presentaron oscilaciones durante los estímulos, pero sin registrar cambios de relevancia clínica (variaciones superiores al 10%). En el caso de la variación de la FR, y a diferencia de los estudios revisados tampoco se observaron cambios, ni desadaptaciones en la ventilación mecánica. En relación a la estabilidad respiratoria que presentaron los pacientes, pese a ser un parámetro que ha presentado variaciones en especial en grupos de pacientes con niveles de sedación menor, tampoco pudimos objetivar cambios en la saturación de oxígeno, incluso después del aspirado de secreciones. Los resultados de nuestra muestra no nos permitieron identificar modificaciones relevantes durante las intervenciones, ni ante los estímulos de diferente intensidad, resultado acorde con las conclusiones publicadas en las recomendaciones internacionales de manejo del dolor en cuanto a la baja especificidad de los cambios de los parámetros fisiológicos como herramienta para identificar la aparición de dolor.

8.7.2. Descripción de las variaciones del BIS, EMG y RASS frente a los estímulos

Respecto a los cambios registrados en el nivel de sedación, valorados a través del BIS y el EMG en nuestros pacientes, fueron superiores a las obtenidas en los indicadores fisiológicos principalmente en el caso del BIS, el cual presentó una mediana global de 1,72% (-2,00-9,52). Las variaciones presentadas ante los estímulos de baja intensidad (ND, 10mA, 20mA) fueron oscilantes (variaciones entre el 3,40% y 1,21%) y no mostraron relación respecto a la intensidad de éste ni a la presencia de dolor en los pacientes. En el caso de las estimulaciones de 40mA y AET las variaciones fueron mayores llegando a alcanzar una mediana de 4,10 (0-15) en el caso del BIS y de 11,11% (0-42,85) en el caso del EMG, frente al AET. El RASS, no mostró variación durante las estimulaciones.

Sin embargo, estudios anteriores vuelven a mostrar variaciones superiores a las registradas en nuestra muestra.

Así, Gélinas et al. (97), en una UCI polivalente con pacientes con una puntuación de 2-3 en la escala de sedación-agitación (SAS) (160) (pacientes sedados), y ante las intervenciones de cambio postural y AET, obtuvieron variaciones de medianas de BIS superiores al 20% y medianas del EMG del 10%, mientras que el resto de los indicadores permanecieron estables.

Li et al. (98), en una muestra de pacientes en la que un 70% de ellos presentaban un RASS de -4 -5 también obtuvieron variaciones del 10% en el BIS, durante las estimulaciones nociceptivas.

Arbour et al. (96) en el año 2015, obtuvo variaciones significativas del BIS superiores al 4,93% durante el cambio postural en una muestra de pacientes con traumatismo craneal severo, en las que un 40% de ellos carecía de fármacos analgésicos ni sedantes.

Robleda et al. (23) obtuvieron variaciones significativas de BIS superiores al 13% en un 72% de los pacientes de la muestra durante los procedimientos de aspiración endotraqueal y la movilización con giro. Los pacientes de la muestra contaron con

una mediana de BIS de 60 (50-72) y un 47% de ellos mostraron niveles de conciencia superiores a un RASS de -2.

En un trabajo realizado en el año 2016 por Faritous et al. (99) en una muestra de 70 pacientes, con un nivel de sedación según la escala SAS entre 2-3 (160) y durante el postquirúrgico de cirugía cardíaca con esternotomía, registraron incrementos significativos del BIS durante el AET y el cambio postural (basal de $63,48 \pm 12,17$ vs $84,94 \pm 10,52$ durante la intervención, $p = 0,0001$).

Pese a los diferentes trabajos existentes en los que se evidencian variaciones significativas del BIS frente al dolor, Coleman et al. (161), en su artículo de revisión publicado en el año 2015, en el que incluyó estudios realizados tanto en el ámbito quirúrgico como en unidades de pacientes críticos, concluyó que la evidencia científica disponible en torno a este indicador de actividad cortical ante los estímulos dolorosos no fue suficiente para considerar al BIS como una herramienta con suficiente especificidad frente al dolor.

Los cambios en los valores de BIS observados a través de la bibliografía en pacientes con diferentes situaciones clínicas y niveles de sedación, y los registrados durante este proyecto, sugieren incrementos en la actividad cerebral del paciente, en relación probablemente con cambios en el estado de confort, en los que el dolor, podría haber sido uno de los principales factores desencadenantes. Sin embargo, el monitor BIS es una herramienta diseñada para valorar el grado de sedación producida por hipnosis, que podría ayudar en la detección de situaciones que generan disconfort y a su vez cambios de nivel de sedación en el paciente, pero sin poder concretar a día de hoy que exista una relación clara de dichos cambios con la presencia de dolor. Por otro lado, no se ha podido contrastar con otros estudios la presencia de cambios de BIS ante estímulos no dolorosos como es nuestro caso. Este hallazgo nos lleva a apoyar que el indicador BIS en esos pacientes no se habría comportado como un indicador de dolor, sino que pudiera estar mostrando cambios de actividad cerebral secundarios a cualquier otro factor que pudiera haber generado un aumento de actividad en el EEG del paciente.

No obstante, incluso ante estímulos de intensidad elevada como es el AET, donde los cambios registrados en el BIS fueron elevados y en los que la incidencia de

dolor fue muy alta en los pacientes, el uso del BIS como indicador indirecto de dolor se debe realizar con precaución. Las mediciones del BIS pueden verse artefactadas, incluso sobre estimadas, en el caso de que el paciente moviera la cabeza, frunza el ceño, o abriera los ojos, situaciones que aumentan el valor el EMG y de forma secundaria el BIS, por lo que su interpretación y análisis en pacientes con niveles de sedación más superficiales y/o no relajados podría ser controvertida.

En el caso del EMG, se encontró un único trabajo que analizó los cambios tanto del BIS como del electromiograma frontal en presencia de dolor en el paciente crítico sedado, en este caso valorada a través de la escala CPOT durante el AET y el cambio postural. Los autores pudieron observar mayores cambios frente al dolor en los parámetros BIS y EMG, que en los parámetros fisiológicos de TAM y FC, identificando aumentos de un 10% del EMG durante los procedimientos, resultados análogos a los registrados en nuestra serie (97). Tal y como pudimos evidenciar, el aumento del EMG podría ser un valor que identificara cambios a nivel facial ante la presencia de dolor, que ayudara en la gestión y monitorización del dolor en el paciente crítico, analizado de forma conjunta con la presencia de otros signos que pudieran estar indicando la aparición de dolor.

Respecto al valor discriminativo de la escala RASS frente al dolor, los resultados obtenidos son acordes a los esperados. En nuestra serie la variación de las medianas de RASS anteriores y posteriores a los estímulos no mostraron cambios, incluso ante los estímulos de mayor intensidad.

Paulus et al. (21), estimó importante la utilización de la escala RASS como herramienta para validar sus resultados analizados a su vez con la escala BPS, considerando, al igual que en nuestro proyecto, que el aumento de la inquietud en el paciente en ocasiones podría ser el primer signo de discomfort secundario a la presencia de dolor en los pacientes y por ello un buen indicador de presencia de dolor en el paciente sedado, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa entre el RASS basal medio anterior al AET y el posterior a la intervención.

Sin embargo autores como Payen (45), y Azevedo-Santos (37), no encontraron cambios en el nivel de sedación de los pacientes según escala cuando sometieron a los pacientes ante estímulos dolorosos y no dolorosos.

La escala RASS es una escala eficaz para valorar niveles de sedación superficial, pero que pudiera presentar limitaciones a la hora de valorar pacientes con niveles de sedación más profundos y, en especial, en pacientes con capacidad de respuesta motora disminuida como pudo haber ocurrido en alguno de nuestros pacientes. Pese a ser una herramienta validada para valorar sedación, la presencia de dolor se esperaba que hubiera podido generar cambios en el nivel de sedación, sin embargo, en este trabajo no demostró ser una herramienta eficaz para la detección indirecta del dolor en los pacientes estudiados.

8.7.3. Comparación del comportamiento de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS, como herramientas para evaluar/ detectar dolor ante los diferentes estímulos

8.7.3.1. Comportamiento de los indicadores fisiológicos como herramientas para evaluar dolor

Tras el análisis global de las variaciones de los parámetros fisiológicos registradas en los grupos $BPS < 4$ y $BPS \geq 4$ se observó que las medianas de las variaciones registradas en ambos grupos fueron próximas a 0. Además, la variación de las medianas fue ligeramente mayor en los pacientes con BPS mayor o igual a 4, pero se mostraron oscilantes en ambos grupos. Los parámetros que mostraron mayores cambios a nivel global fueron la TAS y la TAM, llegando a alcanzar una variación de las medianas de 1,23% (0-5,3) y de 0,9% (-1,3-4,1) en el grupo de pacientes que mostró dolor, pero sin llegar a presentar modificaciones de relevancia clínica (variaciones superiores al 10%) en ninguna de ellas. Los indicadores mostraron mayores cambios ante los estímulos de mayor intensidad tanto en el grupo de pacientes que mostró dolor como en el de sin dolor, registrando valores de las medianas máximos de 4,47% en el caso de la TAD ante el estímulo de 40mA, y de 2,4% en la TAM frente al AET en el grupo $BPS < 4$ y de 3,09% en la TAS frente al estímulo el AET en el grupo $BPS \geq 4$.

En el caso de Lukaszewicz et al. (22) en el año 2015, estudiaron las modificaciones que se produjeron en las constantes hemodinámicas y respuesta pupilar durante el desbridamiento quirúrgico de lesiones por necrosis en una muestra de pacientes críticos, y observaron diferencias estadísticas entre los pacientes que mostraron dolor ($BPS \geq 4$) y los que no lo mostraron, presentando variaciones superiores al 17% en el caso de la FC ($p = 0,014$).

Gélinas y Arbour (74) a su vez, encontraron variaciones superiores de FC, FR y TAM en el grupo de pacientes que expresaron dolor pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con dolor y sin dolor durante la exposición al estímulo nociceptivo.

Arbour et al. (78), evidenciaron que los indicadores fisiológicos mostraron mayores cambios en los pacientes que presentaron dolor, pero en este caso se mostraron de forma diferente según si continuaban en VM o no. En el grupo de pacientes conscientes y en VM, tanto la TAM, como la FC y la FR fueron mayores en el grupo con dolor. En el caso de los pacientes sin VM fue la FC y la SAT02 las que mostraron mayores cambios frente a la presencia de dolor.

En nuestra serie los cambios encontrados fueron mínimos no encontrándose modificaciones de relevancia clínica en ninguno de los grupos. Cuando se valoraron nuestros resultados frente a los obtenidos por otros estudios, observamos que las características de los pacientes de las muestras frente al riesgo de sentir dolor difería de manera importante con nuestra serie. Arbour trabajó con pacientes postquirúrgicos, en tres fases del destete a la VM, situaciones ambas que pudieron aumentar el riesgo de percibir mayor dolor y en consecuencia una mayor respuesta de origen simpático al estímulo. La presencia de pacientes conscientes en la serie de Gélinas y Arbour nos llevó a estimar que, la menor influencia de fármacos, y factores como la ansiedad y estrés pudieron condicionar mayores cambios sobre los indicadores fisiológicas. En el trabajo de Lukaszewicz, los pacientes se mantuvieron con unos niveles de RASS de -5 puntos, pero la intensidad del estímulo empleado en los pacientes no fue comparable a los empleados durante este proyecto. En el caso de esta tesis, basándonos únicamente en los resultados que se obtuvieron, no pudimos evidenciar una potencial capacidad discriminativa de los indicadores fisiológicos frente al dolor en los pacientes que se estudiaron.

8.7.3.2. Comportamiento del BIS, EMG y RASS como herramientas para evaluar dolor

Las variaciones registradas en los grupos $BPS < 4$ y $BPS \geq 4$, tanto en el BIS como en el EMG, fueron mayores en el grupo dolor frente al no dolor, mostrando, sin embargo, cambios y oscilaciones en ambos grupos, sin encontrar relación con la característica ni intensidad del estímulo.

En el caso del BIS y el EMG del grupo $BPS < 4$, las medianas presentaron variaciones globales de 1,70% (-2,33-7,81) y 0 (0-5,06) respectivamente. El BIS en el grupo $BPS < 4$ mostró variaciones con unas medianas entre 1,21% y 3,40% en el caso de las estimulaciones ND, 10mA y 20mA, variaciones probablemente no relacionadas con el estímulo doloroso, y posteriormente, mostró variaciones crecientes a medida que las estimulaciones avanzaron en intensidad, llegando a alcanzar valores de 3,89% en el caso del AET. El EMG sin embargo mostró cambios únicamente ante el estímulo de 40mA y AET, mostrando medianas de 3,33% y 5,55% respectivamente.

En el caso de los pacientes del grupo $BPS \geq 4$, el BIS y el EMG global del grupo presentaron una mediana de 2,08% (-0,56-14,63) y 2,26% (0,00-40,47) respectivamente. Sin embargo, ambos parámetros mostraron oscilaciones de medianas entre 1,14% y 4,35% en el caso del BIS, y entre 0 y 15,09% en el EMG durante las estimulaciones. Al igual que lo observado en el resto de indicadores, las mayores variaciones se dieron frente al AET registrándose cambios de la mediana de la variación de un 4,35 por ciento en el caso del BIS y cambios de relevancia clínica (>10%) únicamente en el caso del EMG. No se obtuvo variación alguna de la mediana de las variaciones de la escala RASS ante ninguno de los estímulos en ninguno de los dos grupos.

La evaluación del dolor en UCI a través del estudio de la variación del BIS frente a estímulos nociceptivos y en presencia de dolor o no dolor en el paciente había sido estudiada en menor medida que en el ámbito quirúrgico. El BIS era un parámetro que había demostrado variaciones importantes en presencia de estímulos dolorosos, pero estos incrementos se mostraron fácilmente modificables en presencia de fármacos sedantes, mostrando una capacidad discriminativa entre

diferentes intensidades de dolor y la sedación profunda muy débil en el paciente quirúrgico (161). En el momento de diseño de este trabajo se desconocía su especificidad para la valoración del dolor del paciente crítico.

Li et al. (98), habían detectado cambios en el BIS que fueron congruentes con el dolor en aquellos pacientes que mostraron capacidad para autoinformar de la presencia de éste.

Arbour et al. (96) pudieron identificar, una fuerza de relación fuerte ($r_s = 0,986$; $p \leq 0,001$) entre las variaciones del BIS y los signos de dolor, identificados como cambios en el tono muscular observados en un grupo de pacientes con traumatismo cerebral, no analgesiados.

Recientemente a nivel estatal, Robleda et al. (23), pudieron objetivar que aquellos pacientes que recibieron analgesia preventiva antes de la intervención (movilización y AET) presentaron diferencias significativas de dolor y variaciones estadísticamente menores del BIS frente a los que no la obtuvieron (5% vs 16%).

Sin embargo, la muestra de pacientes utilizada en anteriores trabajos, y las características del grupo de pacientes que participaron en este proyecto dificultaron la posibilidad de poder comparar los resultados entre sí. Los pacientes que participaron en la muestra de estos autores diferían tanto en el nivel de sedación como en el de sedación respecto a nuestros pacientes, situación que condicionó la variación del BIS frente a los estímulos y la presencia de dolor. En el caso del trabajo presentado por Robleda et al. (23) presentaron niveles menores de sedación según RASS, un 61% de los pacientes presentaron dolor en situación basal y la mediana de la BPS durante las intervenciones fue superior ($BPS < 6$). También la distribución de pauta de analgesia difirió de forma clara frente a la que presentaron nuestros pacientes, en la que todos ellos dispusieron de una perfusión continua de fármacos opiáceos y su situación basal frente al dolor fue de un valor de 3 en la escala BPS.

En relación a la variación del RASS en pacientes con dolor frente a no dolor y/o analgesia preventiva ante el AET, nuestros resultados fueron en la misma línea que las conclusiones a las que llegó el equipo de Jeitziner (153) en un trabajo publicado en el año 2012. Nuestra serie no presentó modificación alguna ante los estímulos

incluso en aquellos pacientes que mostraron $BPS \geq 4$. El RASS es una herramienta que evalúa nivel de sedación, tal y como pudo evidenciar Jeitziner en una muestra de pacientes críticos con una media de RASS basal de -1,8. Este estudio comparó los cambios tanto de parámetros fisiológicos, RASS como de los cambios conductuales que se produjeron en los pacientes con pauta de sedación, cuando se les retiró la sedación y cuando se les administró analgesia previa al AET, pudiendo concluir que las fluctuaciones del RASS fueron dependientes del nivel de sedación secundario a fármacos sedantes, no encontrando cambios una vez que los pacientes fueron preanalgesiados frente al estímulo. Pese a que la presencia de dolor en su serie no fue medida con una escala validada, sino que con unos cambios conductuales muy similares a los que recogen las escalas de medición indirecta de dolor, asoció la variación en la escala RASS con cambios en los niveles de agitación y no con dolor.

8.7.4. Análisis del grado de acuerdo entre las variaciones de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS con la escala BPS y PDR para clasificar dolor/no dolor ante los diferentes estímulos

8.7.4.1. Análisis del grado de acuerdo entre las variaciones de relevancia clínica de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS y la escala BPS

Respecto al grado de acuerdo global de los indicadores indirectos de dolor con la escala BPS, éste fue de un nivel muy débil manteniéndose en valores de Kappa entre 0,135 y 0,173, incluso en el EMG donde se registró una k próxima a 0,2 (158). Se encontró un grado de acuerdo total entre el 66 y 75% en todos los parámetros, pero éste descendió a medida que aumentó la intensidad del estímulo y el número de pacientes que fueron detectados con dolor según la escala BPS. El grado de desacuerdo mayor se dio principalmente entre las variaciones de los indicadores fisiológicos inferiores al 10% (no dolor) y los pacientes clasificados en el grupo $BPS \geq 4$ (dolor), alcanzando un porcentaje de desacuerdo a nivel global superior al 20%.

En el análisis realizado por estímulos en los grupos dolor/ no dolor según BPS el desacuerdo encontrado fue mayor. El porcentaje de pacientes clasificados de

manera desigual en el grupo dolor ($BPS \geq 4$), fue creciendo desde el 6,5% registrado ante el estímulo de 20mA hasta alcanzar un 58,1% en el caso del AET. El grado de desacuerdo en el grupo de no dolor se mantuvo constante en valores inferiores al 10%, en todos los indicadores fisiológicos. En el caso del BIS y el EMG, el porcentaje de desacuerdo total en el grupo dolor ($BPS \geq 4$) fue menor en el caso del BIS y el EMG (15%), y el incremento de desacuerdo en el grupo que presentó dolor ($BPS \geq 4$) fue más paulatino que en los indicadores fisiológicos (6,5%-45%). Sin embargo, se encontraron diferencias mayores en el grupo de pacientes que no mostraron dolor ($BPS < 4$), pero sí variaciones del BIS y EMG superiores al 10%, en concreto ante los estímulos de menor intensidad, ND y 10mA, donde el grado de desacuerdo alcanzó valores entre un 15 y un 30%.

Los trabajos revisados mostraron resultados muy similares a los de nuestra serie.

Así, Aïssaoui et al. (50) en el año 2005, en un estudio realizado en pacientes críticos con un Ramsay de $3,9 \pm 1,6$ y en ventilación mecánica tampoco encontró una correlación entre los indicadores y la escala conductual BPS.

Gélinas y Johnston (54), encontraron diferencias importantes en los indicadores fisiológicos (TAM, FC y FR), durante las intervenciones dolorosas, pero no encontraron correlación de éstos con la presencia de dolor expresada por los pacientes.

Arbour y Gélinas (78), evidenciaron cambios en los parámetros fisiológicos (TAM, FC, FR) tanto en pacientes inconscientes en VM, como en pacientes conscientes en VM e incluso una vez extubados, sin embargo las correlaciones que obtuvieron de los indicadores fisiológicos con la expresión verbal de dolor de los pacientes fueron diferentes, en los pacientes con VM (FR) y sin VM (FC). Además, el autor no consideró que los cambios de los parámetros fisiológicos fueran lo suficientemente consistentes, como para valorar dolor.

Chen et al. (154), en su estudio publicado en el año 2015, en una muestra en la que un 75,8% de los pacientes carecía de analgésicos ni sedantes en su tratamiento, pese a registrar mayores cambios en los valores de la FC y TA, tanto antes como después del estímulo, como ante estímulos dolorosos frente a los no

dolorosos, no pudieron objetivar una correlación de éstos con la expresión verbal de dolor que presentaron los pacientes.

En un estudio posterior realizado por Cheng et al. (152) en el año 2018, realizado también en una muestra de pacientes conscientes y sedados, volvieron a encontrar variaciones de los indicadores fisiológicos en ambos grupos de pacientes, y una correlación entre las escalas BPS y CPOT con la expresión verbal de dolor de los pacientes, pero no se evidenció correlación alguna con los indicadores fisiológicos.

El equipo de Azevedo-Santos (37) encontró una correlación positiva pero no estadísticamente significativa entre la escala BPS e indicadores fisiológicos durante el AET, llegando a argumentar que los cambios registrados en los indicadores fisiológicos podrían haberse debido a la influencia de fármacos (inotrópicos, sedantes, etc.) y/o la situación clínica del paciente (sepsis, shock, miedo...). Tampoco pudieron observar correlaciones de la escala BPS con los indicadores de nivel de sedación y de gravedad como el RASS y APACHE II, en las mediciones registradas en sus pacientes.

En el caso de Zahra Faritous (99), sin embargo, en su muestra de pacientes críticos después de una cirugía cardíaca, profundamente sedados y con una escasa respuesta a estímulos, encontraron una correlación positiva entre la escala conductual CPOT y el BIS durante el estímulo nociceptivo (AET y movilizaciones), no encontrando correlaciones entre la escala conductual e indicadores fisiológicos TAM y FC, pero sí con la TAM.

Los estudios revisados en general no encontraron relación entre los indicadores fisiológicos y la presencia de dolor, expresada tanto de forma verbal como no verbal por los pacientes. Pese a que en algún estudio sí se pudo objetivar una cierta relación entre las variaciones de los indicadores y la expresión de dolor, no se encontraron trabajos, que evidenciaran dicha relación desde la concordancia entre los valores de ambas herramientas. Lo mismo ocurrió cuando valoramos la respuesta que habían tenido el BIS, el EMG y el RASS en otros estudios realizados dentro del ámbito del paciente crítico. No se encontraron artículos que mostraran una correlación entre las herramientas, ni estudios que valoraran dicha relación a través del análisis de niveles de concordancia.

Los indicadores fisiológicos tal y como ya aportaron anteriormente diferentes autores muestran poca especificidad frente al dolor (11,14,17). En nuestra serie, apenas se registraron cambios en los indicadores ni ante estímulos dolorosos/ no dolorosos, ni entre los estímulos de diferente intensidad, incluso analizados dentro de los grupos dolor/ no dolor según escalas BPS y ESCID. Los cambios que se registraron pudieron ser consecuencia de las respuestas del sistema autónomo a los diferentes estímulos, pero no mostraron relación con la intensidad de los estímulos ni con la presencia de dolor según escalas. Los resultados del análisis del comportamiento de los indicadores fisiológicos realizados durante el estudio reafirman la recomendación de no utilizar éstos, como única referencia indicadora de aparición de dolor (10,11,14,30,32,39,40). El uso de las variaciones de los indicadores fisiológicos y de nivel de sedación, BIS, EMG y RASS como herramientas para identificar el dolor, y en ausencia de otras herramientas validadas, quedaría relegado a aquellos pacientes que presentaran limitaciones en la emisión de respuestas conductuales y que no fueran susceptibles de valoración a través de escalas conductuales validadas (11,14).

8.7.4.2. Análisis del grado de acuerdo/ concordancia entre las variaciones de relevancia clínica de los parámetros fisiológicos, BIS, EMG y RASS y la PDR

El grado de acuerdo total global que encontramos entre los indicadores fisiológicos y de nivel de sedación, y la variación del tamaño pupilar (PDR) osciló entre un 55% y un 65%, de las mediciones con un valor del coeficiente Kappa próximos al 0,1 (no se pudo analizar el grado de concordancia de la PDR e indicadores fisiológicos y/o de sedación frente al estímulo del AET ya que todos los pacientes mostraron puntuaciones de PDR superiores a 11,5%, umbral de dolor registrado en nuestra muestra).

En el caso de los indicadores indirectos frente a la PDR pese a ser un indicador fisiológico, respuesta del sistema autónomo, medido de forma objetiva en ambos casos, el grado de concordancia encontrado fue bajo, presentado un descenso muy acusado del número de pacientes clasificados de igual manera a medida que se aumentó la intensidad del estímulo, tanto en el caso de los parámetros fisiológicos como en el BIS, EMG y RASS. El grado de desacuerdo mayor (>30%) se dio en el

grupo de pacientes que mostró dolor según PDR ($PDR \geq 11,5\%$) y que no mostró variaciones de relevancia clínica en los indicadores fisiológicos, desacuerdo que fue incrementándose hasta alcanzar valores del 77% tras el AET. El grado de desacuerdo encontrado en el grupo sin dolor según PDR ($PDR < 11,5$), y el grupo que mostró cambios en el resto de indicadores fue muy inferior al 10%, excepto en el caso del BIS, y EMG, donde se observaron porcentajes de desacuerdo próximos a un 25% ante estímulos no dolorosos y de intensidad baja.

El grado de acuerdo de la PDR y los indicadores indirectos de dolor como los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS fue escaso. No se hallaron estudios que hubieran analizado el acuerdo entre ellos para poder contrastar resultados. Pese a ello, y tal y como expone Sabourdin et al. (131) en uno de sus artículos, la falta de acuerdo observada entre las herramientas de medición indirecta de dolor podría ser debida a que, “Las respuestas a la nocicepción implican estructuras subcorticales ubicadas en niveles anatómicos cercanos pero diferentes: el mesencéfalo para el reflejo pupilar, la mitad inferior del tronco encefálico para la frecuencia cardíaca y el nivel espinal para el movimiento”. Si bien, los pacientes de nuestra muestra siguiendo las recomendaciones de analgesedación publicadas presentaron niveles de sedación más ligeros y presentaron la posibilidad de una percepción de dolor más real, los parámetros estudiados son fruto de respuestas subcorticales primarias.

Al comienzo de esta tesis, nos encontramos con la obligación ética de seguir avanzando en la búsqueda de nuevas herramientas que mejoraran la identificación y gestión del dolor en los pacientes sedados. Cowen et al (80), en el año 2015, tras su artículo de revisión en torno a las herramientas de medición de dolor disponibles en la actualidad en el mercado concluyó que no existían indicadores objetivos validados de nocicepción recomendados para uso clínico en las unidades.

A día de hoy, no se dispone de un indicador objetivo que nos permita valorar el dolor de una forma más global, y persiste la necesidad de instrumentos válidos, fácilmente implementables, que puedan incorporarse a nuestra rutina asistencial y que nos permitan monitorizar la situación de dolor/estado de nocicepción de cada paciente.

8.8. Reflexión final de las aportaciones de esta tesis en relación a las contribuciones potenciales que aportaría la utilización de la pupilometría en el paciente crítico no comunicativo.

El dolor es una sensación subjetiva a la que, en el caso del paciente crítico sedado sólo, a día de hoy, ha sido posible aproximarse a través de herramientas de medición indirecta. Es una realidad muy compleja que se ha abordado de una forma multidimensional, tratando de evidenciar relaciones de dicha sensación con signos que se producen en situaciones de dolor, con el objetivo final de conseguir así una herramienta válida para la identificación y medición de éste. El dolor es una experiencia consciente con mucho componente psicosocial, que precisa de un procesamiento emocional en niveles corticales más altos para poder sentirlo, por lo que, en el caso del paciente crítico sedado, quizá fuera más adecuado hablar de herramientas para detectar nocicepción.

En este trabajo, se analizó el comportamiento de las herramientas de dolor que disponíamos en el ámbito del paciente crítico en las unidades de cuidados intensivos pertenecientes a la SEMYCIUC, vigentes a día de hoy, y se puso a prueba la respuesta pupilar ante el estímulo nociceptivo medido a través del video pupilómetro por otro.

A través de las intervenciones realizadas se pudo comprobar que la PDR era una respuesta del sistema autónomo que variaba con facilidad. En nuestro estudio la mediana de la variación de la PDR ante los estímulos nociceptivos fue mayor que las medianas de variación de los indicadores fisiológicos, escalas conductuales e indicadores de sedación. A priori, se comportó como una herramienta que nos permitió valorar la presencia de una reactividad frente el estímulo, en pacientes en los que las herramientas de las que disponíamos no nos lo permitían. Nos permitió objetivar la presencia de una respuesta frente al estímulo de forma directa sin la necesidad de una segunda valoración por parte de los profesionales que atendieron a cada paciente. En resumen, pudimos concluir que la PDR en nuestra muestra presentó una capacidad superior de mostrar cambios ante los estímulos respecto al resto de indicadores indirectos de dolor valorados durante las intervenciones. Incluso, cuando comparamos la variación mostrada ante los diferentes estímulos, de las constantes hemodinámicas y la PDR, siendo respuestas fisiológicas de

nocicepción ambas, y el BIS, indicador de cambios en la actividad cerebral a través del análisis del EEG, encontramos que la amplitud de la variación de la PDR registrada durante los estímulos fue muy superior a la mostrada por los indicadores hemodinámicos y el BIS, situación que se recoge de manera similar en estudios anteriores.

Larson et al. (118), por ejemplo, en su serie en la que analizaron la variación registrada en la respuesta pupilar, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca en presencia de isoflurano y propofol durante la realización de estímulos eléctricos, la amplitud de la respuesta pupilar fue mucho mayor que la presentada por los otros indicadores, presentando una PDR superior al 200% en presencia de ambos anestésicos, mientras que las variaciones máximas fueron de $19\pm 7\%$ en el caso de la FC y del $13\pm 7\%$ de la presión arterial sistólica en los pacientes anestesiados con isoflurano.

Constant et al. (114), en su trabajo realizado en niños anestesiados por sevoflurano, observó la respuesta de constantes hemodinámicas, BIS y variación del tamaño pupilar tras la realización de la incisión quirúrgica. La respuesta del PDR fue amplia mostrando incrementos superiores al 40%, mientras que los incrementos de las medias de la frecuencia cardíaca como de la presión arterial fue del 7% y del 8% respectivamente, y el BIS apenas varió.

Guglielminotti et al. (115), en el estudio cuyo objetivo fue comparar el comportamiento de TA, FC, BIS y PDR ante la estimulación de 60mA sobre el nervio mediano, como predictores potenciales de movimiento durante la estimulación quirúrgica (dilatación del cuello del cérvix), se observaron variaciones significativas de todos ellos durante la estimulación eléctrica, obteniéndose variaciones medias del PDR del $33\pm 37\%$, frente a las variaciones del $2\pm 6\%$, $4\pm 9\%$ y del $-4\pm 15\%$ observadas en la TA, FR y BIS respectivamente.

En el ámbito del paciente crítico, sólo se encontraron dos artículos con los que analizar los resultados de nuestro trabajo. Li et al. (98), en un grupo de pacientes profundamente sedados obtuvieron variaciones significativas tanto en la FC (+5%), y variaciones en el BIS (variación superior al 10%), mientras que la variación del tamaño pupilar mostró una variación superior al 16%. Paulus et al. (21) en el año

2013, obtuvieron variaciones en los indicadores fisiológicos próximas al 10% frente al AET, mientras que las medias de variación del tamaño pupilar frente a 40mA fueron superiores al 40%, volviendo a confirmar que tanto los cambios pupilares como en el nivel de sedación del paciente son indicadores más susceptibles de mostrar cambios ante la nocicepción que el resto de indicadores fisiológicos.

La valoración y detección correcta del dolor en los pacientes críticos es fundamental para adecuar el tratamiento a las necesidades de cada paciente y poder reevaluar la eficacia de la analgesia administrada. Los resultados obtenidos en nuestra muestra, evidenciaron una respuesta de la PDR muy prometedora, registrando diferencias significativas de la PDR en aquellos pacientes que mostraron dolor ($BPS \geq 4$ / $ESCID \geq 1$) frente a los que no lo mostraron ($BPS < 4$ / $ESCID < 1$), situación que nos llevó a pensar que PDR podría ser un indicador de nocicepción potencialmente útil en los pacientes críticos. Las escalas conductuales habían demostrado unas características psicométricas óptimas para la detección del dolor en el paciente crítico, pero presentaban limitaciones en su aplicabilidad clínica en especial en ciertos grupos de pacientes. Los indicadores fisiológicos, eran fácilmente medibles de forma objetiva, pero demostraron gran variabilidad y poca capacidad para discriminar dolor.

La reactividad pupilar, a su vez, dado el rendimiento diagnóstico que presentó, podría ser un indicador objetivo válido y fiable que nos permitiera monitorizar el grado de sensibilidad sensitiva ante los estímulos de mínima intensidad, situación que, a diferencia de otras herramientas, nos aproximara a poder anticipar la necesidad de analgesia de los pacientes frente a estímulos potencialmente dolorosos y/o generadores de una respuesta nociceptiva elevada. Con el fin de dar una mayor robustez a estos resultados, se decidió avanzar en esta línea de investigación a través del diseño de una nueva fase del estudio, en la que se pondrían a prueba estos hallazgos, a través de un proyecto con un diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado en el que se valorará la eficacia de la monitorización de la necesidad de analgesia previa a una intervención a través de un estímulo mínimo de 20mA. Dicho proyecto es un estudio multicéntrico en fase de reclutamiento a día de hoy, aprobado por el Comité de Ética de Euskadi el 15 de mayo del 2018 (Código interno: PI2017100) y que disfruta de una ayuda a

proyectos de investigación y desarrollo en salud otorgada por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco en diciembre del 2018, con nº de Expediente: 2018111017.

Tal y como apuntaba Puntillo en 2002, “Sólo la ausencia de instrumentos adecuados para monitorizar el dolor puede explicar la injustificable falta de prescripción de analgésicos en situaciones o ante actuaciones dolorosas en los pacientes críticos” (162).

9. LIMITACIONES

9. LIMITACIONES

La pupilometría es una herramienta que mide de forma muy precisa los cambios en el tamaño pupilar haciendo posible la medición objetiva de la respuesta nociceptiva al estímulo doloroso, convirtiéndose así en un nuevo dispositivo que podría abrir nuevas vías de investigación en la monitorización del dolor en el paciente sedado.

Sin embargo, el PDR es un reflejo de respuesta autónoma de alerta ante situaciones generadoras de estrés y no únicamente por dolor. El sistema autónomo es muy sensible y responde con facilidad ante cualquier situación que genere discomfort.

Con el fin de minimizar al máximo cualquier situación que pudiera alterar la valoración de la respuesta al estímulo nociceptivo, todas las mediciones del PDR fueron realizadas en un ambiente tranquilo y constante, en un ambiente controlado, tratando de evitar factores que pudieran interferir en la reactividad fisiológica del reflejo de dilatación pupilar. Se evitaron focos de luz directa sobre el paciente, y las mediciones se llevaron a cabo haciendo uso del protector envolvente de silicona, propio del pupilómetro, sobre el ojo a estudio. Las mediciones no se realizaron hasta pasados 2-3 segundos desde la colocación del pupilómetro permitiendo la adaptación de la pupila al entorno oscuro generado por el protector ocular de silicona.

Las mediciones se realizaron en condiciones que redujeron al máximo la posibilidad de que se produjera un efecto sumativo de la percepción de dolor. Los pacientes, previo al inicio del protocolo, permanecieron al menos una hora en ausencia de intervenciones potencialmente dolorosas. Además, durante las intervenciones seriadas realizadas durante el protocolo, se mantuvo un intervalo de 5 min, como tiempo de lavado hasta conseguir una estabilización hemodinámica próxima a la basal del paciente.

Por otro lado, el hippus pupilar es un fenómeno de acomodación y variación fisiológica continua del diámetro de la pupila a tener en cuenta en pacientes despiertos. La variación del tamaño pupilar que se puede dar debido a esta situación fisiológica es entorno al 10% de su tamaño. Existen autores que defienden que esta respuesta pupilar no se da en pacientes sedados (21). No obstante, en el

caso de nuestra muestra los pacientes que mostraron variaciones de $PDR \leq 10\%$, fueron pacientes que mostraron BPS inferiores a 4 por lo que estimamos que la influencia de dicha variación probablemente haya podido tener poca influencia sobre los resultados.

El no disponer de una herramienta “gold estándar” de dolor en el paciente crítico que no se puede comunicar, y la necesidad del uso de las escalas conductuales del dolor validadas para este fin, hace que la capacidad discriminativa de las escalas en ciertos pacientes haya podido ser muy variable, pudiendo haber condicionado la clasificación de éstos en los grupos dolor/ no dolor según escalas. Las respuestas conductuales observadas en los pacientes en general han sido muy sutiles y prácticamente la totalidad de los pacientes que demostraron respuesta conductual al dolor fue muy moderada, llevándonos a valorar la idoneidad de las escalas como gold estándar a través del cual evaluar las respuestas nociceptivas objetivadas a través de la pupilometría. En nuestro estudio esta situación se dio en un grupo minoritario de pacientes, no obstante, el análisis con profundidad de los factores que pudieran modificar la respuesta conductual al dolor en el paciente crítico es un área de conocimiento relevante susceptible de estudio para futuros proyectos de investigación.

Respecto a la relación dolor-nocicepción establecida por los autores previos a este proyecto, empleada como punto de partida para detectar dolor en el paciente crítico, debemos tener presente de cara a la valoración de los resultados, que la nocicepción es el proceso por el cual se perciben y codifican los estímulos percibidos como nocivos y que tanto el dolor, como las respuestas conductuales emitidas ante éste, son percepciones subjetivas y reacciones condicionadas por múltiples factores en cada individuo. Sin embargo, ante la imposibilidad del paciente para expresar dolor, la respuesta a un estímulo nociceptivo es la única guía hasta el momento para identificar dolor y decidir la necesidad de analgesia en el paciente crítico sedado.

Dos últimas reflexiones, en nuestro proyecto se le dio máxima prioridad a trabajar con una muestra representativa de la población a estudio. No se realizó una diferenciación en la reactividad al dolor en situaciones clínicas diferentes, ni se homogeneizaron dosis de tratamiento sedoanalgésico, ni de dosis de inotrópicos.

En relación a esto, y tal y como apunta Neice en la reflexión que hace en su artículo titulado “Pupil Size Variation and Pain. Can the Results be Generalized?”(163), ante pacientes que precisen de tratamiento opioide para obtener un nivel de analgesia óptimo, debemos contar con la posibilidad de que la respuesta del PDR en un paciente con opioides puede ser menor que en otro, presentando niveles de dolor similares. Esto nos llevó a pensar que en nuestra muestra podrían existir un porcentaje de pacientes falsos negativos de dolor según PDR, como consecuencia a la disminución de la respuesta pupilar secundaria a fármacos, área de investigación relevante a tener en cuenta en futuros estudios.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1.- El valor de PDR superior o igual de 11,5% fue indicativo de presencia de dolor en nuestra muestra, con un ABC de 0,885.

2.- El estímulo eléctrico de menor intensidad con mejores propiedades diagnósticas fue el estímulo de 20mA, con un umbral de PDR mayor o igual de 11,5%, como posible indicador de necesidad de analgesia en nuestros pacientes.

3.- La respuesta de las escalas BPS y ESCID ante los estímulos mostraron variaciones ligeras en la puntuación, y presentaron un grado de acuerdo alto entre ambas.

4.- La PDR mostró variaciones ante los estímulos incluso en aquellos de menor intensidad, aumentó a medida que se incrementó la intensidad de los estímulos y fue mayor en los pacientes que presentaron $BPS \geq 4$ y $ESCID \geq 1$ frente a los grupos $BPS < 4$ y $ESCID < 1$.

5.- El grado de acuerdo entre las escalas conductuales y PDR fue moderado, registrándose mayor porcentaje de desacuerdo ante los estímulos de mayor intensidad.

6.- La respuesta a los estímulos de la PDR resultaron independientes a situaciones diferentes de BIS, APACHE II y edad. Los pacientes con niveles de sedación menos profunda y menos graves presentaron mayores porcentajes de PDR a pesar de los cuales, el PDR se mantuvo independiente del nivel de sedación y de la severidad de la enfermedad al ingreso.

7.- Las variaciones de los indicadores fisiológicos y de nivel de sedación no alcanzaron modificaciones de relevancia clínica ante los estímulos de diferente intensidad y en los grupos de Dolor/no dolor según BPS.

8.- El grado de acuerdo entre las variaciones de los indicadores fisiológicos, BIS, EMG y RASS tanto con la escala conductual BPS como con la PDR fue pobre.

11. BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*.1979;6(3):249.
2. Pedrajas Navas JM, Molino González ÁM. Bases neuromédicas del dolor. *Clínica Salud*. 2008;19(3):277-93.
3. Stites M, Surprise J. Assessing pain in critically ill adults. *Nursing Crit Care*. 2014;9(4):36-41.
4. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; The National Pharmaceutical Council. 2001:101.
5. Romera E, Perena MJ, Rodrigo MD. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7: Supl. II, 11-17.
6. Vanderah TW. Pathophysiology of Pain. *Med Clin North Am*. 2007;91(1):1-12.
7. Hadjistavropoulos T, Craig KD. A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: A communications model. *Behav Res Ther*. 2002;40(5):551-70.
8. McCaffery M, University of California LA, Center for the Health Sciences. Nursing practice theories related to cognition, bodily pain, and man-environment interactions. Los Angeles: UCLA Students' Store; 1968.
9. Merskey H, Nikolai B. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition. SEATTLE. IASP PRESS.1994 [Reprinted 2002, citado en 13 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
10. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, Cal MÁ de la, Arellano GC, Hernández A, Ceraso D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2013;37(8):519-74.
11. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, Manworren R, Merkel S. Pain assessment in the patient unable to self-report: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. 2011;12(4):230-50.
12. OSAKIDETZA. Retos y proyectos estratégicos de OSAKIDETZA 2017-2020. Vitoria-Gasteiz. OSAKIDETZA. 2017. [citado el 21 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/buen_gob_planes/es_def/adjuntos/PE_2017_2020_web_ESP.pdf
13. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Puntillo KA, Stanik-Hutt J, Thompson CL, White C, et al. Pain related to tracheal suctioning in awake acutely and critically ill adults: a descriptive study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2008;24(1):20-7.
14. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
15. Gélinas C, Fortier M, Viens C, Fillion L, Puntillo K. Pain Assessment and Management in Critically Ill Intubated Patients: a Retrospective Study. *Am J Crit Care*. 2004;13(2):126-35.

16. Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, Wenger NS, Connors AF, Lynn J, et al. Pain and satisfaction with pain control in seriously ill hospitalized adults: findings from the SUPPORT research investigations. For the SUPPORT investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatmentm. *Crit Care Med*. 1996;24(12):1953-61.
17. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva*. 2006;30(8):379-85.
18. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. [Monitoring of pain. Recommendations of the Analgesia and Sedation Work Group of SEMICYUC]. *Med Intensiva*. 2008;32 Spec No. 1:38-44.
19. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou J-L, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology*. 2007;106(4):687-95.
20. Gélinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo KA, Johnston CC. Sensitivity and specificity of the critical-care pain observation tool for the detection of pain in intubated adults after cardiac surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1):58-67.
21. Paulus J, Roquilly A, Beloeil H, Théraud J, Asehnoune K, Lejus C. Pupillary reflex measurement predicts insufficient analgesia before endotracheal suctioning in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R161.
22. Lukaszewicz A-C, Dereu D, Gayat E, Payen D. The relevance of pupillometry for evaluation of analgesia before noxious procedures in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1297-300.
23. Robleda G, Roche-Campo F, Membrilla-Martínez L, Fernández-Lucio A, Villamor-Vázquez M, Merten A, et al. Evaluación del dolor durante la movilización y la aspiración endotraqueal en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2016;40(2):96-104.
24. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002;30(4):746-52.
25. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30(1):119-41.
26. Clukey L, Weyant RA, Roberts M, Henderson A. Discovery of unexpected pain in intubated and sedated patients. *Am J Crit Care*. 2014;23(3):216-20.
27. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: results from Thunder Project II. *Crit Care Med*. 2004;32(2):421-7.
28. Puntillo KA, Max A, Timsit J-F, Vignoud L, Chanques G, Robleda G, 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.
29. López López C, Murillo Pérez MA, Torrente Vela S, Cornejo Bauer C, García Iglesias M, Orejana Martín M, et al. Aplicación de la Escala de conductas indicadoras de dolor (ESCID) en el paciente con trauma grave no comunicativo y ventilación mecánica. *Enferm Intensiva*. 2013;24(4):137-44.

30. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, 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):e825-73.
31. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014;370(5):444-54.
32. Garrett KM. Best Practices for Managing Pain, Sedation, and Delirium in the Mechanically Ventilated Patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016;28(4):437-50.
33. Devabhakthuni S, Armahizer MJ, Dasta JF, Kane-Gill SL. Analgosedation: A paradigm shift in intensive care unit sedation practice. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):530-40.
34. Caballero J, García-Sánchez M, Palencia-Herrejón E, Muñoz-Martínez T, Gómez-García JM, Ceniceros-Rozalén I, et al. Sobresedación Zero como herramienta de confort, seguridad y gestión en las unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2020;44(4):239-47
35. Gerber A, Thevoz AL, Ramelet AS. Expert clinical reasoning and pain assessment in mechanically ventilated patients: A descriptive study. *Aust Crit Care*. 2015;28(1):2-9.
36. de Jong A, Molinari N, de Lattre S, Gniadek C, Carr J, Conseil M, et al. Decreasing severe pain and serious adverse events while moving intensive care unit patients: a prospective interventional study (the NURSE-DO project). *Crit Care*. 2013;17(2):R74
37. Azevedo-Santos IF, Alves IGN, Badauê-Passos D, Santana-Filho VJ, DeSantana JM. Psychometric Analysis of Behavioral Pain Scale Brazilian Version in Sedated and Mechanically Ventilated Adult Patients: A Preliminary Study. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2016;16(4):451-8.
38. Pasero C, McCaffery M. Pain in the critically ill. *Am J Nurs*. 2002;102(1):59-60.
39. Assessing Pain in Critically Ill Adults. *Crit Care Nurse*. 2018;38(6):e13-6.
40. Assessing Pain in the Critically Ill Adult. *Crit Care Nurse*. 2014;34(1):81-3.
41. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723-44.
42. Pasero C. Challenges in pain assessment. *J Perianesthesia Nurs*. 2009;24(1):50-4.
43. Chanques G, Viel E, Constantin J-M, Jung B, de Lattre S, Carr J, et al. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain*. 2010;151(3):711-21.
44. Chanques G, Nelson J, Puntillo K. Five patient symptoms that you should evaluate every day. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1347-1350.
45. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258-63.
46. 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):420-7.
47. Latorre Marco I, Marco IL, Muñoz MS, Ruiz TF, Sánchez AL, Pérez ABR, et al. Validación de la Escala de Conductas Indicadoras de Dolor para valorar el dolor en pacientes críticos, no

- comunicativos y sometidos a ventilación mecánica: resultados del proyecto ESCID. *Enferm Intensiva*. 2011;22(1):3-12.
48. Puntillo KA, Miaskowski C, Kehrle K, Stannard D, Gleeson S, Nye P. Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain, and opioid administration. *Crit Care Med*. 1997;25(7):1159-66.
 49. Azevedo-Santos IF, DeSantana JM. Pain measurement techniques: spotlight on mechanically ventilated patients. *J Pain Res*. 2018;11:2969-80.
 50. 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):1470-6.
 51. Young J, Siffleet J, Nikoletti S, Shaw T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2006;22(1):32-9.
 52. Ahlers SJGM, Veen AM van der, Dijk M van, Tibboel D, Knibbe CAJ. The use of the Behavioral Pain Scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesth Analg*. 2010;110(1):127-33.
 53. Pudas-Tähkä S-M, Axelin A, Aantaa R, Lund V, Salanterä S. Pain assessment tools for unconscious or sedated intensive care patients: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2009;65(5):946-56.
 54. 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.
 55. Stites M. Observational Pain Scales in Critically Ill Adults. *Crit Care Nurse*. 2013;33(3):68-78.
 56. Li D, Puntillo K, Miaskowski C. A review of objective pain measures for use with critical care adult patients unable to self-report. *J Pain*. 2008;9(1):2-10.
 57. Gélinas C, Puntillo KA, Joffe AM, Barr J. A validated approach to evaluating psychometric properties of pain assessment tools for use in nonverbal critically ill adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(2):153-68.
 58. Erdek MA, Pronovost PJ. Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care*. 2004;16(1):59-64.
 59. Latorre-Marco I, Solís-Muñoz M, Acevedo-Nuevo M, Hernández-Sánchez ML, López-López C, Sánchez-Sánchez M del M, et al. Validation of the Behavioural Indicators of Pain Scale ESCID for pain assessment in non-communicative and mechanically ventilated critically ill patients: a research protocol. *J Adv Nurs*. 2016;72(1):205-16.
 60. Gélinas C, Arbour C, Michaud C, Vaillant F, Desjardins S. Implementation of the critical-care pain observation tool on pain assessment/management nursing practices in an intensive care unit with nonverbal critically ill adults: a before and after study. *Int J Nurs Stud*. 2011;48(12):1495-504.
 61. Rose L, Haslam L, Dale C, Knechtel L, McGillion M. Behavioral Pain Assessment Tool for Critically Ill Adults Unable to Self-Report Pain. *Am J Crit Care*. 2013;22(3):246-55.
 62. Gélinas C. Nurses' evaluations of the feasibility and the clinical utility of the Critical-Care Pain Observation Tool. *Pain Manag Nurs*. 2010;11(2):115-25.

63. Gélinas C, Ross M, Boitor M, Desjardins S, Vaillant F, Michaud C. Nurses' evaluations of the CPOT use at 12-month post-implementation in the intensive care unit. *Nurs Crit Care*. 2014;19(6):272-80.
64. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1691-1699.
65. Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, Andreou P, Papathanassoglou EDE. The Impact of Pain Assessment on Critically Ill Patients' Outcomes: A Systematic Review. *BioMed Res Int*. 2015;2015:503830
66. 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;36:207-11.
67. Gélinas C. Pain assessment in the critically ill adult: Recent evidence and new trends. *Intensive Crit Care Nurs*. 2016;34:1-11.
68. Rose L. Interprofessional collaboration in the ICU: how to define? *Nurs Crit Care*. 2011;16(1):5-10.
69. García-Sánchez M, Caballero-López J, Cenicerós-Rozalén I, Giménez-Esparza Vich C, Romera-Ortega MA, Pardo-Rey C, et al. Prácticas de analgosedación y delirium en Unidades de Cuidados Intensivos españolas: Encuesta 2013-2014. *Med Intensiva*. 2019;43(4):225-33.
70. Arias-Rivera S, López-López C, Frade-Mera MJ, Via-Clavero G, Rodríguez-Mondéjar JJ, Sánchez-Sánchez MM, et al. Valoración de la analgesia, sedación, contenciones y delirium en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos españolas. Proyecto ASCyD. *Enferm Intensiva*. 2020;31(1):3-18.
71. Arif-Rahu M, Grap MJ. Facial expression and pain in the critically ill non-communicative patient: State of science review. *Intensive Crit Care Nurs* 2010;26(6):343-52.
72. Vázquez M, Pardavila M-I, Lucia M, Aguado Y, Margall MÁ, Asiain MC. Pain assessment in turning procedures for patients with invasive mechanical ventilation. *Nurs Crit Care*. 2011;16(4):178-85.
73. Rahu MA, Grap MJ, Cohn JF, Munro CL, Lyon DE, Sessler CN. Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning. *Am J Crit Care*. 2013;22(5):412-22.
74. Gélinas C, Arbour C. Behavioral and physiologic indicators during a nociceptive procedure in conscious and unconscious mechanically ventilated adults: similar or different? *J Crit Care*. 2009;24(4):628.e7-17.
75. Arbour C, Gélinas C. Behavioral and Physiologic Indicators of Pain in Nonverbal Patients with a Traumatic Brain Injury: An Integrative Review. *Pain Manag Nurs*. 2014;15(2):506-18.
76. Payen J-F, Gélinas C. Measuring pain in non-verbal critically ill patients: which pain instrument? *Crit Care*. 2014;18(5):554.
77. Randen I, Lerdal A, Bjørk IT. Nurses' perceptions of unpleasant symptoms and signs in ventilated and sedated patients. *Nurs Crit Care*. 2013;18(4):176-86.
78. Arbour C, Gélinas C. Are vital signs valid indicators for the assessment of pain in postoperative cardiac surgery ICU adults? *Intensive Crit Care Nurs*. 2010;26(2):83-90.

79. Chanques G, Payen J-F, Mercier G, de Lattre S, Viel E, Jung B, 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):2060-7.
80. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia.* 2015;70(7):828-47.
81. Abad-Gurumeta A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, Calvo-Vecino JM. Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción? *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64(7):406-14.
82. 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.
83. Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology.* 2015;123(3):524-534.
84. 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.
85. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(4):289-94.
86. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, et al. Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):890-895
87. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br J Anaesth.* 2006;97(6):862-5.
88. Breimhorst M, Sandrock S, Fechir M, Hausenblas N, Geber C, Birklein F. Do Intensity Ratings and Skin Conductance Responses Reliably Discriminate Between Different Stimulus Intensities in Experimentally Induced Pain? *J Pain.* 2011;12(1):61-70.
89. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Ræder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(1):8-15.
90. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, et al. Monitoring of intraoperative nociception= skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia.* 2010;65(10):1001-6.
91. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(6):1358-64.
92. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology.* 2012;116(5):1006-12.
93. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth.* 2003;91(3):347-52.
94. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a Non-Invasive Technique for Pain Assessment in Paediatric Patients. *Arch Dis Child.* 2014;99(12):1125-31.

95. Abad Torrent A, Rodríguez Bustamante V, Carrasco Fons N, Roca Tutusaus FJ, Blanco Vargas D, González García C. Utilización de la monitorización analgésica intraoperatoria mediante pupilometría en el consumo de analgésicos durante las primeras 12 horas del postoperatorio. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2016;63(5):253-60.
96. Arbour C, Gélinas C, Loïselle CG, Bourgault P. An exploratory study of the bilateral bispectral index for pain detection in traumatic-brain-injured patients with altered level of consciousness. *J Neurosci Nurs.* 2015;47(3):166-77.
97. Gélinas C, Tousignant-Laflamme Y, Tanguay A, Bourgault P. Exploring the validity of the bispectral index, the Critical-Care Pain Observation Tool and vital signs for the detection of pain in sedated and mechanically ventilated critically ill adults: a pilot study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2011;27(1):46-52.
98. Li D, Miaskowski C, Burkhardt D, Puntillo K. Evaluations of physiologic reactivity and reflexive behaviors during noxious procedures in sedated critically ill patients. *J Crit Care.* 2009;24(3):472.e9-13.
99. Faritous Z, Barzanji A, Azarfarin R, Ghadrdoost B, Ziyaeifard M, Aghdaei N et al. Comparison of Bispectral Index Monitoring With the Critical-Care Pain Observation Tool in the Pain Assessment of Intubated Adult Patients After Cardiac Surgery. *Anesth Pain Med.* 2016;6(4):e38334.
100. Coleman RM, Tousignant-Laflamme Y, Gélinas C, Choinière M, Atallah M, Parenteau-Goudreault E, et al. Changes in the Bispectral Index in Response to Experimental Noxious Stimuli in Adults under General Anesthesia. *ISRN Pain.* 2013;2013:583920.
101. Gratton E, Toronov V, Wolf U, Wolf M, Webb A. Measurement of brain activity by near-infrared light. *J Biomed Opt.* 2005;10(1):11008.
102. Slater R, Cantarella A, Gallella S, Worley A, Boyd S, Meek J, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci.* 2006;26(14):3662-3666.
103. Gélinas C, Choinière M, Ranger M, Denault A, Deschamps A, Johnston C. Toward a new approach for the detection of pain in adult patients undergoing cardiac surgery: near-infrared spectroscopy-a pilot study. *Heart Lung.* 2010;39(6):485-93.
104. Ranger M, Gélinas C. Innovating in pain assessment of the critically ill: exploring cerebral near-infrared spectroscopy as a bedside approach. *Pain Manag Nurs.* 2014;15(2):519-529.
105. Martínez-Ricarte F, Castro A, Poca MA, Sahuquillo J, Expósito L, Arribas M, et al. Pupilometría por infrarrojos. Descripción y fundamentos de la técnica y su aplicación en la monitorización no invasiva del paciente neurocrítico. *Neurología.* 2013;28(1):41-51.
106. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1242-53.
107. Leon-Sarmiento FE, Prada DG, Gutiérrez C. Pupila, pupilometría y pupilografía. *Acta Neurol Colomb.* 2008;24(4):188-197.
108. Larsen RS, Waters J. Neuromodulatory Correlates of Pupil Dilation. *Front Neural Circuits.* 2018;12:21.
109. Payen J-F, Isnardon S, Lavolaine J, Bouzat P, Vinclair M, Francony G. La pupillométrie en anesthésie-réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2012;31(6):e155-9.

110. Szabadi E. Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci.* 2012;6:94
111. Bouffard MA. *The Pupil.* Continuum (Minneapolis, Minn). 2019;25(5):1194-1214.
112. Yang LL, Niemann CU, Larson MD. Mechanism of pupillary reflex dilation in awake volunteers and in organ donors. *Anesthesiology.* 2003;99(6):1281-6.
113. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI. Latency of pupillary reflex dilation during general anesthesia. *J Appl Physiol (1985).* 2004;97(2):725-730.
114. Constant I, Nghe M-C, Boudet L, Berniere J, Schroyer S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth.* 2006;96(5):614-9.
115. Guglielminotti J, Mentré F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesth Analg.* 2013;116(5):1057-62.
116. Guglielminotti J, Grillot N, Paule M, Mentré F, Servin F, Montravers P, et al. Prediction of movement to surgical stimulation by the pupillary dilatation reflex amplitude evoked by a standardized noxious test. *Anesthesiology.* 2015;122(5):985-93.
117. Larson MD, Fung RS, Infosino AJ, Baba A. Efficacy of epidural block during general anesthesia. *Anesthesiology.* 2006;105(3):632-3.
118. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 1993;76(5):1072-8.
119. Larson MD, Tayefeh F, Sessler DI, Daniel M, Noorani M. Sympathetic nervous system does not mediate reflex pupillary dilation during desflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1996;85(4):748-54.
120. Larson MD, Berry PD, May J, Bjorksten A, Sessler DI. Autonomic effects of epidural and intravenous fentanyl. *Br J Anaesth.* 2007;98(2):263-9.
121. La Hire P. Explication de quelques faits d'optique, de la maniere dont se fait la vision. *Mem Acad Roy Soc* 1709:119-32.
122. Schiff M, Foa P. *La pupille considérée comme esthésiometre.* Paris: J. B. Bailliere and Fils; 1883, reprint 1974.
123. García AR, Vergara JS. Pupilometría por infrarrojos para el monitoreo de la analgesia transoperatoria en pacientes bajo anestesia general. *Acta médica grupo Ángeles.* 2016;14(2):69-76.
124. Abad-Torrent A, Sueiras-Gil A, Martínez-Vilalta M, Vallet-Fernández J, Guisasola-Rabés M. Monitoring of the intraoperative analgesia by pupillometry during laparoscopic splenectomy for splenic hydatid cyst. *J Clin Anesth.* 2017;36:94-7.
125. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M-L, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology.* 2017;127(2):284-292.

126. Huybrechts I, Barvais L, Ducart A, Engelman E, Schmartz D, Koch M. Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilatioN= a preliminary study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(5):664-7.
127. Isnardon S, Vinclair M, Genty C, Hebrard A, Albaladejo P, Payen JF. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(7):429-434.
128. Duceau B, Baubillier M, Bouroche G, Albi-Feldzer A, Jayr C. Pupillary Reflex for Evaluation of Thoracic Paravertebral Block: A Prospective Observational Feasibility Study. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1342-7.
129. Clark AJ, Spanswick CC. Why anesthesiologists need to care about the way chronic pain is managed. *Can J Anesth*. 2014;61(2):95-100.
130. Wildemeersch D, Baeten M, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):19-23.
131. Sabourdin N, Giral T, Wolk R, Louvet N, Constant I. Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(5):921-8.
132. Larson MD, Sessler DI. Pupillometry to guide postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 2012;116(5):980-2.
133. Gray AT, Krejci ST, Larson MD. Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans. *Arch Neurol*. 1997;54(5):579-84.
134. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology*. 1997;87(4):849-55.
135. Daniel M, Larson MD, Eger EI, Noorani M, Weiskopf RB. Fentanyl, clonidine, and repeated increases in desflurane concentration, but not nitrous oxide or esmolol, block the transient mydriasis caused by rapid increases in desflurane concentration. *Anesth Analg*. 1995;81(2):372-8.
136. Larson MD. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1652-6.
137. Larson MD, Talke PO. Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(1):27-33.
138. Eilers H, Larson MD. The effect of ketamine and nitrous oxide on the human pupillary light reflex during general anesthesia. *Auton Neurosci*. 2010;152(1-2):108-114.
139. Larson MD, Herman WC. Bilateral dilated nonreactive pupils during surgery in a patient with undiagnosed pheochromocytoma. *Anesthesiology*. 1992;77(1):200-2.
140. Rouche O, Wolak-Thierry A, Destoop Q, Milloncourt L, Floch T, Raclot P, et al. Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):5.
141. Loewenfeld I. *The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. 2nd Revised edition. Boston Elsevier LTD, Oxford; 1999. 2278 p.

142. Lowenstein O, Loewenfeld IE. Electronic pupillography; a new instrument and some clinical applications. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;59(3):352-63.
143. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(8):859-62.
144. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients: Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983-91.
145. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
146. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.
147. Latorre-Marco I, Acevedo-Nuevo M, Solís-Muñoz M, Hernández-Sánchez L, López-López C, Sánchez-Sánchez MM, et al. Psychometric validation of the behavioral indicators of pain scale for the assessment of pain in mechanically ventilated and unable to self-report critical care patients. *Med Intensiva*. 2016;40(8):463-473
148. España. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Boletín Oficial del Estado, 4 de julio de 2007, núm. 159, pp. 28826 a 28848.
149. REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO - de 27 de abril de 2016 - relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos):88.
150. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, de 07/02/2004, núm. 33
151. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, Viel E, Eledjam J-J, 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):858-60.
152. Cheng LH, Tsai YF, Wang CH, Tsay PK. Validation of two Chinese-version pain observation tools in conscious and unconscious critically ill patients. *Intensive Crit Care Nurs*. 2018;44:115-122.
153. Jeitziner M-M, Schwendimann R, Hamers JPH, Rohrer O, Hantikainen V, Jakob SM. Assessment of pain in sedated and mechanically ventilated patients: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(5):645-54.
154. Chen HJ, Chen YM. Pain assessment: validation of the physiologic indicators in the ventilated adult patient. *Pain Manag Nurs*. 2015;16(2):105-111.
155. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla D-I, Ferrer Zaccaro LE, et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2020;44(3):171-184.
156. Ito Y, Teruya K, Kubota H, Yorozu T, Nakajima E. Factors affecting pain assessment scores in patients on mechanical ventilation. *Intensive Crit Care Nurs*. 2017;42:75-9

157. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271:703-7
158. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174.
159. Winn B, Whitaker D, Elliott DB, Phillips NJ. Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(3):1132-7.
160. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1325-9
161. Coleman RM, Tousignant-Laflamme Y, Ouellet P, Parenteau-Goudreault É, Cogan J, Bourgault P. The use of the bispectral index in the detection of pain in mechanically ventilated adults in the intensive care unit: A review of the literature. *Pain Res Manag*. 2015;20(1):e33-7.
162. Puntillo KA, Stannard D, Miaskowski C, Kehrlé K, Gleeson S. Use of a pain assessment and intervention notation (P.A.I.N.) tool in critical care nursing practice: nurses' evaluations. *Heart Lung*. 2002;31(4):303-314.
163. Neice AE. Pupil Size Variation and Pain-Can the Results be Generalized? *J Pain*. 2018;19(5):569.

12. ANEXOS

12. ANEXOS

12.1. Anexo I. Escala conductual de dolor BPS

INDICADOR	DESCRIPCION	PUNTO
Expresión Facial	Relajado, neutro (no tensión muscular)	1
	Parcialmente tenso (Ceño ligeramente fruncido, ...)	2
	Tenso (Ceño fruncido, cejas bajadas, órbitas de ojos contraídas)	3
	Muecas (Anteriores, y párpados fuertemente cerrados)	4
Movimientos del cuerpo	Relajado	1
	Parcialmente flexionados	2
	Totalmente flexionados	3
	Totalmente contraídos	4
Adaptación al ventilador	Tolerando movimientos (no alarmas, fácil ventilación)	1
	Tosiendo, pero tolerando durante la mayor parte del tiempo	2
	Lucha con el ventilador (a sincronía, activación de alarmas)	3
	Imposibilidad de controlar el ventilador	4

12.2. Anexo II. Escala conductual de dolor CPOT

INDICADOR	DESCRIPCIÓN	PUNTO
Expresión Facial	Relajado, neutro (No se observa tensión muscular)	0
	Tenso (Ceño fruncido, cejas bajadas orbitas oculares contraídas)	1
	Muecas (Anteriores más los parpados fuertemente cerrados)	2
Movimientos del cuerpo	Ausencia de Movimiento (No movimiento)	0
	Protección (Mov. lentos, cautelosos, se toca el sitio donde le duele, busca atención a través de movimientos)	1
	Agitado (Empuja el tubo, intentos de sentarse, mueve los labios, no obedece órdenes, atosiga al personal, trata de salirse de la cama)	2
Tensión muscular	Relajado (No resistencia a movimientos pasivos)	0
	Tenso, rígido (Resistencia a movimientos pasivos)	1
	Muy tenso, rígido (Fuerte resistencia a mov. pasivos, incapacidad para terminarlos)	2
Adaptación al ventilador	Adaptado a VM (No se activan las alarmas, fácil ventilación)	0
	Tose pero se adapta (Las alarmas paran espontáneamente)	1
	Tose con VM (A sincronía: la ventilación se para, las alarmas se activan frecuentemente)	2

12.3. Anexo III. Escala conductual de dolor ESCID

INDICADOR	DESCRIPCION	PUNTO
Musculatura facial	Relajada	0
	En tensión, ceño fruncido/gesto de dolor	1
	Ceño fruncido de forma habitual, dientes apretados	2
Tranquilidad	Tranquilo ,relajado, movimientos normales	0
	Movimientos ocasionales de inquietud y/o posición	1
	Movimientos frecuentes incluyendo cabeza y extremidades	2
Tono muscular	Normal	0
	Aumentado, flexión	1
	Rígido	2
Adaptación a VM	Tolerancia a ventilación mecánica	0
	Tose pero tolera VM	1
	Lucha con el respirador	2
Confortabilidad	Confortable, tranquilo	0
	Se tranquiliza al tacto y a la voz. Fácil de distraer	1
	Difícil de confortar al tacto o hablándole	2
PUNTUACIÓN TOTAL		10
O: NO DOLOR 1-3: DOLOR LEVE/MODERADO 4-6: DOLOR MODERADO/GRAVE>6 : DOLOR MUY INTENSO		

12.4. Anexo IV. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Puntos	Categorías	Descripción
+4	Combativo	Violento y combativo, peligroso para el personal.
+3	Muy Agitado	Intenta arrancarse tubos y catéteres, agresivo con el personal.
+2	Agitado	Movimientos descoordinados o desadaptación al respirador.
+1	Inquieto	Ansioso pero sin movimientos agresivos o vigorosos.
0	Alerta y tranquilo	
-1	Somnoliento	Tendencia al sueño pero es capaz de estar más de 10 segundos despierto (apertura de ojos a la llamada).
-2	Sedación ligera	Menos de 10 segundos despierto (apertura de ojos a la llamada).
-3	Sedación moderada	Movimientos (sin apertura de ojos) a la llamada.
-4	Sedación profunda	No responde a la voz pero se mueve o abre los ojos al estímulo físico.
-5	No estimulable	Sin respuesta a la voz ni al estímulo físico.

12.5. Anexo V. Escala de coma GLASGOW

INDICADOR	DESCRIPCION	PUNTO
Respuesta motriz	Obedece órdenes	6
	Localiza el dolor	5
	Se retira al dolor	4
	Flexiona al dolor	3
	Extiende al dolor	2
	Sin respuesta	1
Apertura ocular	Expontanea	4
	A órdenes verbales	3
	Al dolor	2
	Sin respuesta	1
Respuesta verbal	Orientado	5
	Conversación confusa	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Sin respuesta	1

12.6. Anexo VI. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)

A.-APS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
T ^o Rectal	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
PAM	≥160	130-159	110-129		70-109		50-59		≤49
FC	≥180	149-179	110-139		70-109		50-59		≤49
FR	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación: Si FiO ₂ ≥0,5(AaDO ₂)	≥500	350-490	200-349		<200				
Si FiO ₂ ≤0,5(paO ₂)					->70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na sérico	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K sérico	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creat(x2 si FRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6	1,4	<0,6		
Hematocrito	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos(miles)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
GCS (sumar 15-GCS)									

B.-Indicador de Edad: ≤44 años: 0 puntos, 45-54 años: 2 puntos, 55-64 años: 3 puntos, 65-74 años: 5 puntos, ≥75 años: 6 puntos

C.- Indicador de enfermedades crónicas:

No quirúrgico: 5 puntos, Cirugía urgente: 5 puntos, Cir. Programada: 2 puntos.

Enfermedades crónicas (estas han debido ser evidenciadas previo al ingreso y deben cumplir los siguientes criterios):

- **Hígado:** Cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada o episodios previos de hemorragia digestiva por hipertensión portal o episodios previos de fallo hepático, encefalopatía/coma.
- **Cardiovascular:** Angina clase IV que le dificulte actividades (IV NYHA)
- **Respiratorio:** Enfermedad crónica restrictiva, obstructiva o vascular que ocasione una restricción severa al ejercicio o hipoxia crónica demostrada, hipercapnia, policitemia, hipertensión pulmonar severa o dependiente del respirador.
- **Renal:** En tratamiento de depuración extrarrenal.
- **Inmunodeprimido:** El paciente ha recibido una terapia que disminuye la resistencia a las infecciones o tiene una enfermedad que suprime la resistencia a la infección (leucemia, VIH, etc)

12.7. Anexo VII. Monitorización del índice Biespectral BIS®.

Monitor BIS VISTA™ (Aspect MedicalSystems Inc., Newton)

Dispositivo que analiza la actividad eléctrica cerebral (EEG), a través de un dispositivo frontal que analiza las ondas cerebrales y que tiene como objetivo valorar el nivel de conciencia o nivel de sedación de los pacientes.

A.-Preparación y colocación del sensor sobre la frente del paciente.

1.-Preparación del punto de colocación. Limpiar la piel de la frente con una gasa mojada en alcohol y dejar secar.

2.-Encender el monitor.

3.-Abrir en envoltorio del sensor BIS, no extraerlo antes para que se mantenga la humedad de la gelatina de cada electrodo.

4.-Colocar el sensor siguiendo las instrucciones del fabricante indicadas en el dispositivo: colocar el electrodo número 4 con la curvatura paralela a la ceja, los electrodos 2 y 1 a continuación, dejando el número 1 aproximadamente 5 cm sobre el puente de la nariz, línea media frontal, colocar finalmente el número 3, a la altura de la línea imaginaria que une ambos ojos y a media distancia entre el ángulo externo del ojo y la parte anterior de la raíz del pelo (sobre la sien a la altura del ojo).

3.-Seguidamente, aplicar presión en el centro del mismo, durante 2-5 segundos, hasta hacer salir el gel conductor que contiene cada uno de ellos.

4. Conectar el sensor al cable del monitor.

5.-Verificar la colocación y la señal de identificación y sensado de los electrodos en la pantalla del monitor. La imagen de los electrodos del sensor debe aparecer verde.

6.- Utilizar gel conductor en los electrodos si la señal no es óptima.

B.-La monitorización se comenzará una vez el monitor haya aprobado la calidad de la señal emitida de todos los electrodos

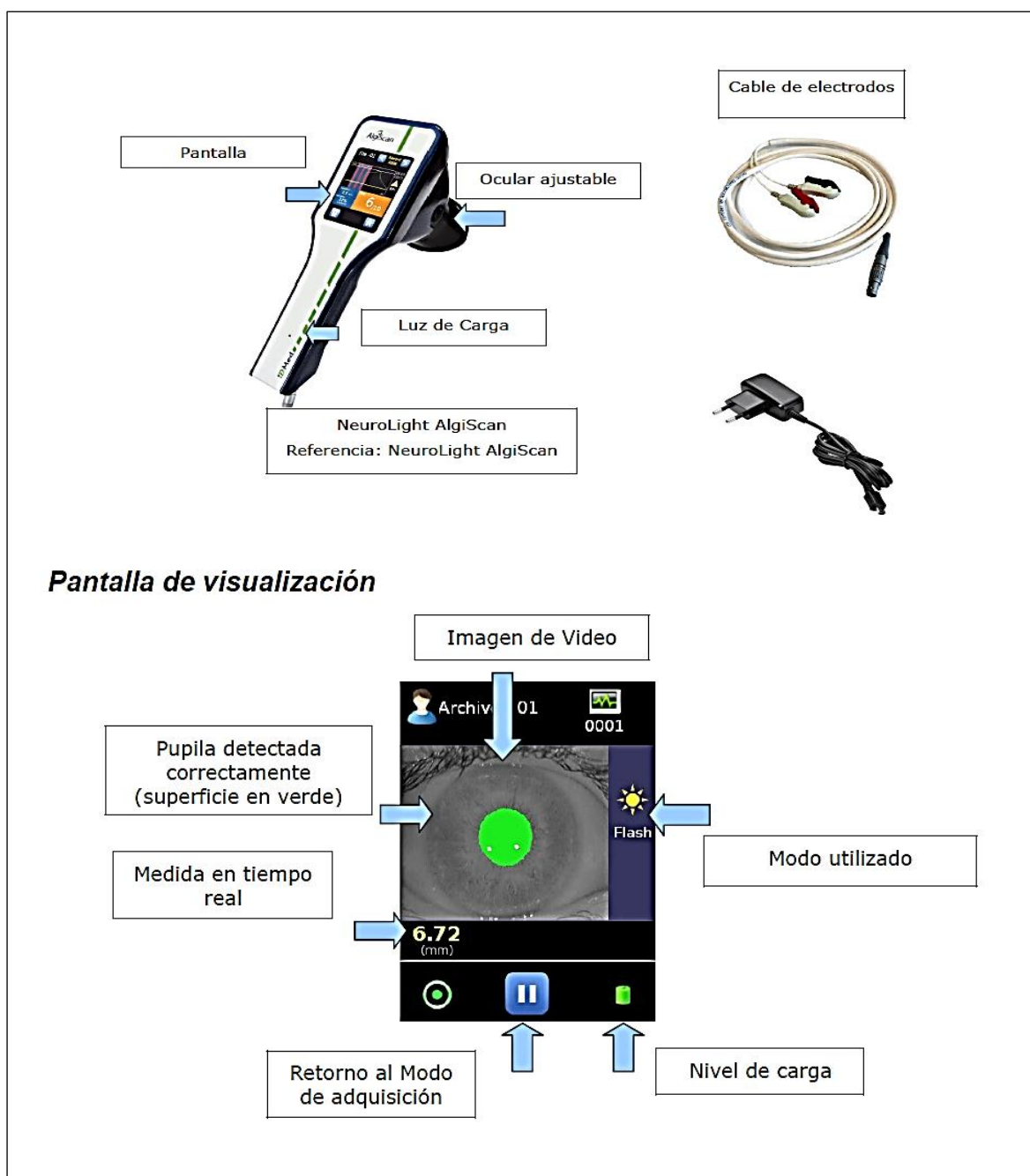
1.- Recoger los valores del BIS y el EMG previo a la intervención y el valor máximo que alcanza tras la estimulación. Anotar las mediciones con un índice de Calidad de la Señal óptimo observable en forma de gráfico de barras junto al EMG.

12.8. Anexo VIII. Pupilómetro Neurolight Algiscan®

A. Descripción del dispositivo

El Neurolight Algiscan® es un vídeo pupilómetro portátil, que permite medir la pupila de los pacientes rápida y fácilmente.

Además, permite la medición de la pupila de los pacientes, tras la fotoestimulación o una estimulación eléctrica calibrada (opción Algiscan).

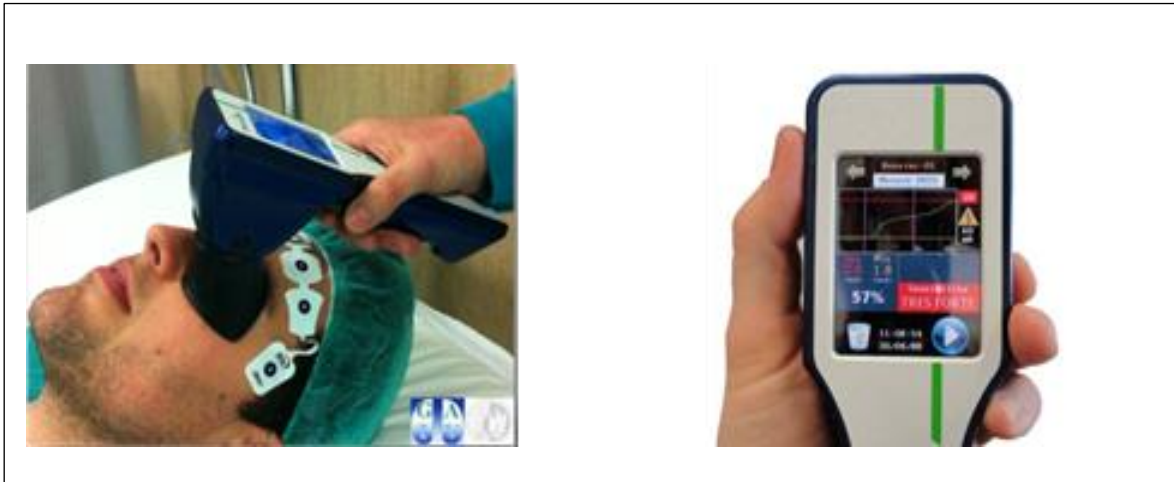


B. Procedimiento de medición

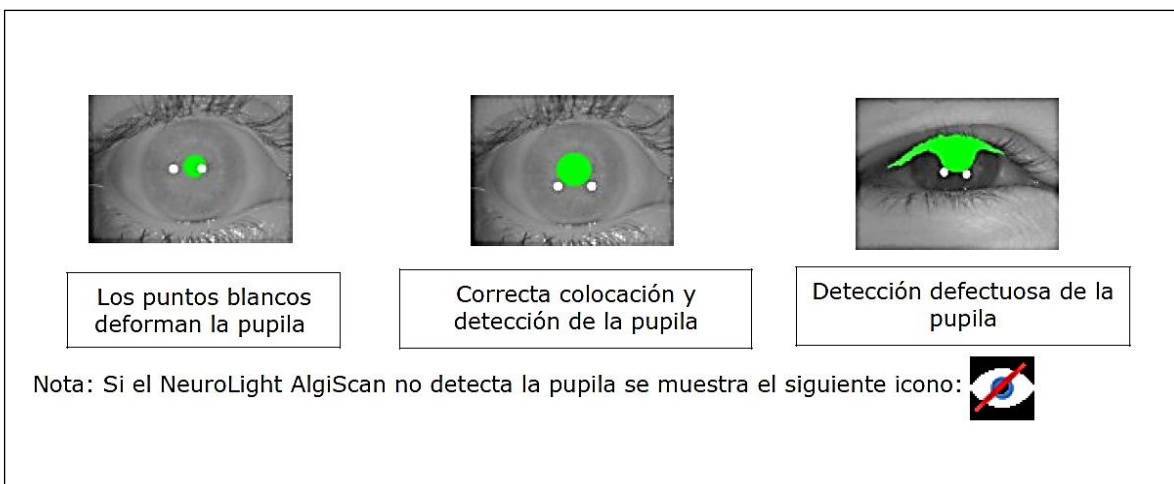
Colocación correcta de NeuroLight AlgiScan®

El ocular negro de Silicona del NeuroLight AlgiScan® debe estar en contacto con la parte superior e inferior de la cuenca del ojo, pero sin ejercer ninguna presión.

El aparato debe sujetarse firmemente para que no se mueva.



La pupila del paciente debe estar centrada en la pantalla y completamente de color verde. Es importante cuando se mide una pupila muy pequeña, colocar el NeuroLight AlgiScan® de manera que las manchas blancas (reflexiones de los diodos infrarrojos) no deformen el contorno de la pupila detectada. Debe detectar la pupila correctamente durante un mínimo de 2 segundos, para dejar a la pupila tiempo para adaptar su tamaño a la oscuridad.

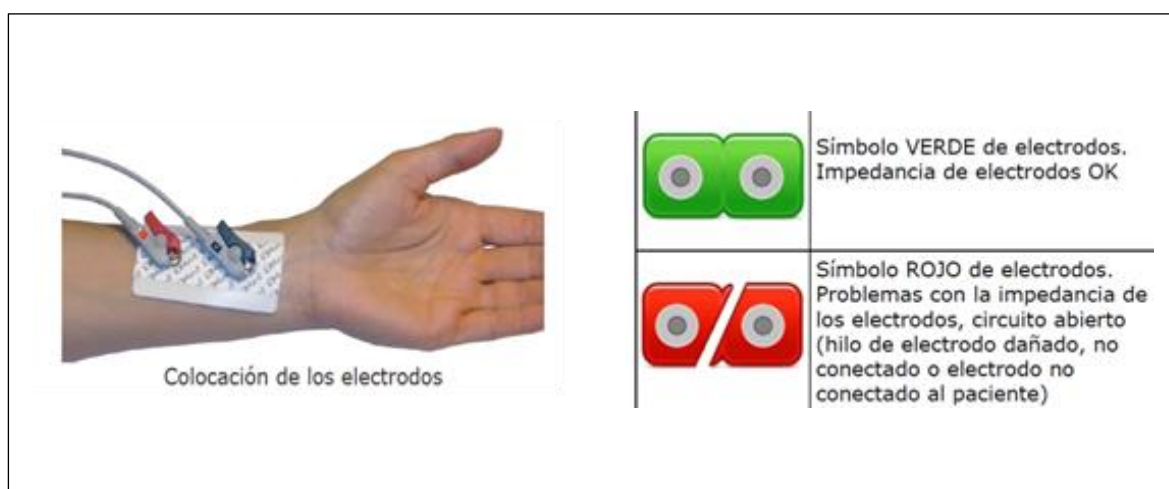


C. Conexión y colocación de los electrodos de estimulación

Conectar el NeuroLight AlgiScan® a los electrodos IDMED.

Escanear el código de barras en la bolsa de los electrodos. Presentar el código de barras al visor del pupilómetro y esperar a la señal acústica y la aparición del mensaje nuevo paciente en la pantalla del pupilómetro.

Colocar el sensor en la ruta del nervio cubital, en la cara interior de la muñeca y conectar los electrodos siguiendo las indicaciones de la imagen a continuación.



Comprobar en el pupilómetro que aparece **la señal verde** de buena impedancia en la parte inferior de la pantalla. Si no fuera así, presionar ligeramente sobre los electrodos una vez colocados en la piel. Si fuera necesario se podría poner un poco de gel conductor en cada uno de ellos para conseguir una señal de impedancia VERDE.

D. Modalidad del pupilómetro a utilizar durante el proyecto:

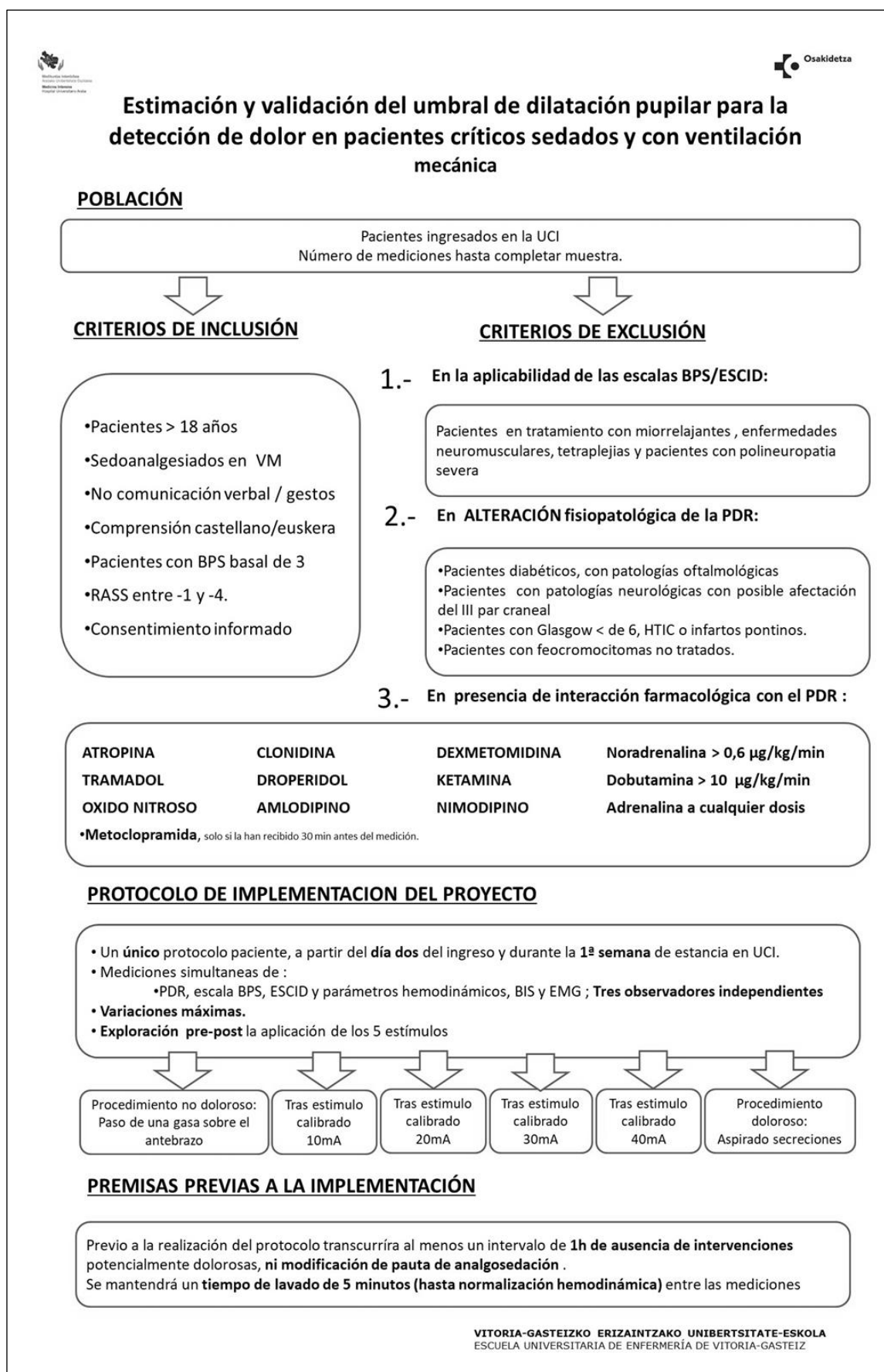
- **Modo "DRP"**: Grabación de forma continua de la variación del tamaño de la pupila, durante el asprado endotraqueal.
- **Modo "Tétanos"**: medición de la respuesta pupilar tras la estimulación eléctrica calibrada previamente seleccionada (10mA, 20mA, 30mA, 40mA) una vez elegida la opción tétanos del pupilómetro.

E. Protocolo de medición:

- Seleccione el símbolo de la prueba deseada.
- Leer código de barras y verificar la impedancia de los electrodos.
- Verificar la detección de la pupila y la posición de los diodos
- Activar la grabación pulsando el botón verde y manteniéndolo pulsado hasta el final de la prueba. Durante la grabación (20 segundos en el modo "DPR") los segundos cuentan hacia atrás y se muestran en la pantalla del NeuroLight AlgiScan®. En el modo "Tétanos", una señal acústica indica el inicio y fin de la grabación (o medición).
- Pulsar modo detener para congelar la imagen analizada y la medición actual.
- Se anotarán en el cuadernillo de recogida de datos del paciente, los valores de tamaño pupilar basal en (mm), variación del tamaño pupilar en (%) y los milímetros que han aumentado del tamaño pupilar inicial, después de cada procedimiento.

NOTA: todas las imágenes del dispositivo NeuroLight AlgiScan®, empleadas durante esta tesis cuentan con la autorización para su uso de Prhoinsa-Proyectos Hospitalarios Internacional, S.A.

12.9. Anexo IX. Poster explicativo del proyecto



12.10. Anexo X. Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN A FAMILIARES Y/O REPRESENTANTE LEGAL

Muy Sr./Sra. nuestro:

Le proponemos participar en un estudio de investigación promovido por investigadores del Hospital dirigido por D^a YOLANDA LOPEZ DE AUDICANA JIMENEZ DE ABERASTURI. El estudio se titula “Estimación y validación del umbral de dilatación pupilar para la detección de dolor en pacientes críticos sedados y con ventilación mecánica”, que en su centro, será dirigido por.....

Así mismo, y siguiendo los estándares internacionalmente reconocidos y la normativa legal vigente en España sobre investigación, este estudio cumple todas las exigencias legales y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del HUA.

Antes de que usted decida autorizar la participación de su familiar, es importante que lea detenidamente la siguiente información y que realice todas las preguntas y aclare todas las cuestiones que crea conveniente con un familiar/amigo o con su médico.

¿Debo autorizar su participación?

La participación en el estudio es completamente voluntaria. Rechazarla no acarreará ningún deterioro en la calidad de la asistencia y tratamiento de la enfermedad de su familiar. Además, podrá retirar en cualquier momento la autorización a la participación de su familiar en el estudio, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en los cuidados médicos que reciba. El médico que atienda a su familiar también podrá decidir, por alguna consideración médica, o por cualquier otra razón, retirarle del estudio si así lo cree conveniente.

¿En qué consiste el estudio y cómo se va a llevar a cabo?

El objetivo de este estudio es evaluar el grado de dolor que presenta el paciente mediante el reflejo de dilatación pupilar (variación del tamaño de la pupila - PDR) y compararlo con el dolor medido a través de las reacciones del paciente al estímulo, según la escala de dolor BPS. Durante el ingreso su familiar precisará de ventilación mecánica y permanecerá sedoanalgesiado, es decir dormido y con analgésicos que garanticen un nivel de confort óptimo, siguiendo el protocolo de sedoanalgesia de la unidad revisado y actualizado en diciembre del 2015. Esto hace que su familiar no pueda expresar de forma verbal la presencia de dolor.

La dilatación de la pupila es una reacción de nuestro sistema nervioso que aparece ante situaciones que nos generan dolor. Durante el estudio se trata de medir como cambia el tamaño de la pupila del ojo cuando sentimos dolor para poder identificarlo en pacientes que no pueden expresarse. Para

ello, haremos uso de la pupilometría que es una técnica precisa, rápida, y sencilla, que se realiza a pie de cama en la misma UCI.

Se realizará la medición del tamaño de la pupila ante diferentes estímulos. Los estímulos serán emitidos por el propio aparato medidor de la pupila en forma de estímulos de mínima intensidad eléctrica, emitida a través de electrodos colocados en la cara interna de la muñeca, durante los que se medirá si la pupila cambia o no. Estas mediciones de la pupila también se realizarán durante el aspirado de secreciones por tubo orotraqueal (tubo de la boca por el que su familiar es ventilado con un respirador). El aspirado de secreciones es un procedimiento habitual en la atención y cuidado de su familiar, que resulta molesto para el paciente y conviene estudiar.

Como actuación alternativa en la actualidad es el uso de herramientas de evaluación del dolor a través de la observación de respuestas conductuales, es decir, a través de escalas que puntúan las reacciones del paciente que pudieran reflejar dolor. Estos comportamientos pueden ser difíciles de codificar y dependen de la persona que los observa quedando expuesta a posibles interpretaciones en función de su experiencia parte de éste. La valoración en estos pacientes es muy dificultosa. Además, sabemos que el dolor tratado de forma inadecuada puede tener consecuencias negativas para el paciente.

Es por ello por lo que, en este tipo de pacientes, que no pueden expresar ellos mismos su dolor, la búsqueda de sistemas o instrumentos de valoración objetivas de detección y medición del dolor, son fundamentales para poder ajustar de forma adecuada los tratamientos analgésicos que precisan.

¿Qué beneficios puedo esperar por el hecho de participar en el estudio?

La participación de su familiar en el estudio permitirá hacer posible la línea de investigación abierta entorno a la búsqueda de nuevas herramientas y tecnologías que permitan conocer la presencia de dolor en aquellos pacientes que permanecen sedoanalgesiados (dormido), precisan de ventilación mecánica y no pueden expresarse. Con ello contribuirá en el avance hacia la mejora de técnicas para la identificación y gestión clínica del dolor en el paciente sedoanalgesiados (dormido) y que no se puede expresar. La participación en el estudio, no conlleva compensación económica alguna.

¿Qué incomodidades o riesgos le pueden suponer a su familiar la participación en el estudio?

La técnica a través de la cual se obtendrán los datos, es una técnica sencilla que no reporta riesgo alguno para su salud. La pupilometría es una técnica mínimamente invasiva en la que no se han descrito efecto secundario alguno. Los estímulos emitidos serán mínimamente percibidos por el paciente, siendo todos ellos de menor intensidad a los empleados en otros procedimientos incluidos en la práctica clínica habitual.

¿Cómo van a ser tratados sus datos?

Toda la información que se registrará de su familiar será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de datos de carácter personal Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016. En todo momento se mantendrá el anonimato de los pacientes y para ello, en ninguno de los documentos del estudio aparecerá su nombre, sino que le será asignado un número que será el que se utilice en todos ellos. En todos los informes escritos y publicaciones, sólo aparecerá su número de referencia. Sólo el médico responsable del estudio guardará en condiciones de seguridad, la lista que relaciona los nombres de los pacientes con los números de referencia asignados a cada uno.

Sólo tendrán acceso a los datos del estudio el personal de centro que participa en él. Los resultados del estudio siempre serán presentados de manera global y nunca de forma individualizada.

¿La participación de mi familiar me supondrá algún coste o compensación económica?

Su participación en este estudio no supondrá para su familiar ningún coste económico, así como tampoco será recompensado económicamente por ello.

Si usted tiene alguna duda o quiere más información, no dude en consultar con el médico responsable que le está solicitando este consentimiento.

Información adicional y teléfono de contacto

El presente estudio y la Hoja de Información al Familiar y Consentimiento Informado han sido aprobados por un Comité Ético de Investigación Clínica.

El médico y/o miembros de su equipo están a su disposición para atender cualquier consulta que usted quiera realizar con relación al procedimiento del estudio. Recibirá una copia de este formulario de consentimiento informado y podrá solicitar información adicional contactando con el investigador, Dr. _____ en el número de teléfono _____

GRACIAS POR LEER ESTA INFORMACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS FAMILIARES POR ESCRITO

Título del estudio: "Estimación y validación del umbral de dilatación pupilar para la detección de dolor en pacientes críticos sedoanalgesiados y con ventilación mecánica "

Yo, manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Comprendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún perjuicio para la salud de Dº.....
- He sido informado/a de que sus datos personales serán protegidos, que los resultados de su evaluación personal serán estrictamente confidenciales.

Tomando esto en consideración, OTORGO libremente mi CONSENTIMIENTO a que participe mi familiar en el estudio y a que los datos puedan ser utilizados con fines de Investigación.

Recibiré una copia firmada de la Hoja de Información al paciente y consentimiento informado

_____ Fecha: ___/___/___

Firma del Familiar y/o Representante legal participante en el estudio Día Mes Año

Nombre del Investigador que obtiene el consentimiento

_____ Fecha: ___/___/___

Firma del Investigador que obtiene el consentimiento Día Mes Año

12.11. Anexo XI. Hoja de registro de datos

DATOS DEL PACIENTE:

Nº:

SEXO: H/ M

EDAD:

IMC::

APACHE II:

GLASGOW:

MOTIVO INGRESO:

SDRA/IRA:

POST-QUIRURGICO:

POLITRAUMA:

SEPSIS:

CORONARIO:

NEUROCRITICO:

ANTECEDENTES:**DISPOSITIVOS INVASIVOS:**

Nº:

TOT/SNG:

VENOSO:

ARTERIAL:

D. PLEURAL:

S.VESICAL:

OTROS

FARMACOS SEDANTES PERFUSIÓN**DOSIS ACTUAL ml/h o mg/kg/h****DOSIS media 24h: mg/kg/h**

MIDAZOLAN

PROPOFOL

MORFICO

DOSIS ACTUAL ml/h o µg/kg/h**DOSIS media 24h: µg/kg/h**

FENTANILO

REMIFENTANILO

FARMACOS VASOACTIVOS PERFUSIÓN**DOSIS ACTUAL ml/h o µg/kg/min****DOSIS media 24h: µg/kg/min**

DOBUTAMINA

NORADRENALINA

DATOS EXPERIMENTALES:

(Una hoja de registro por cada estímulo: ND, 10mA, 20mA, 30mA, 40mA, AET)

ESTÍMULO:	
M__: PRE	M__: POST

PUPILOMETRIA:

TAMAÑO PUPILAR BASAL		
PDR (Variación en%) / Variación de la pupila (mm)		

MONITOR BIS:

BIS		
EMG		

ESCALA RASS

PUNTUACION		
------------	--	--

CONSTANTES VITALES:

FC		
TAS/TAD		
TAM		
FR		
Sat O2		

ESCALA BPS:

EXPRESION FACIAL		
MOVIMIENTO CORPORAL		
ADAPTADO A VM		
TOTAL		

ESCALA ESCID:

MUSCULATURA FACIAL		
TRANQUILIDAD		
TONO MUSCULAR		
CONFORTABILIDAD		
ADAPTADO A VM		
TOTAL		